

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA

CONSENSO SOBRE CONDUTAS NAS HEPATITES VIRAIS B e C

HOTEL PESTANA, SÃO PAULO - SP

26 E 27 DE AGOSTO DE 2005



HEPATITE B

Relatores dos Temas: Esther Dantas Correa, João Galizzi Filho, Victorino Spinelli, Luis Guilherme da C. Lyra, Henrique Sérgio M. Coelho, Raymundo Paraná, Mário G. Pessoa, Renata Perez, Luiz Caetano da Silva, Francisco Souto, Gilda Porta.

Redatores: José Carlos Fonseca, Carlos Sandoval Gonçalves, Marcelo Abrahão Costa, Marco Aurélio Lacerda, Edmundo Lopes

Introdução

- A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Estima-se a existência de 450 milhões de portadores desta forma de hepatite até 2005. Estudos epidemiológicos revelam forte relação entre infecção pelo VHB e carcinoma hepatocelular. Portanto, a vacinação contra o VHB e o tratamento precoce das suas formas crônicas são os mais importantes meios de prevenção deste tumor.

- O risco de progressão para hepatite crônica na infecção pelo VHB ocorre em 5-10% dos adultos e em 90% dos neonatos. Nas formas ictericas de hepatite aguda no adulto, observa-se percentual de apenas 2% com progressão para hepatite crônica.

- Os principais riscos de progressão para hepatite crônica B estariam relacionados com: sexo masculino; indivíduos imunodeprimidos; renais crônicos em diálise; renais crônicos pós-transplantados; homens portadores de HIV que fazem sexo com homens; crianças portadoras da Síndrome de Down; leucêmicos; variabilidade genética; mutação genética.

- Os principais fatores associados à evolução para cirrose hepática pelo vírus B seriam: idade; picos de ALT; sintomas persistentes; gravidade histológica; gamaglobulinemia; determinados tipos de genótipos do VHB; portador do VHB mutante pré-core; portador do VHB mutante X; níveis séricos persistentemente elevados do HBV-DNA.

- A eficácia e o sucesso esperado no tratamento da hepatite crônica B dependem dos seguintes fatores: diminuição ou regressão dos sintomas; negatificação do HBeAg; negatificação ou redução dos níveis séricos do HBV-DNA; normalização das

aminotransferases; diminuição da necrose hepática e do processo inflamatório; diminuição da fibrogênese e do risco de cirrose e carcinoma hepatocelular.

Hepatite B aguda – Diagnóstico:

O diagnóstico da hepatite viral B aguda é feito através do quadro clínico e laboratorial.

Diagnóstico clínico

Após um período de incubação de 6 semanas a 6 meses podem aparecer em 20% dos casos manifestações clínicas inespecíficas, como astenia, mialgias, anorexia, náuseas, vômitos, aversão a alimentos, cigarros e álcool. Segue-se a fase icterícia que pode durar entre 4 a 12 semanas. Cerca de 70% dos adultos imunocompetentes apresentam uma forma subclínica ou hepatite anictérica e 30% manifestam-se clinicamente com icterícia, evoluindo em até 95% dos casos favoravelmente. A forma fulminante ocorre em menos de 1% dos casos.

Diagnóstico bioquímico

Elevação de aminotransferases geralmente acima de 10 vezes o limite superior da normalidade, habitualmente com predomínio da ALT sobre AST. Os níveis de aminotransferases não têm relação com o prognóstico. O tempo de atividade da protrombina e o nível de atividade de fator V são os melhores indicadores de gravidade inicial.

Diagnóstico sorológico

O HBsAg é o primeiro marcador sorológico detectável, aparecendo entre a 2ª e 10ª semanas após a exposição ao vírus, mesmo antes do início das manifestações clínicas ou da elevação das aminotransferases. A presença do anticorpo anti-HBc IgM confirma o diagnóstico de hepatite B aguda, e pode ser o único marcador sorológico detectado nas formas graves ou fulminantes. Este marcador deve ser solicitado em todos os casos de suspeita clínica de hepatite aguda. **(CONSENSO)**

Quando a infecção é auto-limitada a viremia rapidamente se torna indetectável e o HBeAg desaparece em poucas semanas sendo substituído pelo anticorpo correspondente (anti HBe). Na prática o sistema “e” não é utilizado rotineiramente na avaliação de hepatite B aguda. Contudo, este antígeno pode ser útil, pois a sua persistência após o 3º mês tem implicação prognóstica, sugerindo evolução para cronicidade.

