

2023

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO
E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS DE
HEPATITE B
E COINFECÇÕES

Brasília - DF
2023



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente

PROTOCOLO CLÍNICO
E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS DE
HEPATITE B
E COINFECCÕES



Brasília - DF
2023

2023 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2023 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP 70058-900 – Brasília/DF
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais
SRTVN, quadra 701, via W5 Norte, lote D, Edifício PO700, 5º andar
CEP 70058-900 – Brasília/DF
E-mail: hv@aids.gov.br
Site: www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hepatites-virais

Comitê editorial:

Draurio Barreira Cravo Neto
Ethel Leonor Noia Maciel

Coordenação-geral:
Maria Clara Gianna

Organização:

Mario Peribanez Gonzalez
Elton Carlos de Almeida
José Nilton Neris Gomes
Karen Cristine Tonini
Lorraine Melissa Dal-Ri

Grupo elaborador:

Aline Almeida da Silva
Ana Cristina Garcia Ferreira
Ana Paula Maciel Gurski
Bruno Pinheiro dos Santos
Carlos Alberto de Albuquerque Almeida Junior
Elton Carlos de Almeida
Gláucio Mosimann Júnior
José Nilton Neris Gomes
Karen Cristine Tonini
Lorraine Melissa Dal-Ri
Paulo Roberto Abrão Ferreira
Tiago Dahrug Barros
Camila Francisca Tavares Chacarolli
Marta da Cunha Lobo Souto Maior

Colaboração interna:

Ana Mônica de Mello
Ávila Teixeira Vidal
Fernanda Gonçalves Ferreira Salvador
Gerson Fernando Mendes Pereira
José Boulosa Alonso Neto
Lino Neves da Silveira
Luciene Fontes Schluckebier Bonan
Lucimeire Neris Sevilha da Silva Campos
Maria Clara Gianna Garcia Ribeiro
Mário Peribanez Gonzalez
Paula Pezzuto
Ronaldo Campos Hallal
Simone Monzani Vivaldini

Colaboração externa:

Adalgisa de Souza Paiva

Alice Tung Wan Song
Ana Catharina de Seixas Santos Nastri
Antônio Alci Barone
Carlos Eduardo Brandão Mello
Carlos Norberto Varaldo
Cirley Maria de Oliveira Lobato
Cristiane Pereira de Barros
Cristiane Valle Tovo
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Edson Abdala
Fernanda Fernandes Souza
Francisco José Dutra Souto
Gilda Porta
Irene Kazue Miura
Jeová Pessin Fragoso
José David Urbabaz Brito
Juan Miguel Villalobos Salcedo
Kycia Maria Rodrigues do Ó
Leticia Cancellata Nabuco
Maria Cassia Jacintho Mendes Correa
Maria Fernanda Badue Pereira
Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz
Mário Guimarães Pessoa
Mário Reis Álvares da Silva
Marcelo Simão Ferreira
Mayra Santos Mourão Gonçalves
Patrícia Lofego Gonçalves
Raquel Stucchi
Raymundo Paraná Ferreira Filho
Suzane Kioko Ono
Tania Queiroz Reuter
Themis Reverbel da Silveira
Thor Oliveira Dantas
Vencelau Jackson da Conceição Pantoja

Revisão ortográfica:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico:

Milena Hernandez Bendicho

Diagramação:

Marcos Cleuton de Oliveira

Normalização:

Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023. 144 p. : il. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hepbdigital.pdf ISBN 978-65-5993-504-8

1. Hepatite B. 2. Coinfecções. 3. Diagnóstico 4. Tratamento I. Título.

CDU 614

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2023/0353

Título para indexação:

Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis B and Coinfections

Lista de figuras

Figura 1 – Populações com indicação de rastreamento da infecção pelo HBV com HBsAg e anti-HBc	29
Figura 2 – Fluxograma de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente para populações com recomendação de rastreamento com dois marcadores	31
Figura 3 – Evolução dos marcadores do HBV nas infecções agudas e crônicas	33
Figura 4 – Fluxograma para seleção de análogos núcleos(t)ídeos para o tratamento ou profilaxia de pessoas com infecção pelo HBV maiores de 18 anos de idade	60
Figura 5 – Algoritmo de uso de alfapeginterferona 2a em pacientes com infecção crônica pelo HBV, sem coinfeção com o HDV	61
Figura 6 – Algoritmo da classificação de risco de reinfeção pelo HBV pós-transplante hepático e profilaxia indicada	88
Figura 7 – Rastreamento e critérios para estabelecer a profilaxia da transmissão vertical do HBV	96
Figura 8 – Fluxograma de condutas em coinfectados HBV-HCV	113
Figura 9 – Fluxograma de rastreamento/diagnóstico para coinfeção HBV-HDV	118
Figura 10 – Fluxograma de tratamento em indivíduos com coinfeção HBV-HDV	121

Lista de quadros

Quadro 1 – Fases da infecção crônica pelo HBV	18
Quadro 2 – Populações mais vulneráveis à infecção pelo HBV, indicação de rastreamento e periodicidade	26
Quadro 3 – Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B	32
Quadro 4 – Pontos de corte para elastografia hepática transitória (EHT), pSWE/ARFI e 2D-SWE em pacientes com hepatite B crônica	48
Quadro 5 – Esquemas de administração de análogos nucleos(t)ídeos para tratamento do HBV em adultos	55
Quadro 6 – Indicações de tratamento alternativo para HBV com análogos nucleos(t)ídeos em adultos	56
Quadro 7 – Correção de dose de análogos nucleos(t)ídeos para pacientes com <i>clearance</i> de creatinina abaixo de 50 mL/min	57
Quadro 8 – Exames complementares na investigação de coinfeções e na rotina de monitoramento em pessoas em tratamento para hepatite B	66
Quadro 9 – Exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B	69
Quadro 10 – Exames de monitoramento do uso de alfapeginterferona 2a	71
Quadro 11 – Monitoramento laboratorial após interrupção de tratamento em pacientes com HBsAg reagente	72
Quadro 12 – Critérios para definição de hepatite B aguda grave	77
Quadro 13 – Critérios prognósticos do King's College Hospital adaptados para indicação de transplante de fígado na insuficiência hepática aguda grave pelo HBV	77
Quadro 14 – Estratificação de risco de reativação do HBV pelo uso de terapia imunossupressora e/ou quimioterapia, segundo fármacos utilizados e demais situações	79
Quadro 15 – Orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia a partir da estratificação de risco para reativação do HBV, segundo a situação de HBsAg e anti-HBc, para candidatos a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia	84
Quadro 16 – Orientações para estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgão sólido	85
Quadro 17 – Escore de Child-Pugh	104
Quadro 18 – Critérios de West-Haven para classificação da encefalopatia hepática	104

Lista de siglas

2D-SWE	Elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento
3TC	Lamivudina
α pegINF	Alfapeginterferona
AFP	Alfafetoproteína
Aids	Síndrome da imunodeficiência humana
ALT/TGP	Alanina aminotransferase
AN	Análogo nucleos(t)ideo
Anti-HAV	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do core viral (IgM ou total [IgM+ IgG])
Anti-HBe	Anticorpo que ocorre após a soroconversão do HBeAg
Anti-HBs	Anticorpo específico contra o vírus da hepatite B
Anti-HDV	Anticorpo contra o vírus da hepatite D
APS	Atenção Primária à Saúde
AST/TGO	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina direta
BNAFAR	Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do SUS
BT	Bilirrubina total
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cesaf	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CGAHV	Coordenação-Geral de Vigilância do HIV, Aids e Hepatites Virais
CHC	Carcinoma hepatocelular
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CICr	<i>Clearance</i> de creatinina
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
Cofen	Conselho Federal de Enfermagem
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Crie	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
CV-HBV	Carga viral do HBV
DAA	Antivirais de ação direta
Dathi	Departamento de HIV / Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DRC	Doença renal crônica

