

Recomendações da SBH

para Diagnóstico e Tratamento
das **Hepatites B e Delta**





Simpósio de Hepatologia da Região Norte

Recomendações da SBH para Diagnóstico e Tratamento das Hepatites B e Delta

Redatores documento final | Raymundo Paraná, Francisco Souto, Juan Miguel Salcedo, Thor Dantas, Wornei Braga, Edmundo Lopes, Edison Roberto Parise

Participantes

Hepatite B - 50 anos	Edison Roberto Parise (SP)
Epidemiologia da hepatite B na Amazônia Brasileira	Deborah Maia Crespo (PA)
O panorama epidemiológico da hepatite B em todo o país	Cirley Maria de Oliveira Lobato (AC)
Epidemiologia da hepatite delta	Thor Dantas (AC)
Qualidade do teste HBVDNA no país. Quais os problemas que enfrentamos e quais as recomendações para resolvê-lo?	Alan Kay (Estados Unidos)
Métodos diagnósticos de estadiamento na hepatite B	Ana Thereza Britto Gomes (BA)
Mesa redonda: desafios da hepatite B	Moderadores: Martoni Moura e Silva (AC) e Ana Ruth Araujo (AM)
Como manejar o portador inativo do vírus B	Raimundo Paraná (RS)
Como rastrear o carcinoma hepatocelular	Letícia Cancela Nabuco (RJ)
Profilaxia da hepatite B em pacientes em uso de imunobiológicos e quimioterápicos	Mário Guimarães Pessoa (SP)
Mesa Redonda: conduta terapêutica na hepatite B	Moderadores: Suzane Kioko Ono (SP) e Leila M. Beltrão Pereira (PE)
Recomendação terapêutica para pacientes não-cirróticos AgHBe positivo	Stanislas Pol (França)
Recomendação terapêutica para pacientes não-cirróticos AgHBe negativos?	Geoffrey Dusheiko (Inglaterra)
Conduta em pacientes cirróticos AgHBe positivos ou negativos pré e pós transplante	Norah Terrault (Estados Unidos)
Recomendações sobre efeitos adversos dos nucleot(s)ídeos	Maria Buti (Espanha)
Tratamento da hepatite B nas coinfeções HCV/HBV e HIV/HBV	Fernando Bessonnet (Argentina)
Mesa redonda: hepatite delta	Moderadores: Hoel Sette Jr (SP) e Gilberta Bensabath (PA)
O que temos de informação acerca dos genótipos da hepatite delta nas regiões endêmicas do Brasil?	Alan Kay (Estados Unidos)
Fatores associados a progressão da hepatite delta	Wornei Silva Miranda Braga (AM)
Como deve ser baseado o diagnóstico da hepatite delta no Brasil?	Juan Miguel Villalobos Salcedo (RO)
Tratamento da hepatite delta	Maria Buti (Espanha)

EPIDEMIOLOGIA

A hepatite B é endêmica no país. Todavia, a sua distribuição é bastante heterogênea. Há evidências de que a prevalência dos portadores de hepatite B em regiões de maior complexidade urbana tem reduzido drasticamente. Contudo, nas regiões de menor complexidade urbana e em alguns bolsões na Amazônia ocidental e no Sudeste do país, ainda permanece elevada. Através de busca sistematizada na literatura, foram encontradas cem publicações nacionais abordando prevalência ou incidência de hepatite B na população geral (não foram considerados estudos em populações de risco acrescido, como coinfectados com HIV, pacientes renais crônicos em hemodiálise, usuários de drogas injetáveis e populações privadas de liberdade). Os estudos com resultados de inquéritos conduzidos a partir do ano de 2000 mostram baixa prevalência em todas as regiões do país, significando tendência de queda em comparação com as séries históricas. A grande maioria desses relatos descreve prevalência de portadores do vírus da hepatite B (VHB) abaixo de 1% das amostras estudadas.

No entanto, ainda são detectadas populações amazônicas com endemicidade intermediária em estudos realizados no Acre, Rondônia, Amazonas e Pará. No oeste do Paraná, também se constata ainda prevalência intermediária baixa. Além dessas regiões, classicamente conhecidas como de maior endemicidade para hepatite B, foi descrita nos últimos anos prevalência intermediária entre comunidades isoladas de afrodescendentes (quilombolas) no cerrado de Mato Grosso do Sul e em moradores de rua na capital de São Paulo.

Assim, um novo mapa de prevalência da hepatite B no Brasil pode ser traçado (figura 1).

Há também diferenças em relação ao perfil dos pacientes nas diferentes regiões do país. Enquanto na Amazônia os pacientes são mais jovens e a possibilidade de sorologia positiva para AgHBe pode alcançar 50%, no restante do país a maioria dos pacientes no momento do diagnóstico tem idade mais avançada e também são AgHBe negativos. Provavelmente, isso se deve a diferenças nas rotas de transmissão do vírus, com provável predomínio da transmissão intradomiciliar nas regiões hiperendêmicas da Amazônia, enquanto no restante do País a transmissão sexual é a principal via de transmissão da doença.

HEPATITE DELTA

A hepatite delta parece ser um problema mais relacionado à Amazônia, principalmente à Amazônia ocidental. Os estudos epidemiológicos de campo têm demonstrado que a infecção pelo VHB atinge 3% a 20% da população da Amazônia ocidental e que cerca de 20% desses indivíduos estão coinfectados pelo vírus da hepatite delta.