Tratamento

O tratamento da hepatite B aguda é suportivo e sintomático, recomendando-se cautela no uso de medicações nestes pacientes. A dieta pode ser normal, respeitando-se a tolerância do paciente. Bebidas alcoólicas devem ser evitadas. Não há evidências de que o repouso traga benefícios à evolução clínica, devendo-se contudo evitar esforços físicos excessivos na fase aguda da doença.

Pacientes manifestando hepatite aguda grave ou subaguda devem ser encaminhados a centros especializados.

Até o momento não existem evidências que justifiquem o uso de medicamentos antivirais e drogas imunomoduladoras na fase aguda da hepatite B em condições habituais. Na hepatite aguda grave, a Lamivudina deve ser usada (**CONSENSO**).

Critérios de resolução

A hepatite B aguda resolvida pode ser definida pelos seguintes critérios:

1. desaparecimento dos sinais e sintomas;
2. normalização de aminotransferases e
3. negatificação do HBsAg e aparecimento de anti-HBs no soro do paciente.

Como diagnosticar a hepatite B crônica em atividade: qual o papel dos exames de laboratório?

A hepatite B crônica em atividade caracteriza-se pela presença do HBsAg no soro por mais de 6 meses, HBV-DNA no soro em altos títulos, elevação persistente ou intermitente de aminotransferases séricas e evidências histológicas de processo necroinflamatório.

Distinguem-se dois tipos:

- 1 - Hepatite B crônica HBeAg positiva
- 2 - Hepatite B crônica HBeAg negativa

Hepatite B crônica HBeAg positiva: presença de HBeAg, anti-HBe ausente, com nível de HBV-DNA no soro acima de 10^5 cópias/mL (>100.000 cópias) (**CONSENSO**).

Hepatite B crônica HBeAg negativa: ausência de HBeAg, anti-HBe presente, com nível de HBV-DNA no soro acima de 10^4 cópias/mL (>10.000 cópias) (**CONSENSO**). Esta forma está geralmente relacionada a infecção por uma variante do VHB (*mutante pre-core ou core promoter*) com ausência ou redução da secreção de HBeAg no soro, tornando-o indetectável, mas com HBV-DNA presente. É válido notar que este perfil sorológico pode ser ocasionalmente confundido com o perfil do portador inativo, a ser discutido adiante.

Para paciente HBeAg negativo e ALT persistentemente normal (supostamente portador inativo) deve ser solicitada quantificação do HBV-DNA. (**CONSENSO**)

Como diagnosticar a hepatite B crônica em atividade: Qual o papel da biópsia hepática?

A avaliação histológica é a forma mais acurada de identificar doença hepática provocada pelo VHB. Nem sempre há boa correlação entre níveis séricos de DNA, aminotransferases e as alterações histológicas. Não houve consenso que a biópsia hepática deve ser indicada em todo paciente com hepatite B crônica candidato a tratamento. (**ACEITAÇÃO 48%**)

O exame histopatológico permite a graduação da atividade necroinflamatória, estadiamento do grau de fibrose e a detecção de eventuais doenças associadas.

A biópsia deverá ser feita, preferencialmente por via percutânea, com ou sem o auxílio da ultrassonografia (**CONSENSO**).

Para paciente HBeAg negativo e ALT persistentemente normal e HBV-DNA > 10^4 cópias/ml (>10.000 cópias) deve ser indicada a biópsia hepática. (**CONSENSO**).