ECR	Ensaio clínico randomizado
ESF	Estratégia Saúde da Família
EHT	Elastografia hepática transitória
ETV	Entecavir
FIB-4	Índice de fibrose-4
FRAX	Instrumento de Avaliação de Risco de Fratura
FTC	Entricitabina
GGT	Gama glutamil transferase
HAV	Vírus da hepatite A
HBeAg	Antígeno "e" da hepatite B (caracteriza fase com alta replicação viral)
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HBV-DNA	DNA do vírus da hepatite B (pode ser usado como sinônimo de carga viral)
HCV	Vírus da hepatite C
HDV	Vírus da hepatite D
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HV	Hepatites virais
IGHAHB	Imunoglobulina humana anti-hepatite B
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
INR	Razão normalizada internacional
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
IV	Intravenoso
LSN	Limite superior de normalidade
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Metavir	Escala que mede necroinflamação e fibrose
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEP	Profilaxia pós-exposição
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PTV	Prevenção da transmissão vertical

pSWE/ARFI Elastografia por irradiação de força de impulso acústico

PVHA	Pessoas vivendo com HIV e/ou aids
PVHBV	Pessoas vivendo com hepatite B
QT	Quimioterapia
RAS	Rede de Atenção à Saúde
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RS	Revisões sistemáticas
RVS	Resposta virológica sustentada
SC	Subcutâneo
Siri	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVSA	Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
TAF	Tenofovir alafenamida
TAP	Tempo de ativação de protrombina
Tarv	Terapia antirretroviral
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TDF	Fumarato de tenofovir desopoxila
TFGe	Redução da taxa de filtração glomerular
TIS	Terapia imunossupressora
TR	Teste rápido
TTP	Tempo de tromboplastina parcial
TV-HBV	Transmissão vertical da hepatite B
UDI	Usuários de drogas injetáveis
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 História natural da infecção crônica pelo HBV	16
1.2 Vigilância das hepatites virais	18
1.3 Linha de cuidado da hepatite B no Sistema Único de Saúde	19
2 METODOLOGIA	20
3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	21
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
6 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HBV	24
6.1 Rastreamento da infecção pelo HBV	24
6.2 Confirmação diagnóstica da infecção pelo HBV	29
6.3 Interpretação de marcadores	32
7 VACINAÇÃO E OUTRAS FORMAS DE PREVENÇÃO CONTRA A HEPATITE B	34
7.1 Esquemas vacinais	35

7.2	Testagem para avaliar a resposta vacinal (anti-HBs)	38
7.3	Profilaxia pós-exposição (PEP) para HBV	41
8	AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR E ORIENTAÇÕES INICIAIS PARA PESSOAS VIVENDO COM INFECÇÃO PELO HBV	43
8.1	Recomendações para profissionais de saúde com infecção pelo HBV	45
9	TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HBV	46
9.1	Objetivos do tratamento	46
9.2	Critérios para indicação de tratamento	47
9.3	Outros critérios para indicação de tratamento/ profilaxia com antiviral	49
10	FÁRMACOS	51
11	CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DOS MEDICAMENTOS E ORIENTAÇÕES DE USO EM ADULTOS	52
11.1	Análogos nucleos(t)ídeos	53
11.2	Alfapeginterferona (α pegINF)	58
11.3	Acesso a medicamentos	62
12	SEGUIMENTO CLÍNICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM ANÁLOGOS NUCLEOS(T)ÍDEOS	63
12.1	Monitoramento da resposta terapêutica	63
12.2	Monitoramento clínico durante uso de α pegINF	71
12.3	Critérios para interrupção de terapia com análogos de nucleos(t)ídeos	72