Assim sendo, a hepatite delta é um verdadeiro problema de saúde pública na Amazônia ocidental brasileira. Entretanto, muito pouco se sabe sobre sua distribuição no restante do país. A ausência de estudos sistemáticos e mesmo da disponibilização de testes imunológicos com detecção do anticorpo antidelta IgG no SUS não tem permitido avaliar a incidência e a prevalência dessa infecção

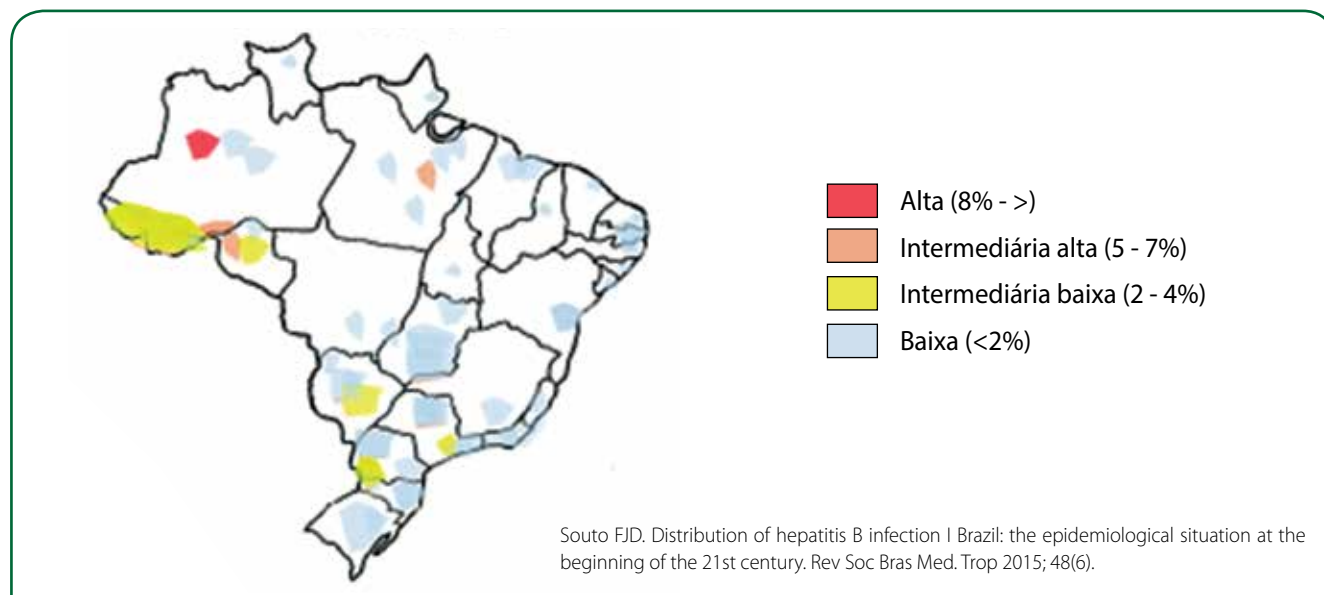


Figura 1. Prevalência de portadores do vírus de Hepatite B em população geral no Brasil a partir de 2000.

fora da região amazônica. Alguns estudos mais recentes têm descrito a hepatite delta em comunidades quilombolas do Maranhão, fato que nos leva a crer na possibilidade de haver essa hepatite em outros quilombos no Brasil.

RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO BASEADO NA EPIDEMIOLOGIA

Pelos dados epidemiológicos disponíveis, não há uma recomendação definida de rastreamento universal para hepatite B no país. Por outro lado, é racional recomendá-lo àqueles com histórico de relação sexual desprotegida, doença sexualmente transmissível no passado ou a indivíduos que vivem ou viveram na região amazônica. Já para a hepatite delta, a recomendação de investigação através do anti-HDV IgG se faz necessária em todo paciente portador do VHB na região amazônica. Fora dela, em pacientes portadores do vírus da hepatite B com elevação de aminotransferases e carga viral do VHB < 2.000 UI, assim como nos portadores de vírus B com hepatite fulminante ou quadro de doença hepática crônica agudizada (*acute on chronic*).

RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hepatite B deve ser realizado através da determinação do AgHBs. O anti-HBc-IgM deve ser investigado em caso de suspeita de doença aguda. Todavia, deve-se chamar a atenção para o fato de pacientes com a doença agudizada ou doença com muita atividade inflamatória poderem apresentar anti-HB-IgM positivo. Portanto, anti-HBc-IgM não é método diagnóstico patognomônico de infecção aguda, devendo ser contextualizado no quadro clínico do paciente.

Na infecção aguda, deve-se determinar o AgHBe como critério de risco para cronicidade. Pacientes com AgHBe positivo por mais de três meses após o início clínico da doença apresentam elevadas chances de cronificação. Nesses casos, deverão ser tratados tão logo o diagnóstico de hepatite crônica pelo VHB tenha sido estabelecido e os critérios terapêuticos definidos.

Para os pacientes com hepatite B crônica, a determinação do AgHBe também é de fundamental importância para a decisão terapêutica. Recomenda-se também avaliar o paciente AgHBe negativo com a determinação da carga viral do vírus B (HBV-DNA carga viral) para definir o tratamento conforme será discutido a seguir.

A infecção pelo vírus da hepatite delta requer o seu diagnóstico através do anticorpo antidelta, IgG. Se possível, também seria importante a determinação do antidelta IgM, não só para definir diagnóstico como também atividade de doença e prognóstico. A determinação da carga

viral pelo HDV-RNA e a determinação do antidelta IgM são as principais ferramentas no acompanhamento do paciente para as decisões terapêuticas e também como critério de resposta terapêutica. Infelizmente, esse anticorpo da classe IgM não está disponível no serviço público de saúde do país, enquanto o HDV-RNA está disponível em poucos centros, em quantidade ainda incapaz de atender toda a demanda do SUS. Desse modo, o acompanhamento da hepatite delta no Brasil apresenta importantes deficiências atualmente.

ESTADIAMENTO NA HEPATITE B

Na grande maioria das doenças crônicas do fígado, por diversas etiologias, a intensidade de fibrose guarda relação direta com a evolução da doença e suas complicações.

Ainda hoje, nas principais diretrizes, a biópsia hepática é recomendada para orientar a decisão terapêutica nos casos de infecção pelo vírus B. E, embora aqui sejam discutidos os marcadores não invasivos de fibrose na hepatite B, é relevante salientar que, para os autores dessas mesmas diretrizes, o real papel de cada um deles não se encontra bem definido e carece de investigações futuras.

Não obstante esteja demonstrada que a elevação persistente de aminotransferases seja um fator independente para o desenvolvimento de cirrose e HCC nos pacientes portadores de vírus B, é sabido que, mesmo nos pacientes com ALT normal e AgHBe negativo, há aumento de risco de cirrose e HCC com a idade e a reativação do vírus B. Desse modo, se faz necessário um estadiamento cuidadoso e, por vezes, de maior complexidade para acompanhamento da evolução da doença hepática associada ao vírus B. O acompanhamento, a longo prazo, desses pacientes deve incluir, periodicamente, dosagens de ALT, AST, FA, GGT, bilirrubinas, albumina, globulina, tempo de protrombina e ultrassonografia de abdômen.