A biópsia poderá ser dispensada nas seguintes situações:

1. Contra-indicações à biópsia;
2. Diagnóstico prévio de cirrose hepática;
3. Recusa do paciente apesar dos esclarecimentos médicos;

Critérios para definição do portador de infecção crônica pelo VHB, sem necessidade de tratamento

O perfil sorológico do “portador inativo” consiste em HBsAg positivo e HBeAg negativo, acompanhado de níveis séricos do HBV-DNA inferiores a 10^4 cópias/mL (<10.000 cópias) e aminotransferases persistentemente normais, por um período superior a 6 meses. Permanece a denominação de “portador inativo” (**ACEITAÇÃO 51%**).

O diagnóstico de portador inativo só deve ser estabelecido após determinações sucessivas de HBV-DNA e aminotransferases séricas ao longo de 12 meses, já que a hepatite B crônica HBeAg negativa (mutante *pre-core*) pode, como já dito, cursar durante algum tempo com níveis baixos de HBV-DNA, dificultando o diagnóstico diferencial.

Além do estado de portador inativo do VHB, um pequeno percentual de pacientes apresenta-se com quadro de cirrose hepática inativa. Este grupo de pacientes não deve receber medicação antiviral (**ACEITAÇÃO 67%**).

Recomenda-se que todos os portadores inativos do VHB devam ser seguidos, a cada 6 a 12 meses, com determinações das aminotransferases, da Alfaetoproteína e ultrassonografia abdominal (**CONSENSO**). Na vigência de elevação das aminotransferases (maior que 2 vezes o LSN) o estado de “portador inativo” deve ser reconsiderado, havendo necessidade de avaliar a replicação viral com a pesquisa do HBeAg e HBV-DNA sérico e biópsia hepática.

Como tratar hepatite B crônica com HBeAg positivo? Qual o papel da carga viral?

Nem todos os portadores de VHB devem ser tratados.

Deve-se tratar o paciente com hepatite crônica HBeAg positivo, com HBV-DNA acima de 10^5 cópias/mL (100.000 cópias), aminotransferases elevadas acima de 2 vezes o LSN e biópsia hepática demonstrando atividade necroinflamatória ou fibrose.

Um período de observação de 3 a 6 meses nos indivíduos com doença compensada e ALT elevada é desejável, pois pode haver soroconversão espontânea do HBeAg para o Anti-HBe.

Aqueles com ALT normal devem ser monitorizados, pois respondem mal às drogas atuais.

Nos indivíduos com ALT minimamente elevada (até 1,5x LSN) a biópsia hepática está indicada, devendo o tratamento ser realizado naqueles com fibrose moderada (a partir de F2 das classificações SBH/SBP ou Metavir) ou com inflamação moderada ou intensa.

No momento existem cinco drogas disponíveis para o tratamento da hepatite crônica B: interferon alfa, lamivudina, interferon peguilado, adefovir dipivoxil e entecavir. Qualquer uma das drogas acima poderá ser utilizada como primeira opção de tratamento, dependendo das características do caso.

A escolha do tratamento inicial é individualizada e deve levar em conta os seguintes fatores:

1. probabilidade de resposta
2. idade
3. comorbidades
4. função hepática

5. presença de cirrose
6. rapidez de ação
7. resistência às drogas
8. custo das drogas
9. efeitos colaterais
10. escolha do paciente

Interferon alfa: deve ser utilizado na dose de 4,5 a 5 milhões de unidades diariamente, ou 9 a 10 milhões de unidades três vezes por semana, por um período de 16 a 24 semanas.

Lamivudina: deve ser utilizada na dosagem de 100 a 150 mg diários por via oral. O tratamento deve ser inicialmente prescrito por 01 ano, e deve ser mantido até que a seroconversão ocorra. Após a seroconversão, deve ser ainda mantido por mais 06 meses para melhorar a chance de resposta sustentada.

Após a suspensão da droga o paciente deve ser monitorizado frequentemente com ALT e HBV DNA quando disponível. Quando da não ocorrência da seroconversão deve ser mantida enquanto não ocorra evidência de resistência à droga.

Interferon peguilado: deve ser utilizado nas dosagens de 180 mcg por semana (alfa 2A) ou 1,5 mcg / kg por semana (alfa 2B), por 48 semanas.

Adefovir dipivoxil. Deve ser prescrito na dosagem de 10 mg ao dia, via oral. A duração do tratamento ainda é incerta, porém sugere-se que seja mantida até à seroconversão.