13	MONITORAMENTO DE PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HBV SEM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	74
14	INFECÇÃO AGUDA PELO HBV	76
15	PESSOAS CANDIDATAS OU SUBMETIDAS A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA/ QUIMIOTERAPIA OU RECEPTORAS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	78
15.1	Critérios de reativação viral e exacerbação da hepatite B	78
15.2	Avaliação para profilaxia com antiviral em pessoas candidatas a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia, para adultos e pacientes pediátricos	83
15.3	Avaliação para profilaxia com antiviral em pessoas candidatas a transplantes de órgãos, sólidos para adultos e pacientes pediátricos	84
16	PROFILAXIA DA REINFECÇÃO PELO HBV NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO E PEDIÁTRICO	86
16.1	Avaliação e tratamento pré-transplante hepático	87
16.2	Medicamentos e formas de administração para a profilaxia da reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático	87
16.3	Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) para a profilaxia da reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático	89
16.4	Acesso aos medicamentos para a profilaxia da reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático	90
16.5	Monitoramento pós-transplante hepático adulto e pediátrico	91

17	GESTAÇÃO E PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV	92
17.1	Rastreamento do HBV no pré-natal	92
17.2	Tratamento da hepatite B crônica na gestação	93
17.3	Prevenção da transmissão vertical do HBV	94
18	POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	97
18.1	Antivirais para tratamento em crianças e adolescentes	99
19	MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA INFECÇÃO PELO HBV	101
20	CIRROSE DESCOMPENSADA	102
21	PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL	105
22	COINFECÇÃO HBV-HIV	106
22.1	Pessoas vivendo com HBV e uso de PrEP para HIV	108
23	COINFECÇÃO HBV-HCV	110
23.1	Superinfecção pelo HBV	111
23.2	Prevenção da reativação do HBV durante e após o tratamento com antivirais de ação direta	112
23.3	Critérios de suspensão da terapia com antivirais de ação direta para HCV em pacientes com coinfeção com o HBV	114
24	COINFECÇÃO HBV-HDV	115
24.1	Rastreamento e diagnóstico do HDV	116
24.2	Tratamento da coinfeção HBV-HDV	119
24.3	Monitoramento durante e após o tratamento	122

25 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR	123
REFERÊNCIAS	124
APÊNDICE – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA	141

APRESENTAÇÃO

A Portaria Sectics/MS n.º 25, de 18 de maio de 2023, tornou pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B (PCDT) e Coinfecções.

A atualização do PCDT de Hepatite B e Coinfecções é uma medida que cumpre o Decreto n.º 7.508, de 28 de junho de 2011, com destaque para as orientações previstas no artigo 26, que versa sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Ademais, tendo em vista o objetivo da eliminação das hepatites virais até 2030, a modernização das condutas inerentes à linha de cuidado contribui para a simplificação das ações de prevenção, rastreamento, acesso ao diagnóstico e ao tratamento e de seguimento da hepatite B. Destacam-se a seguir os principais pontos atualizados na versão de 2023 do PCDT:

- › Inclusão de orientação sobre a frequência de testagem nas populações mais vulneráveis, visando a atualização do uso dos testes rápidos e laboratoriais.
- › Inclusão de orientações sobre esquemas de vacinação e critérios para solicitação de anti-HBs, de acordo com as necessidades específicas de populações especiais, visando conferir racionalidade ao uso desse exame.
- › Redefinição do ponto de corte de ALT para indicação de tratamento, estabelecido como 1,5x o limite superior da normalidade (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres).
- › Inclusão de tenofovir alafenamida (TAF) entre as opções terapêuticas para hepatite B, seguindo os parâmetros estabelecidos pelo Relatório de Recomendação n.º 616, de maio de 2021, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).
- › Definição de critérios para a ordem de escolha dos medicamentos disponíveis.
- › Detalhamento sobre indicação de tratamento e uso de medicamentos na população pediátrica.
- › Incorporação do conteúdo do PCDT de Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático (Portaria SAS/MS n.º 469, de 23/07/2002).
- › Definição de critérios para estratificação do risco de reativação do HBV e para monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia da infecção pelo HBV.
- › Estabelecimento de critérios para a indicação de uso de IGHAHB em associação com análogos nucleos(t)ídeos na profilaxia pós-transplante, racionalizando o uso dessas tecnologias.
- › Atualização da linha de cuidado de hepatite Delta, com previsão de oferta de exame de carga viral.
- › Consolidação das recomendações sobre profilaxia pós-exposição (PEP), profilaxia pré-exposição (PrEP) e transmissão vertical do HBV.