A análise histológica da biópsia hepática permanece como o "padrão-ouro" para o diagnóstico e o estadiamento da hepatite B, uma vez que permite não só a avaliação morfológica da fibrose, mas também a descrição do tipo do infiltrado e o grau da atividade inflamatória. É ainda capaz de demonstrar evidências de doenças associadas, estabelecer com precisão um diagnóstico diferencial e contribuir para a análise da resposta terapêutica.

Embora de indiscutível valor, é necessário ressaltar que a biópsia hepática é um método invasivo, com riscos de morbidade e mortalidade entre 1/4.000 a 1/10.000. Ademais, apresenta limitações para a análise em fragmentos menores que 1,5 cm e com menos de dez espaços-porta, na concordância entre observadores e erros de amostragem.

Há várias escalas de pontuação da fibrose no tecido hepático,

bem como da atividade necroinflamatória, descritas em diversos países, mas as mais utilizadas e recomendadas são a de Ishak e a de METAVIR, que são capazes de determinar com boa precisão o grau de fibrose nos casos de hepatite B e apresentam excelente correlação entre si.

Vários métodos não-invasivos podem ser utilizados em lugar da biópsia hepática. Entre os biomarcadores estão os não comerciais FIB-4, APRI e relação AST/ALT. São simples sistemas de pontuação (escores) que utilizam resultados de AST, ALT e plaquetas. O APRI é calculado com a fórmula: $[(AST / \text{limite superior da normalidade AST}) / \text{plaquetas}(10/L)] \times 100$. O FIB-4 é calculado utilizando-se a fórmula: idade (anos) \times AST (u/L) / plaquetas(10/L) \times raiz quadrada de ALT (u/L). Eles apresentam desempenho superior à relação AST/ALT e acurácia de 86% na caracterização da fibrose avançada (F3,F4). Entre os testes comerciais, o mais utilizado é o FibroTest (FT), cuja fórmula de determinação é de propriedade da Biopredictive, Paris, France – e envolve a determinação de cinco marcadores séricos bioquímicos (α -2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, L-glutamiltanspeptidase e bilirrubinas). Segundo recente metanálise, o FT pode ser muito útil para excluir o diagnóstico de cirrose nos portadores de hepatite por vírus B, entretanto, tem desempenho limitado na identificação de portadores de cirrose, fibrose significativa e na exclusão de fibrose significativa.

Entre os métodos ditos mecânicos: constituídos pelos métodos que utilizam a medida da elasticidade do parênquima hepático como marcador (elastometria) do grau de fibrose, entre os quais estão incluídos o Fibroscan® (elastografia transitória), ARFI (*acoustic radiation force impulse imaging*), SWE (*shear wave elastography*) e a elastografia por ressonância magnética, para citar os mais conhecidos.

Para alguns autores, a elastografia transitória (ET) obtive melhor desempenho em diagnosticar fibrose avançada (F3 e F4 Metavir) do que qualquer outra fórmula com biomarcadores, oferecendo valor preditivo negativo (VPN) de 92% para pontos de corte entre 6,0 e 7,5 kPa e valor preditivo positivo de 98% para pontos de corte entre 9,0 e 12 kPa (ALT normal e elevada, respectivamente). Em uma metanálise de 18 estudos, incluindo 2.772 indivíduos, a ET foi capaz de prever a existência de cirrose com acurácia (AUROC) de 0,929 usando um ponto de corte de 11,7 kPa; o valor de corte para fibrose F3-F4 foi de 8,8 kPa com acurácia de 0,887. A ET também define estratificação de risco das complicações da cirrose hepática em pacientes com vírus B.

É sabido que a inflamação no parênquima hepático pode ser importante fator confundidor, superestimando a medida da elasticidade hepática. Como na hepatite B o componente

inflamatório pode ser relevante, alguns autores preconizaram um algoritmo baseado nos níveis de ALT. A biópsia hepática foi reservada para pacientes com medidas entre 6 kPa e 9 kPa em caso de ALT normal e com medidas entre 7 kPa e 12 kPa em caso de ALT acima do limite superior da normalidade.

O ARFI e a SWE são métodos acoplados à ultrassonografia e se constituem em métodos promissores, porém com dados ainda limitados em pacientes portadores de hepatite B.

Há ainda a possibilidade do uso de mais de um método não invasivo combinado. Nesse sentido, como exemplo, uma estratégia provavelmente custo-efetiva, em pacientes AgHBe negativos, pode ser o uso do FIB-4 juntamente com o Fibroscan.

Em conclusão, para os pacientes portadores de hepatite B, a biópsia hepática continua sendo o principal método de estadiamento de fibrose. Entretanto, os métodos não invasivos, principalmente os mecânicos – a elastografia hepática –, podem representar, nesse momento, uma boa alternativa para determinar os graus de fibrose nos casos de hepatite B, uma vez que têm apresentado bons desempenhos e acurácia.

Dos métodos mecânicos atualmente disponíveis, a elastografia hepática transitória pelo Fibroscan é a mais estudada e aceita para o estadiamento da hepatite B.

TRATAMENTO DA HEPATITE B: CONCEITO DE CURA

Cura clínica – Baseada na normalização de aminotransferases e no controle da replicação viral. Reduz o risco de progressão da doença hepática e o risco de carcinoma hepatocelular.

Cura funcional – Perda do AgHBs, porém com persistência do CCDNA associado aos critérios descritos na cura clínica.

Cura virológica – Erradicação do CCDNA com base nos critérios da cura funcional e da cura clínica.

INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO

As indicações para tratamento estão baseadas na presença ou ausência de cirrose, na evidência de agressão hepatocelular (traduzida pelas aminotransferases ou pela histopatologia do órgão) e na replicação viral.

Em pacientes AgHBe positivos, o tratamento não está recomendado em pacientes que tenham elevada carga viral com aminotransferases persistentemente dentro dos limites da normalidade, caracterizando fase de imuno-tolerância. A pacientes com idade superior a 35 anos de idade recomenda-se a realização da biópsia hepática e/ou elastografia para definir indicação terapêutica. Se a biópsia hepática mostrar atividade inflamatória e/ou fibrose compatível com o grau 2 ou maior da escala do Metavir, ou a elastografia for compatível com o grau 2 ou maior de fibrose, o tratamento deve ser

iniciado mesmo com enzimas dentro dos limites da normalidade ou discretamente elevadas.