Entecavir. Prescrito nas dosagens de 0,5 a 1,0 mg / dia, e a duração do tratamento ainda é indeterminada.

A determinação da carga viral pré-tratamento da hepatite crônica HBeAg positivo é desejável, mas não é fundamental para o tratamento visto que a imensa maioria dos pacientes tem altas cargas virais.

» *Pacientes com ALT >2x LSN com doença estável e boa função hepática:*

- Interferon α convencional por 4 – 6 meses ou Interferons peguilados por 12 meses;
- Lamivudina (níveis séricos pré-tratamento da ALT > 5x LSN - preferido);
- Adefovir por período prolongado, ou na vigência de resistência à Lamivudina, mantendo a associação por pelo menos 3 meses (**CONSENSO**);
- Entecavir por período ainda indeterminado;

Os interferons alfa convencional e peguilados devem ser considerados como primeira escolha para a maioria dos pacientes HBeAg positivos. (**CONSENSO**)

» *Pacientes com contraindicação ao INF mas com doença hepática estável, sem cirrose, com ALT entre 2,5 e 5x LSN:*

- Lamivudina 100-150mg/dia – monitorar ALT a cada 3 meses e HBV-DNA a cada 6 meses. Caso haja resistência à LMV (elevação ALT, \uparrow de 1 log HBV-DNA) - promover resgate com Adefovir 10mg/dia;
- Entecavir – resultados do 1º ano são promissores, mas os resultados além de 1 ano são desconhecidos, (percentual de seroconversão, resistência, etc);

- Após a seroconversão com qualquer das drogas acima, manter o tratamento por mais 6 meses;
- » *Pacientes com cirrose compensada* :
- Adefovir associado à Lamivudina (resposta duradoura, baixa taxa de resistência viral e rápida ação);
- Entecavir – tem grande potencial, mas não há estudos relatados;
- Uso da LMV isolada exige monitorização freqüente do HBV-DNA (3/3 meses) com mudança para ADV se surgir resistência.
- Ação mais rápida → Entecavir, Lamivudina

Tratamento do paciente portador do vírus B Anti HBe positivo.

Pacientes com agressão hepatocelular HBeAg negativo e elevada carga viral devem ser considerados para biópsia e tratamento.

Não raro, as aminotransferases nesses pacientes podem flutuar correspondendo também à flutuação da replicação viral. Esse aspecto se constitui numa adversidade para o diagnóstico, uma vez que será necessária a avaliação seriada do paciente, incluindo a sua carga viral.

O vírus original da Hepatite B, HBeAg positivo, é denominado “selvagem” ou “nativo” (**ACEITAÇÃO 55%**). A ausência do HBeAg dificulta definição do objetivo terapêutico visto que a seroconversão HBeAg/AntiHBe, objetivo maior nos pacientes infectados com a cepa nativa, não pode ser utilizado nesses pacientes. Assim, a resposta bioquímica (ALT), virológica sustentada (redução persistente da carga viral) e a resposta histológica passam a ser os objetivos principais.

Tendo a sua doença hepática compensada a escolha terapêutica passa hoje pelos mesmos medicamentos usados no tratamento da cepa clássica nativa.

O interferon alfa, o interferon peguilado, a Lamivudina, o Adefovir e o Entecavir são drogas de primeira linha no tratamento de paciente AgHBe negativo com níveis de HBV-DNA $>10^5$ cópias/mL (100.000 cópias) e com ALT $> 2x$ LSN.

Em casos de HBV-DNA $> 10^7$ cópias/ML (10 milhões cópias), e ALT $> 2x$ LSN, é preferível o uso de Lamivudina, Adefovir ou Entecavir.

As dosagens são as mesmas relatadas para os pacientes HBeAg positivos, exceto para o interferon convencional que deverá ser empregado na dosagem de 5 a 6 MU 3 vezes por semana, por 12 a 24 meses.