O PCDT de Hepatite B e Coinfecções foi escrito com o propósito de facilitar a compreensão da temática pelos profissionais que não possuem experiência no cuidado das pessoas com hepatite B, e também de subsidiar os especialistas em relação às diretrizes assistenciais no SUS, no intuito de tornar o documento **uma ferramenta de assistência e de gestão, que compreenda a integralidade da linha de cuidado da hepatite B e coinfecções.**

Esperamos que este PCDT contribua para a melhoria dos serviços em saúde entregues à população brasileira e seja um catalisador para o alcance das metas para a eliminação da hepatite B até 2030.

Programa Nacional de Vigilância e Controle das Hepatites Virais



INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é muito comum e representa um grave problema de saúde pública, no Brasil e no mundo, devido à sua elevada morbidade e mortalidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em 257 milhões (3,5% da população global) o número de pessoas vivendo com infecção crônica pelo HBV e em 900 mil o número de mortes causadas por esse vírus em 2015. Os óbitos pelo HBV ocorrem, principalmente, devido à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (CHC), com uma proporção atribuída à coinfeção com o vírus da hepatite D ou Delta (HDV)¹.

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que cerca de 0,52% da população viva com infecção crônica pelo HBV, o que corresponde a aproximadamente 1,1 milhão de pessoas². As taxas de detecção de hepatite B apresentaram pouca variação nos últimos dez anos, atingindo 6,3 casos para cada 100 mil habitantes em 2019. Entretanto, quando analisadas as faixas etárias abaixo de 40 anos, observa-se um declínio nas taxas de detecção, o que pode ser atribuído, em parte, à introdução da vacinação para crianças a partir da década de 1990³. Além disso, em 2020 e 2021, respectivamente, a taxa de detecção na população geral caiu para 3,8 e 3,4 casos a cada 100 mil habitantes no país, a menor do período em análise⁴. Esses dados sugerem relação com a pandemia de covid-19, que teve forte impacto na organização dos serviços de saúde e no acesso a ações de rotina, como a realização de testes e exames para detecção da infecção.

Muitas pessoas infectadas pelo HBV desconhecem seu diagnóstico, o que dificulta a interrupção da cadeia de transmissão. Além da ampliação do acesso à testagem, é importante que a população e os profissionais de saúde conheçam as principais formas de transmissão da doença, a fim de evitar exposições de risco, e que a comunidade seja corretamente orientada em relação às medidas de prevenção.

A hepatite B é transmitida sexualmente e por contato com sangue contaminado (via parenteral, percutânea e vertical). No Brasil, as principais vias de transmissão do HBV são: relações sexuais sem preservativo com uma pessoa infectada; da mãe infectada para o bebê, durante a gestação ou o parto; compartilhamento de seringas, agulhas e outros

materiais para uso de drogas (ex.: cachimbos, canudos); compartilhamento de materiais de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam); confecção de tatuagens, colocação *de piercings* e procedimentos odontológicos, cirúrgicos, médicos e de hemodiálise, quando as normas de biossegurança não são atendidas de maneira adequada; contato próximo de pessoa a pessoa (presumivelmente por cortes, feridas e soluções de continuidade); e transfusões de sangue (mais relacionadas ao período anterior a 1993).