Em pacientes AgHBe negativos, recomenda-se o tratamento sempre que a carga viral for > 2.000 UI associada à elevação de aminotransferases acima de duas vezes o normal. Para pacientes com aminotransferases normais e carga viral superior a 2.000 UI, recomenda-se o seguimento quadrimestral com HBV-DNA e aminotransferase. Se as aminotransferases se elevarem, o paciente deve ser tratado. Todavia, se a ALT é normal ou levemente acima do normal, o tratamento pode ser decidido baseado no estudo histopatológico do fígado e/ou elastografia \geq F2.

Em pacientes cirróticos, recomenda-se o tratamento com qualquer nível de carga viral e qualquer *status* sorológico para o AgHBe.

TRATAMENTO DO PACIENTE AgHBe POSITIVO

Recomenda-se o interferon peguilado por 24 a 48 semanas com base na chance de seroconversão HBeAg/anti-HBe em aproximadamente 30% dos casos, com o tratamento finito. Nos casos em que não ocorrer resposta ao interferon peguilado, pode ser iniciado tratamento com análogos nucleosídeos/nucleotídeos (NUCs).

Para pacientes com manifestações extra-hepáticas graves do tipo vasculite, recomenda-se o tratamento com NUCs independentemente da carga viral e de parâmetros de atividade inflamatória ou estadiamento de fibrose.

A pacientes não respondedores ou intolerantes ou com contraindicação ao tratamento com interferon os NUCs também estarão indicados. Tanto entecavir como tenofovir podem ser utilizados; ambos são medicamentos com

excelente barreira genética e elevada potência. Em pacientes com maior risco de enfermidades renais (diabéticos, hipertensos, etc.) ou, ainda, na impossibilidade de haver controle de função renal (disfunção tubular) e perda óssea, a preferência recai para o entecavir.

A parada do tratamento com análogo nucleosídeo é uma situação de excepcionalidade. Recomenda-se parar o tratamento caso o paciente tenha seroconversão AgHBe/Anti-HBe, mas, nesses casos, o tratamento deverá ser continuado por mais 12 meses para consolidar a seroconversão. Se ela persistir ao longo dos 12 meses e o HBV-DNA estiver indetectável, pode-se recomendar a suspensão do tratamento. Quando isso é feito, o paciente deve ser seguido a cada seis meses com carga viral, e o AgHBe deve ser solicitado caso a carga viral volte a se elevar acima de 2.000 UI.

TRATAMENTO DO PACIENTE AgHBe NEGATIVO

Nos pacientes AgHBe negativos, a decisão terapêutica deve ser tomada de acordo com as condições clínicas, carga viral acima de 2.000 UI e níveis de aminotransferases, além do grau de fibrose/inflamação no fígado. Estará sempre indicado o tratamento a pacientes com doença grave:

- insuficiência hepática aguda;
- cirrose compensada ou descompensada;
- manifestações extra-hepáticas, sobretudo a vasculite.

A indicação terapêutica a pacientes AgHBe negativos deve ser sempre considerada em pacientes com HBV-DNA acima de 20.000 UI e enzimas elevadas. Nessa situação, a investigação histológica ou por métodos não invasivos é facultativa, todavia recomendada principalmente em pacientes

- Indicação para tratamento em pacientes cirróticos AgHBe positivos.
- HBV-DNA positivo em qualquer nível.
- Aminotransferases em qualquer nível.

- Indicações para tratamento em pacientes não cirróticos AgHBe positivos. HBV-DNA em qualquer nível, aminotransferases acima de uma vez o limite da normalidade em pacientes acima de 35 anos. Aminotransferases entre uma e duas vezes acima da normalidade em pacientes abaixo de 35 anos cuja biópsia hepática e/ou Fibroscan mostre atividade e/ou estadiamento da doença \geq F2.
- Em qualquer caso com aminotransferases superiores a duas vezes o limite da normalidade (nesse caso, Fibroscan e biópsia hepática são facultativos).

em que há flutuação dos valores da carga viral. Já aos pacientes com ALT normal ou abaixo de duas vezes o limite da normalidade e carga viral variando entre 2.000 UI e 20.000 UI recomenda-se monitorar a ALT de três em três meses e a carga viral de seis em seis meses. Em caso de dúvida, deve-se considerar a biópsia hepática ou a elastografia, indicando-se o tratamento em caso de atividade inflamatória e/ou estadiamento \geq F2. Para paciente com ALT normal e carga viral abaixo de 2.000 UI deve-se considerar que ele é portador inativo e não se deve indicar o tratamento. Todavia, há recomendação para, sempre que possível, acompanhamento semestral com carga viral e aminotransferases.

As opções terapêuticas devem ser o entecavir ou o tenofovir com as mesmas recomendações feitas para pacientes AgHBe positivos. A suspensão do tratamento só deve ser considerada diante de um paciente com HBV-DNA persistentemente indetectável e com negatificação do AgHBs. Diante da perda do AgHBs, recomenda-se consolidar a resposta com um ano de tratamento após a negatificação desse marcador viral. Assim, em pacientes que apresentaram perda do AgHBs com ou sem seroconversão anti-HBs deve-se manter o tratamento por mais 12 meses, monitorando o AgHBs e o HBV-DNA. Se ao longo dos 12 meses de tratamento de consolidação o HBV-DNA for persistentemente indetectável, e o AgHBs, persistentemente negativo, deve-se retirar os medicamentos, mas monitorar o HBV-DNA, o AgHBs e as aminotransferases semestralmente.

TRATAMENTO DA HEPATITE B EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: REATIVAÇÃO OU ACUTE ON CHRONIC

Nesse caso, em pacientes AgHBe positivos ou negativos, o tratamento deve ser instituído imediatamente com nucleosídeo ou nucleotídeo análogo. Devido ao risco de insuficiência renal nos pacientes com função hepática mais comprometida, o entecavir pode ser uma droga de escolha desde que o paciente não tenha sido submetido anteriormente a tratamento com lamivudina, pelo risco mais elevado de resistência.