O Interferon alfa ou o interferon peguilado têm a vantagem do tempo para o tratamento. Por outro lado, os análogos de núcleos(t)ídeos geram resposta quase que universal no que se refere à supressão viral. Contudo a emergência de cepas mutantes e resistentes aos medicamentos, assim como a indefinição do tempo de tratamento devem ser levados em consideração na escolha terapêutica.

Na cirrose compensada tratar preferencialmente com nucleosídeo/nucleotídeo análogo. Os interferons convencional e peguilado podem ser considerados em um paciente com bom perfil de tolerância, se ALT $> 2x$ LSN.

Conduta na cirrose descompensada e na recorrência da infecção pós-transplante

Na cirrose descompensada, o paciente deve ser considerado para transplante hepático.

Deve-se iniciar o mais breve possível antiviral oral, preferencialmente Lamivudina ou Entecavir, pela sua rapidez de ação, uma vez que o interferon está contra-indicado.

A droga melhor avaliada até o presente nesta situação é a lamivudina, que deve ser utilizada por tempo indefinido.

Este tratamento pode melhorar significativamente a função hepática destes pacientes e um número significativo deles virem a ser retirados de lista de espera.

Conduta na recorrência pós-transplante

A reinfecção pelos vírus da hepatite B no enxerto ocorre quase que universalmente, sendo relacionada ao nível de replicação viral à época do transplante. Portanto, a terapia objetiva reduzir a replicação viral no pré-transplante, mantendo-a sob controle no período pós-operatório. Fatores associados com baixo risco de reinfecção pós-Tx são negatividade do HBeAg e/ou HBV-DNA indetectável, superinfecção pelo vírus Delta e hepatite fulminante.

Tratamento

- Tratamento pré-transplante
- Tratamento profilático
- Tratamento da recorrência

O uso da lamivudina ou do adefovir dipivoxil no paciente cirrótico descompensado se mostrou seguro, e resulta em melhora clínica do paciente em até 6 meses, o que em muitas vezes pode atrasar a indicação de transplante hepático.

Uma vez realizado o transplante, a manutenção da lamivudina em monoterapia como profilaxia da reinfecção do enxerto não é ideal, pela elevada chance de reaparecimento do HBsAg, em até 60% dos pacientes que apresentavam replicação no momento do transplante.

Dessa forma, a utilização da combinação da lamivudina (já instituída no pré-transplante), com o HBIg, iniciado na fase anepática do transplante, se demonstrou a estratégia ideal na prevenção da recorrência da infecção, com redução dos índices de recorrência para menos de 10%. A prevenção da recorrência pós transplante com lamivudina em monoterapia foi rejeitada no consenso.

O aparecimento de cepas resistentes a lamivudina é proporcional ao tempo de tratamento e foi demonstrado em até 62% dos indivíduos transplantados, podendo resultar em quadros graves de reativação da doença e evolução para insuficiência hepática.

A aprovação do Adefovir dipivoxil para tratamento da hepatite crônica pelo VHB trouxe uma alternativa eficaz no tratamento dos mutantes resistentes a lamivudina. **(CONSENSO)**

Tratamento da hepatite B crônica em portadores de insuficiência renal crônica (IRC) e no transplante renal

Portadores de IRC com infecção pelo VHB devem ser inicialmente avaliados quanto à presença de replicação viral (HBeAg e carga viral nos HBeAg negativos). Pacientes sem evidências de replicação viral não têm indicação de biópsia hepática e podem ser liberados para o transplante renal (TxR). Pacientes com replicação viral devem ser submetidos à biópsia hepática (**ACEITAÇÃO 69%**), e, se preencherem critérios histológicos de indicação de tratamento, devem ser tratados antes da realização do TxR, independentemente dos níveis de ALT.

Existem poucos dados na literatura sobre o tratamento da hepatite B em portadores de insuficiência renal crônica. Tanto IFN como lamivudina podem ser

utilizados para o tratamento inicial nesta situação, pois até o momento, nenhum estudo comparou IFN com lamivudina quanto à eficácia e tolerância.