Em 2016, a OMS lançou uma estratégia global para a eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, visando a redução das novas infecções em 90% e da mortalidade atribuída às hepatites virais em 65%. Para tal, em relação à hepatite B, a OMS definiu as metas que estabelecem alcançar uma taxa de cobertura vacinal de 90% em menores de 1 ano, incluindo a dose ao nascimento (aplicada preferencialmente em até 12 horas); diagnosticar 90% das pessoas vivendo com HBV; e manter sob tratamento 80% das pessoas diagnosticadas que tenham indicação de tratamento¹.

O HBV possui elevado potencial de causar infecções – cerca de dez vezes superior ao vírus da hepatite C (HCV) e 100 vezes superior ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), quando considerado o risco de transmissão por exposição percutânea ocupacional⁵. Além disso, o HBV pode se manter infectante em superfícies por até uma semana em sangue seco à temperatura ambiente, o que contribui para a transmissão em ambientes relacionados à assistência à saúde, como serviços de hemodiálise⁶. O risco de cronificação da infecção pelo HBV é inversamente proporcional à faixa etária de exposição ao vírus, variando de 90% em recém-nascidos a menos de 5% em adultos imunocompetentes⁷. Ademais, a cronificação é mais frequente em indivíduos imunocomprometidos.

A hepatite B crônica progride para cirrose e outras complicações de doença hepática terminal em cerca de 20% a 25% dos indivíduos infectados^{8,9}. A incidência anual de CHC é estimada em menos de 0,6% em não cirróticos e de 2% a 3% naqueles com cirrose¹⁰⁻¹². Finalmente, pacientes cirróticos apresentam uma taxa anual de progressão para descompensação hepática estimada em 3%¹³.

1.1 História natural da infecção crônica pelo HBV

A infecção crônica pelo HBV é um processo dinâmico, que reflete a interação entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro, podendo evoluir gradual ou rapidamente. A história natural da infecção é descrita pela progressão por cinco fases distintas, de duração variável, não necessariamente sequenciais e que levam em consideração a presença do antígeno “e” da hepatite B (HBeAg), os níveis do material genético do vírus (HBV-DNA), as aminotransferases (ALT/TGP) e a presença ou ausência de inflamação e fibrose hepáticas¹⁴.

Desse modo, a realização de dosagens seriadas de ALT/TGP e HBV-DNA é necessária para guiar as decisões de tratamento. Elevações isoladas nos valores de ALT/TGP e próximas aos pontos de corte devem ser confirmadas com a repetição do teste; também se recomenda considerar outras causas de lesão hepática, como doença hepática esteatótica, doença hepática alcoólica e hepatite medicamentosa e controlada, se presentes.

A seguir, apresentam-se as explicações acerca das cinco fases da história natural da infecção pelo HBV, considerando os resultados de HBeAg e do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), além da presença de doença hepática. As fases também se encontram resumidas no Quadro 1.