TERAPIA PROFILÁTICA

A reativação é definida pela elevação abrupta do HBV-DNA em pacientes com hepatite provavelmente inativa ou resolvida. Pode ser espontânea, após a suspensão de antivirais, ou após a seleção de cepas resistentes aos antivirais ou ainda em casos em que ocorra importante depressão imunológica do hospedeiro (quimioterapia, infecção HIV, uso de imunobiológicos, corticosteroides).

No que se refere aos imunobiológicos, devemos reconhecer

que existem diferenças entre eles quanto ao risco de reativação da hepatite B. Rituximab e ofatumumab estão entre os que apresentam risco elevado, enquanto infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, abatacept, atacicept, tocilizumabe, imatinib e nilotinib têm potencial intermediário de provocar reativação.

Antes da utilização de medicamentos que induzam imunossupressão é obrigatória a avaliação dos marcadores virais, especialmente AgHBs e anti-HBc, em todo paciente que tenha previsão de uso de quimioterapia, imunobiológicos ou corticosteroides em altas doses por longo prazo. Para pacientes AgHBs negativos e anti-HBc positivos, caso se submeta a uma das terapêuticas supracitadas, o paciente deve ser seguido com HBV-DNA e ALT. Se HBV-DNA $>$ 2000 UI, deve ser instituída a profilaxia antiviral e mantida de seis a dois meses após o término do tratamento. Se a quimioterapia for por curto prazo, pode-se optar pela lamivudina, mas, se for por longo prazo (superior a seis meses), recomenda-se usar tenofovir ou entecavir.

Para pacientes com AgHBs e anti-HBc não reagentes sem história de vacinação para hepatite B, esta deverá ser indicada e nenhuma outra atitude será necessária.

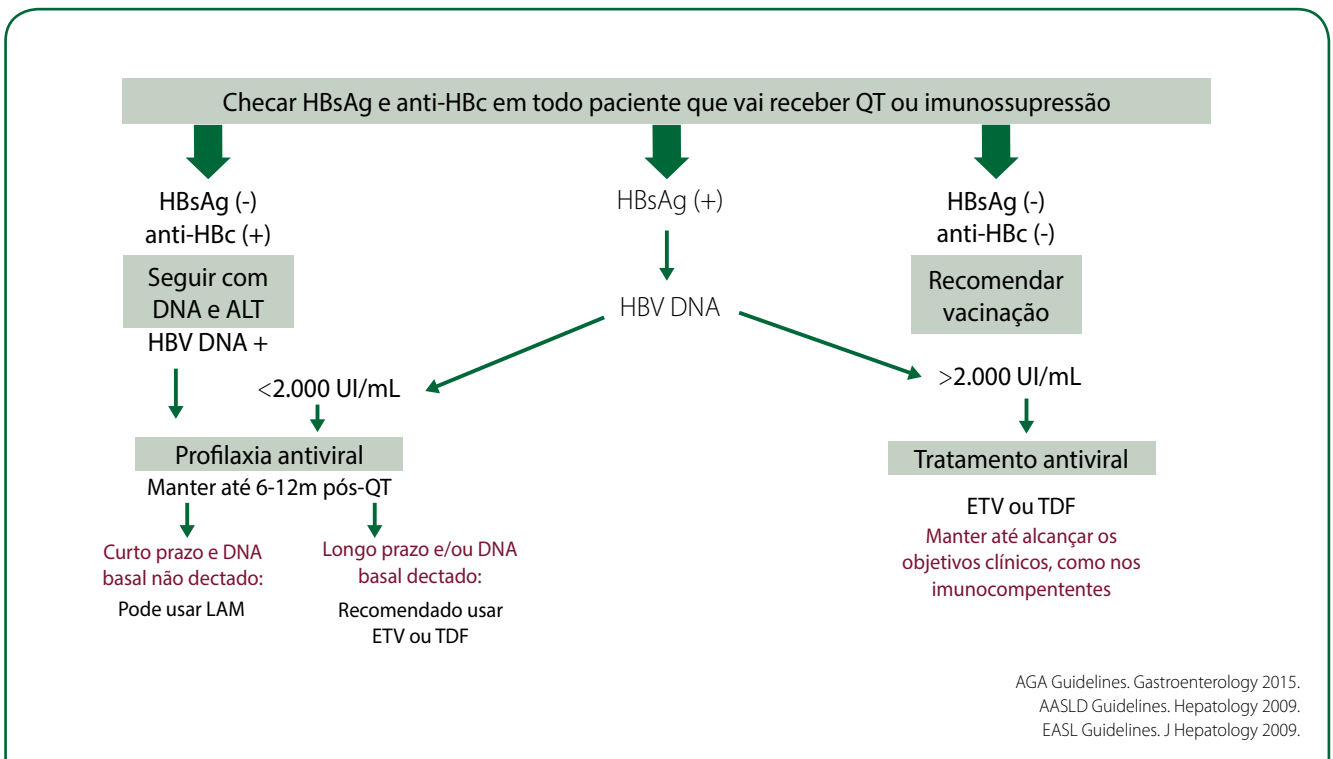
Para pacientes AgHBs positivos, HBV-DNA $>$ 2000 UI, deve ser iniciado entecavir ou tenofovir e mantido por pelo menos seis meses após o final do tratamento.

Pacientes em uso de rituximab com anti-HBc positivo, mesmo com AgHBs negativo, e pacientes AgHBs positivos, independentemente do *status* AgHBe/anti-HBe, devem receber a terapêutica profilática.

TRATAMENTO DO VHB EM GESTANTES

A SBH considera que o tratamento da hepatite B em gestantes deve ser considerado em pacientes cujas condições clínicas sejam as mesmas descritas para não gestantes. Em caso de pacientes sem as clássicas indicações para terapêutica clínica, deve-se considerar a terapêutica profilática em mulheres com carga viral elevada no último trimestre da gestação, pelo risco de transmissão transplacentária para o feto. O AgHBs é recomendado como *screening* no pré-natal de toda e qualquer gestante, independentemente de fatores de risco. O tratamento profilático deve ser instituído caso o HBV-DNA encontre-se $>$ do que 10.

A droga de escolha deve ser o tenofovir (categoria B) e a sua suspensão pode ser considerada três meses após o parto. A SBH chama a atenção para o fato de que não há recomendação de aleitamento em pacientes em uso de tenofovir pelo risco de concentração da droga no leite materno, mas a OMS não recomenda a interrupção da amamentação. Nesse caso, ficará a critério do médico a decisão.