Quando adotado tratamento com interferon, este deve ser iniciado, como primeira escolha, com doses baixas, sendo realizado aumento progressivo da dose conforme a tolerância clínica. **(CONSENSO)**

Assim, o tratamento deve ser iniciado com dose de 3 MU, 3 vezes por semana. Após duas semanas, se a tolerância tiver sido boa, a dose deve ser aumentada para 5 MU, 3 vezes por semana, por mais duas semanas. Após este período, se o paciente mantiver boa tolerância, deve ser adotado o esquema padrão recomendado para o tratamento de hepatite B (5 MU por dia), por mais 16 semanas.

A lamivudina representa outra alternativa terapêutica e deve ser considerada droga de escolha para os pacientes intolerantes ou com contra-indicação ao IFN. Pacientes renais crônicos em tratamento conservador também devem ser tratados preferencialmente com lamivudina. A dose da lamivudina deve ser ajustada pelo *clearance* de creatinina. A dose reduzida pode ser obtida com uso da solução oral.

Tratamento da co-infecção HBV-HCV em portadores de IRC

Como os vírus das hepatites B e C compartilham as mesmas vias de transmissão, não é incomum a co-existência da infecção por ambos os vírus. Estes pacientes devem ser tratados com IFN e o esquema de doses deve ser definido pelo perfil de replicação viral, ou seja, o tratamento deve ser direcionado para o vírus que apresenta replicação viral ativa. Se houver simultaneamente replicação de ambos os vírus, o esquema de tratamento deve ser iniciado com as doses preconizadas para o tratamento de hepatite B e, após completadas as 16 semanas com dose plena de interferon para HBV (5 MU por dia), deve ser mantida a dose habitual de tratamento da hepatite C, até completar 12 meses de uso do IFN.

Profilaxia da reativação da hepatite B após o transplante renal

Nos casos de infecção pelo HBV sem indicação de tratamento, ou seja, sem evidência de replicação viral ou sem atividade necro-inflamatória ou fibrose significativas ao estudo histológico, é recomendável tratamento profilático (em pacientes com HBV-DNA indetectável) ou preemptivo (HBV-DNA detectável) com lamivudina **(CONSENSO)**, com objetivo de reduzir o risco de reativação da hepatite B no pós-transplante. Idealmente, o tratamento deve ser iniciado cerca de 3 meses antes do TxR, o que nem sempre é possível, sobretudo nos casos de transplante com doador cadáver. Nestes casos, o tratamento deve ser iniciado assim que o paciente for contactado para a realização do transplante.

Abordagem da hepatite B pós-transplante renal

Existem duas principais indicações de tratamento da hepatite B em transplantados renais: a reativação da hepatite B pós-transplante e a presença de hepatite crônica com atividade necro-inflamatória significativa e/ou fibrose septal.

A droga de escolha para tratamento da hepatite B em TxR é a lamivudina. O uso do IFN nestes pacientes está contra-indicado pelo risco de induzir rejeição do enxerto. Nos TxR com alteração da função renal, a dose de lamivudina deve ser ajustada pelo *clearance* de creatinina.

O adefovir atualmente é opção terapêutica para os casos que não apresentaram resposta ao tratamento com lamivudina ou que apresentaram resposta inicial com subsequente desenvolvimento de resistência.

A experiência com o uso de adefovir e entecavir nesta população é ainda muito limitada.

Conduta na resistência à lamivudina e outros antivirais

Uma vez constatada resistência à lamivudina, é necessária a substituição gradual por outros anti-virais como adefovir ou entecavir.

O uso do adefovir dipivoxil (ADV) na dose de 10mg via oral/dia tem ação antiviral contra o VHB nativo e contra o mutante resistente à LAM, inclusive em pacientes transplantados.

Além disso, a redução do DNA-VHB provocada pelo ADV pode acompanhar-se de reversão da forma mutante para o tipo nativo.

A resistência ao ADV surge com menor frequência e em prazo mais prolongado. O entecavir na dose de 1mg via oral/dia pode ser uma opção interessante nesses casos.

Conduta na co-infecção HIV - HBV

Todo indivíduo HIV positivo deve ser testado para a presença do HBsAg. Se este marcador for negativo, deve-se fazer a pesquisa do antiHBc total. Se positivo, verificar o anti HBs.