- › **HBeAg reagente – Infecção:** previamente denominada fase imunotolerante, é caracterizada pela presença de HBeAg reagente, valores persistentemente normais de ALT (< 35 U/L em homens e < 25 U/L em mulheres) e altos níveis de HBV-DNA, com grande risco de transmissão viral. No fígado, há fibrose e/ou necroinflamação mínimas ou ausentes. Essa fase é mais frequente e prolongada nos indivíduos infectados nos primeiros anos de vida, podendo durar de dez a 40 anos.
- › **HBeAg reagente – Hepatite:** anteriormente denominada fase imunorreativa, é definida pela presença de HBeAg reagente, elevações nos níveis de ALT e redução nos valores de carga viral. No fígado, há necroinflamação moderada ou grave e progressão acelerada para fibrose. Pode ter duração de menos de cinco a mais de 25 anos¹⁵.
- › **HBeAg não reagente – Infecção:** antiga fase de portador inativo, sendo também denominada fase de baixa replicação viral; distingue-se por valores de ALT normais, HBV-DNA indetectável ou abaixo de 2.000 UI/mL e anti-HBe reagente (anticorpo que ocorre após a soroconversão do HBeAg), refletindo controle imune parcial da infecção. Também indica bom prognóstico em indivíduos não cirróticos que permanecem nessa fase. Entretanto, o acompanhamento clínico regular é fundamental para a rápida detecção de escape viral, resultado de imunossupressão ou de mutações que conferem capacidade de evasão à resposta imune do hospedeiro. A taxa de indetecção de HBsAg com ou sem soroconversão para anti-HBs (anticorpo específico contra o vírus da hepatite B) ocorre espontaneamente em 1% a 3% dos casos por ano¹⁴.
- › **HBeAg não reagente – Hepatite:** também chamada de fase de reativação, é definida por HBeAg não reagente (geralmente com anti-HBe reagente) e valores flutuantes e alterados de ALT e HBV-DNA. A histologia hepática mostra necroinflamação e fibrose. A maioria dos indivíduos apresenta mutação no pré-core e/ou na região do promotor basal do core. Essa fase está associada a baixas taxas de remissão espontânea da doença e a risco elevado de complicações, como cirrose descompensada e CHC.
- › **HBsAg não reagente:** denominada fase de cura funcional, é assinalada pela negativação do HBsAg sérico, com ou sem anti-HBs e/ou anti-HBc (anticorpo contra o antígeno do core viral) reagentes. Os valores de ALT são normais e os níveis séricos de HBV-DNA mantêm-se indetectáveis ou muito baixos (infecção oculta). Pela permanência da forma episomal do DNA (cccDNA) no fígado, essa fase não é considerada cura virológica ou esterilizante. Por essa razão, a imunossupressão intensa pode levar à reativação nesses pacientes, justificando o seu seguimento regular. A indetecção do HBsAg antes do início da cirrose está associada a um risco mínimo de complicações e um aumento na sobrevida.

Quadro 1 – Fases da infecção crônica pelo HBV

Parâmetros	HBeAg reagente		HBeAg não reagente	
	Infecção (fase 1)	Hepatite (fase 2)	Infecção (fase 3)	Hepatite (fase 4)
HBeAg	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente
HBV-DNA	> 10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ – 10 ⁷ UI/mL	< 2.000 UI/mL	> 2.000 UI/mL
ALT	Normal	Elevado	Normal	Elevado
Doença hepática	Ausente ou mínima	Moderada/ grave	Ausente	Moderada/ grave
Nomenclatura antiga	Imunotolerante	Imunorreativa	Portador inativo	Reativação

Fonte: adaptado do Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, 2018³¹.

1.2 Vigilância das hepatites virais

As hepatites virais são agravos de notificação compulsória e regular desde o ano de 1996, o que visa proporcionar um retrato fidedigno da situação dessas doenças no Brasil. No entanto, a subnotificação de casos ainda configura um grande desafio para a vigilância das hepatites virais. O objetivo geral da vigilância epidemiológica é monitorar o comportamento da doença e seus fatores condicionantes e determinantes, a fim de recomendar a adoção de medidas de prevenção e controle, bem como avaliar o seu impacto.

Todos os casos confirmados, incluindo surtos, devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em até **sete** dias, por meio da “Ficha de Investigação das Hepatites Virais”, a ser encaminhada periodicamente ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica local. Considera-se caso confirmado de hepatite B para fins de notificação^{16,17} o indivíduo que:

- i) apresenta um ou mais marcadores reagentes ou exame de biologia molecular (HBV-DNA) para hepatite B, a saber: HBsAg reagente (por teste rápido ou exame laboratorial); ou anti-HBc IgM reagente; ou HBV-DNA detectável; **OU**
- ii) evoluiu a óbito com menção de hepatite B na declaração de óbito; **OU**
- iii) evoluiu a óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na declaração de óbito, mas teve confirmação para hepatite B após investigação.