Guidelines em pacientes HBV recebendo terapia imunossupressiva.

HEPATITE DELTA

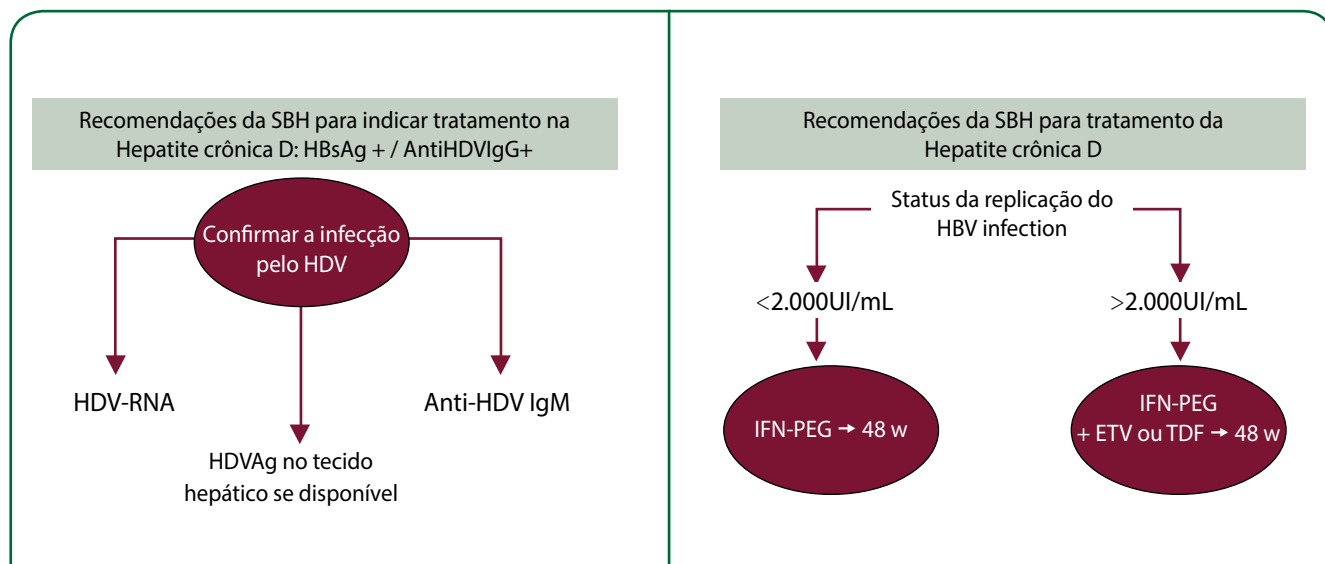
O tratamento da hepatite delta deve ser considerado em todo portador de hepatite B com HDV-RNA positivo e/ou anti-HDV-IgM positivo, independentemente dos níveis de aminotransferases. A terapia de escolha para qualquer genótipo do VHD deve ser o interferon peguilado alfa 2a.

Para pacientes que tenham replicação do VHB (HBV-DNA > 2000 UI) concomitantemente com HDV-RNA positivo, a terapia dupla com núcleos(t)ídeo análogo associado a interferon peguilado deve ser instituída apesar da ausência de ensaios clínicos randomizados. O tratamento é recomendado por 48 semanas. A suspensão do tratamento deve ser instituída após 48 semanas, todavia o paciente deve ser monitorado com HDV-RNA semestralmente ao longo de 5 anos pelo risco de reativação do vírus Delta. Para os pacientes que iniciaram concomitantemente terapia com PEG-interferon e nucleosídeo/nucleotídeo análogo devido à concomitância da replicação das duas viroses, recomenda-se a suspensão do tratamento do HDV-DNA apenas na situação em que o AgHBs tenha desaparecido e a reposta tenha sido consolidada ao longo de 12 meses adicionais de tratamento sempre que o HDV-DNA se encontre indetectável em pelo menos três determinações sucessivas.

TRATAMENTO E PROFILAXIA DA HEPATITE B NO PACIENTE TRANSPLANTADO

Cerca de 5% a 10% dos pacientes submetidos a transplante hepático (TH) têm doença hepática crônica ou hepatite fulminante relacionadas ao VHB. Inicialmente considerada como contraindicação ao transplante de fígado, a infecção pelo vírus B é atualmente uma das melhores indicações para a cirurgia, graças ao desenvolvimento e à aplicação de protocolos de prevenção da recorrência da infecção. Quando a profilaxia não é empregada, o risco de reinfecção do enxerto pelo VHB é de cerca de 80%, estando ele relacionado a doença hepática inicial (maior risco para doenças crônicas que para hepatite fulminante, risco mais elevado para hepatite delta que para monoinfecção pelo VHB) e à presença de replicação viral no momento do transplante. Com estratégias profiláticas adequadas, a probabilidade de reinfecção do enxerto cai para índices abaixo de 5%.

A reinfecção do VHB é consequência do acometimento imediato do enxerto por partículas virais circulantes ou do comprometimento do enxerto por partículas provenientes de sítios extra-hepáticos (linfonodos, baço, células mononucleares periféricas). A maioria dos casos ocorre nos três primeiros anos após o transplante. Caracteriza-se pelo



aparecimento do AgHBs no soro, pelo alto nível de replicação viral e pela evidência histológica de lesão, estando associada a importante impacto na sobrevivência do paciente e do enxerto. Grande quantidade de partículas virais no enxerto é consequência da terapia imunossupressora, que induz altos níveis de replicação. Formas graves, como a hepatite colestática fibrosante, são descritas.

PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA DO VHB

A. IMUNOGLOBULINAS PARA HEPATITE B

A imunoglobulina para hepatite B (HBIG) é administrada como profilaxia passiva. O exato mecanismo pelo qual a HBIG protege o fígado transplantado ainda é pouco conhecido. Uma hipótese sugere que a HBIG proteja os hepatócitos contra o VHB liberado de sítios extra-hepáticos através do bloqueio de receptores para o VHB. Em estudo multicêntrico europeu, observou-se dramática redução dos índices de recorrência com o uso da HBIG por um período superior a seis meses (75% nos pacientes sem profilaxia vs. 33% naqueles que receberam a HBIG, $p < 0,0001$).