Na presença do antiHBc isolado deve-se solicitar o HBV-DNA, pois a infecção oculta pelo VHB é mais frequente nesta população, apesar de sua relevância ser desconhecida.

Caso HBsAg positivo testar para a presença do VHD.

É necessária a avaliação clínica - laboratorial da extensão da doença hepática nos mesmos moldes descritos para a mono-infecção pelo VHB (**ACEITAÇÃO 73%**).

Não houve consenso que biópsia hepática possa ser dispensada nos pacientes coinfectados com níveis séricos elevados de HBV-DNA (**ACEITAÇÃO 65%**).

O objetivo realístico do tratamento é suprimir o HBV-DNA com redução da progressão da doença e suas complicações.

Tratamento - quando tratar?

Na doença aguda a maioria tem resolução espontânea. Contudo, na doença fulminante deve se considerar o uso da lamivudina.

Os critérios de tratamento para o HBV são similares aos critérios adotados para o tratamento do paciente mono-infectado:

- 1) na ausência de indicação de HAART: o interferon alfa ou peguilado podem ser utilizados, com critérios de resposta similares aos mono-infectados HBV (**CONSENSO**). Na contra-indicação ao interferon convencional/ peguilado, adefovir e entecavir podem ser as opções de tratamento;

- 2) Caso haja indicação para HAART, deve-se iniciar o tratamento com duas drogas – tenofovir + lamivudina (**CONSENSO**);

Tratamento da hepatite crônica B na infância

O risco de desenvolver infecção crônica está inversamente relacionada com a idade, assim mais de 90% de crianças infectadas no período neonatal e 20 a 30% nos primeiros 5 anos de vida se tornarão portadoras crônicas. O prognóstico da hepatite crônica pelo HBV adquirida na infância permanece incerto porque a reativação da replicação viral ou da doença hepática pode ocorrer na idade adulta e a seroconversão para antiHBe não é invariavelmente associada com remissão da doença hepática e clareamento mantido do HBV-DNA.

A investigação das crianças infectadas pelo HBV inclui:

- 1) avaliação clínica e determinação de ALT, HBsAg, HBeAg e antiHBe a cada 6 meses;
- 2) alfa fetoproteína e ultrassonografia anualmente independente do HBeAg;

Os critérios para indicação de tratamento na infância são:

- 1) crianças maiores de 2 anos ;
- 2) duas determinações de HBsAg positivas no intervalo de 6 meses;
- 3) evidências de replicação viral : HBeAg positivo ou HBV-DNA detectável quando antiHBe positivo;
- 4) aumento de ALT > 1,3 vezes o valor normal em duas determinações no intervalo de 6 meses;
- 5) histologia compatível com hepatite crônica (mínimo F1, A1);

Duas drogas foram liberadas para o tratamento na infância:

- » interferon α (IFN α) : O IFN α vem sendo usado na infância há mais de 10 anos na dose de 6 MU /m², em um máximo de 10 MU, 3 vezes por semana por 24 semanas. A dose deve ser reduzida nos casos de supressão da medula óssea ou febre (ocorre em 20% dos casos). A perda do HBV-DNA ou seroconversão para anti-HBe, varia de 20- 58% no ocidente, e de 3-17% no oriente;

As aminotransferases elevadas têm valor preditivo para resposta à terapêutica com interferon na infância (**CONSENSO**).

- » a lamivudina resulta em seroconversão para antiHBe em aproximadamente 1/4 dos pacientes; até 20% das crianças tratadas desenvolvem mutação YMDD resistente a lamivudina;

Assim, criança com hepatite crônica B pode ser tratada com IFN α ou lamivudina. Na ausência de contra-indicação, o tratamento deve ser iniciado com IFN α (**CONSENSO**). Após período de observação por 6 a 12 meses, em não havendo resposta (isto é HVB-DNA ainda detectável, e ALT > 1,3 vezes o valor normal), indicar lamivudina por um ano, extendendo o tratamento por pelo menos 6 meses após a

seroconversão do HBeAg. Ainda não se sabe se devemos manter a lamivudine nos casos sem resposta.