Várias estratégias têm sido adotadas para manter níveis protetores de anticorpos na circulação, com injeções em intervalos regulares, habitualmente mensais, ou quando o nível do anti-HBs cai abaixo de *cut-off* considerado protetor. Existem evidências de resposta dose-dependente ao uso da HBIG. Os principais inconvenientes para seu uso incluem a necessidade de administração parenteral e de monitorização dos níveis do anti-HBs, o alto custo da HBIG e o risco de mutações. A mutação G145A na alça antigênica do determinante

“a” é a mutação mais comum, associada a escape, o que pode diminuir a eficácia da HBIG.

A maior parte das evidências suporta o uso da HBIG por via intravenosa, desde a fase anepática, em altas doses e por períodos prolongados. O uso da HBIG via intramuscular foi motivado pela redução do custo e talvez, com isso, maior facilidade de acesso à profilaxia. Estudo multicêntrico da Oceania mostrou relação custo-benefício vantajosa com uso combinado de lamivudina e HBIG por via intramuscular (800 UI por dia durante sete dias; em seguida, 800 UI semanal até alta hospitalar; posteriormente, administração mensal. Dose-se título de anti-HBs mensalmente antes de cada nova administração. Se o título está acima de 100 UI/ml, recomenda-se aplicação de 400 UI de HBIG. Quando o título está abaixo de 100 UI/ml, a dose preconizada da HBIG é de 800 UI). Autores australianos encontraram taxa de recorrência de 4% em cinco anos com esse esquema profilático, que é atualmente preconizado por portaria ministerial brasileira.

Atualmente, com o uso de análogos de núcleo(t)sideos mais potentes e com menores chances de resistência como o entecavir e o tenofovir, considera-se a possibilidade de interromper a HBIG e manter o uso prolongado de análogos de núcleo(t)sideos em pacientes selecionados, com baixo risco de recorrência (HBV-DNA indetectável antes do transplante). Em outros grupos de pacientes (altos níveis de HBV-DNA antes do transplante, coinfeção por vírus delta ou HIV, história prévia de resistência medicamentosa, risco de recidiva do carcinoma hepatocelular ou risco de baixa adesão terapêutica) a profilaxia livre de HBIG não pode ser recomendada. Essa abordagem, entretanto, ainda não é consenso em literatura.

B. ANÁLOGOS DE NÚCLEO(T)SÍDEOS

Lamivudina foi o primeiro agente antiviral oral aprovado para tratamento do VHB. Sua administração em monoterapia no pré e no pós-transplante mostrou resultados iniciais promissores. Entretanto, com o *follow-up* mais prolongado, observou-se elevada taxa de recorrência viral devido à emergência de mutações YMDD.

Vários grupos desenvolveram protocolos combinando a administração de lamivudina e HBIG na profilaxia pós-transplante. Taxas baixas de recorrência foram descritas e a hepatopatia pelo VHB passou a ser considerada como boa indicação para o TH. Falência na combinação lamivudina/HBIG foi, na maioria dos casos, relacionada ao uso prolongado de lamivudina no pré-transplante.

A emergência de resistência à lamivudina estimulou o desenvolvimento de novas drogas antivirais. Terapias com maior barreira à resistência foram desenvolvidas. Assim, candidatos a transplante passaram a usar lamivudina/adefovir, entecavir ou tenofovir antes do procedimento cirúrgico, com o intuito de fazer o TH com carga viral indetectável. Esses esquemas antivirais passaram a ser mantidos no pós-transplante e, com essas drogas, mais seguras e mais potentes, o uso da HBIG passou a ser individualizado em muitos centros transplantadores. Embora o uso da HBIG já esteja estabelecido há vários anos, ainda não existe consenso em relação a dose, via de administração e tempo de uso após a introdução dos análogos de núcleo(t)sídeos mais recentes.

Atualmente, esquema combinado de HBIG em baixas doses e análogos de núcleo(t)sídeos parece ser a estratégia efetiva para prevenir recorrência do VHB no pós-transplante.

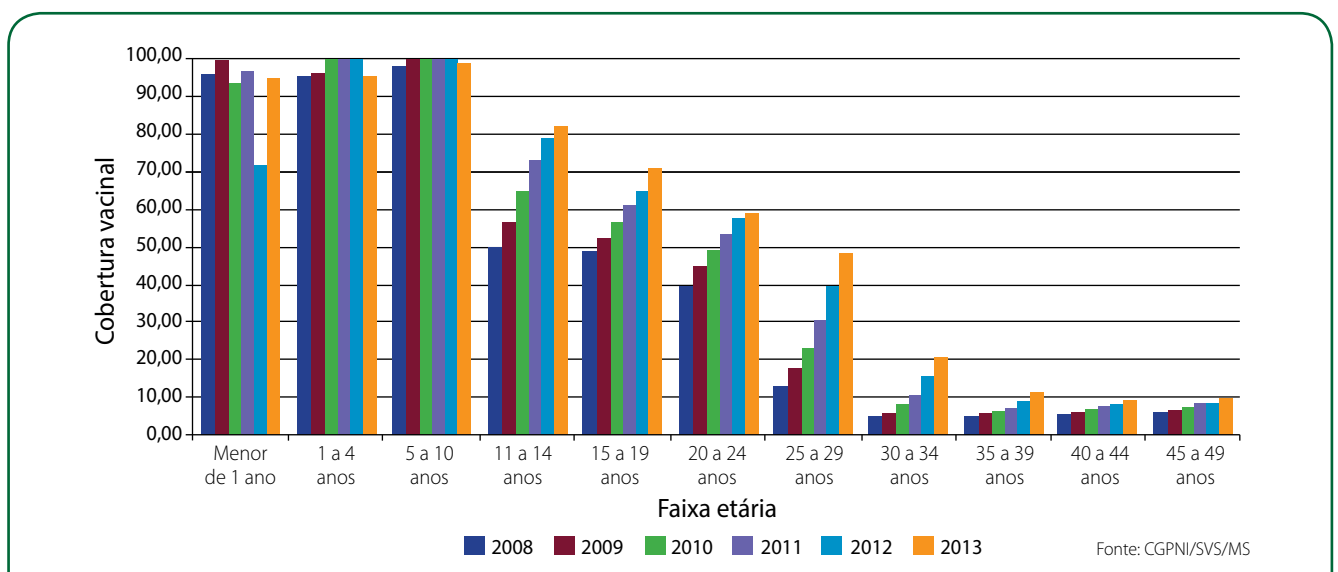
C. VACINAÇÃO

Resultados da imunização ativa com o uso de vacina para VHB após descontinuação da HBIG têm sido discordantes e controversos. Essa estratégia não é padronizada e só deve ser proposta dentro de trials terapêuticos.

TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA DA HEPATITE B

Nos dias atuais, a recorrência do VHB após o TH, embora possível, é rara. Diferentemente do vírus C, fatores relacionados ao doador não parecem afetar a agressividade da recorrência da hepatite B. São fatores que contribuem para recorrência ou progressão da doença no enxerto: positividade do AgHBe no momento do TH e carga viral acima de 100.000 cópias no momento do transplante. Carcinoma hepatocelular tem risco indeterminado (evidências conflitantes). Obviamente, a recorrência do VHB no enxerto pode também ser resultado de má aderência aos regimes profiláticos.

Devemos ressaltar que o VHB pode ser adquirido após o transplante, seja através da transmissão sexual, seja via parenteral. A prevalência da hepatite B *de novo* varia de 2% a 8% e, embora existam relatos de progressão, a história natural da hepatite B *de novo* é geralmente menos agressiva. Por causa da escassez de órgãos, fígados de doadores anti-HBc positivos são às vezes utilizados e, nesses casos, o fator mais importante relacionado à transmissão viral é o *status* sorológico do receptor. O risco é praticamente nulo em receptores anti-HBs positivos, mínimo (< 10%) naqueles receptores anti-HBs negativos e anti-HBc positivos e alto (> 50%) naqueles



Série histórica de cobertura da vacina contra a hepatite B, por faixa etária e ano, Brasil - 2008-2013.

receptores sem marcadores de exposição prévia ao VHB. Para evitarmos a ocorrência da hepatite B *de novo* devemos realizar a vacinação do VHB antes do transplante em todos os candidatos anti-HBs negativos.

Infecção do enxerto clinicamente significativa deve ser tratada com entecavir ou tenofovir. A escolha entre ambos será determinada por alguns fatores, como exposição prévia aos análogos de núcleo(t)sídeos e evidência de disfunção

renal. Por exemplo, tenofovir deve ser preferido em relação ao entecavir em pacientes que tenham tido recidiva no curso de profilaxia com lamivudina. Entecavir deve ser a escolha em pacientes *naïves* com disfunção renal importante. Com o tratamento, a supressão do VHB é alcançada, seroconversão do AgHBe é frequentemente observada e a perda do AgHBs pode ser vista com a administração prolongada de potentes análogos de núcleo(t)sídeos.

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS

1. Andreani T, Serfaty L, Mohand D et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-41.
2. Arena U, Vizzutti F, Corti G et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.
3. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10(1): 1-98.
4. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
5. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612-21.
6. Chen CF, Lee WC, Yang HI et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141:1240-8, 1248 e1241-2.
7. Chon YE, Choi EH, Song KJ et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
8. Colquhoun SD, Belle SH, Samuel D, Pruett TL, Teperman LW. Transplantation in the Hepatitis B Patient and Current Therapies to Prevent Recurrence. *Seminars in Liver Disease* 2000;20(Suppl 1):7-12.
9. Crossan C, Longworth L, Tsochatzis E et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in the UK. *J Hepatology* 2013;58(Suppl 1): S9-S12.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
11. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):197-203.
12. Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knecht RJ et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2013;20:240-7.
13. Fung J. Management of Chronic Hepatitis B Before and After Liver Transplantation. *World J of Hep* 2015;7(10):1421-6.
14. Hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International* 2012;6:531-61.
15. Hui CK, Leung N, Yuen ST et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
16. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal Management of Hepatitis B Virus Infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63(5):1238-53.
17. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis Against and Prevention of Recurrent Viral Hepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2012;18:514-23.
18. Li J, Gordon SC, Rupp LB et al. The Validity of Serum Markers for Fibrosis Staging in Chronic Hepatitis B and C. *J Viral Hepat* 2014;21:930-7.
19. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
20. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6599-603.
21. Mohamadnejad M, Tavangar SM, Sotoudeh M et al. Histopathological Study of Chronic Hepatitis B: A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems. *Int J Organ Transplant Med* 2010;1:171-6.
22. Multimer D. Prevention of de Novo Hepatitis B Virus Infection: More Seems no Better. *Liver Transplantation* 2010;16:256-8.
23. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:796-809.
24. Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O et al. Validation of liver fibrosis biomarker (Fibro-Test™) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population. *J Hepatol* 2012;57:541-8.
25. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático. Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B. Portaria SAS/MS nº 469, 23 julho 2002.
26. Roche B, Roque Afonso AM, Nevens S, Samuel D. Rational Basis for Optimizing Short and Long-term Hepatitis B Virus Prophylaxis Post Liver Transplantation: Role of Hepatitis B Immune Globulin. *Transplantation* 2015 Jul;99(7):1321-34.
27. Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver Transplantation in European Patients with Hepatitis B Surface Antigens. *N Engl J Med* 1993;329:1842-7.
28. Shouval D, Samuel S. Hepatitis B Immune Globulin to Prevent Hepatitis B Virus Graft Reinfection Following Liver Transplantation: A Concise Review. *Hepatology* 2000;32(6):1189-95.
29. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015;48(6). *No prelo*.
30. Tapper E, Afdhal N. Vibration-controlled Transient Elastography for the Patient With Chronic Hepatitis B Virus. A Practical Approach to the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:192-8.
31. Tseng JC, Kao JH. Treating Immune-tolerant Hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2015;22(2):77-84.
32. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-9.
33. Velazquez VM, Grakoui A. Immune quiescence and hepatitis B virus: tolerance has its limits. *Gastroenterology* 2012;143:529-32.
34. Villamil FG, Cairo FM. Hepatitis B Virus: Prevention of Recurrent Infection. *Clin Liver Dis* 2013;2(4):169-72.
35. Wang HY, Chien MH, Huang HP et al. Distinct hepatitis B virus dynamics in the immunotolerant and early immunoclearance phases. *J Virol* 2010;84:3454-63.