As principais fontes notificadoras são: unidades de saúde, hemocentros e bancos de sangue, clínicas de hemodiálise, laboratórios, comunidade, escolas e creches, dentre outras. A identificação de fatores de risco, o diagnóstico da doença e o encaminhamento adequado para o atendimento especializado conferem à Atenção Primária à Saúde (APS) um papel essencial para o alcance de melhores prognósticos e resultados terapêuticos.

Para mais informações sobre o preenchimento da Ficha de Notificação/ Investigação de Hepatites Virais, consulte o Instrucional de Preenchimento da Ficha e o Dicionário de Dados¹⁸.



1.3 Linha de cuidado da hepatite B no Sistema Único de Saúde

No contexto do SUS, a linha de cuidado pode ser definida como uma estratégia de organização do percurso assistencial centrada nas necessidades do usuário, garantindo um fluxo de cuidado integral e em rede¹⁹. O Ministério da Saúde, nos últimos anos, tem empenhado esforços na organização dos itinerários dos usuários do SUS nesse *continuum* assistencial integrado, de forma a superar a fragmentação das ofertas e fortalecer fluxos horizontais entre a Atenção Primária, a Atenção Especializada e os demais pontos da rede, a partir da valorização de um cuidado multiprofissional e compartilhado²⁰.

Tais diretrizes estão amparadas pela Portaria de Consolidação GM/MS nº 3, de 28 de setembro de 2017²⁰, em seu Anexo I, que estabelece a organização da Rede de Atenção à Saúde (RAS) do SUS e aponta a Estratégia Saúde da Família (ESF) como o principal modelo para a organização da APS, a qual deve ocupar a centralidade na ordenação das redes de atenção e na coordenação do cuidado. Os sistemas de apoio, logísticos e de governança também constituem pontos indispensáveis da estrutura operacional da RAS.

Nesse contexto, e na perspectiva de qualificação da assistência prestada às pessoas expostas à hepatite B no Brasil, foi publicada a Linha de Cuidado das Hepatites B e C no Adulto²¹, que deve direcionar a organização dos serviços considerando a realidade local, a rede de recursos instalada e a disponibilidade de dispositivos assistenciais em cada região.

A elaboração, por parte dos estados e municípios, de protocolos baseados em evidências para a regulação e o encaminhamento locorregional do usuário com hepatite B também devem ser estimulados como importante ferramenta de orientação aos profissionais de saúde e gestores, contribuindo para a qualificação da linha de cuidado local.

Futuramente, o avanço na incorporação de tecnologias digitais de cuidado a distância no SUS poderá se apresentar como um potencial facilitador para a integração desses pontos de rede, ensejando a ampliação do acesso ao matriciamento clínico e ao cuidado compartilhado em rede de forma remota e otimizada, a exemplo das novas políticas federais em andamento²² e de outras ações já consolidadas pelo Programa Telessaúde Brasil Redes²³.

2

METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT envolveu uma avaliação de revisões sistemáticas (RS) e de ensaios clínicos randomizados (ECR) para a elaboração das sínteses de evidências, as quais foram adotadas e/ou adaptadas às recomendações das diretrizes já publicadas em relação às tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite B. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice.

3

CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

B16.0 – Hepatite aguda B com agente Delta (coinfecção), com coma hepático

B16.1 – Hepatite aguda B com agente Delta (coinfecção), sem coma hepático

B16.2 – Hepatite aguda B sem agente Delta, com coma hepático

B16.9 – Hepatite aguda B sem agente Delta e sem coma hepático

B17.0 – Superinfecção Delta aguda de portador de hepatite B

B18.0 – Hepatite viral crônica B com agente Delta

B18.1 – Hepatite crônica viral B sem agente Delta



CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estão incluídas neste Protocolo as pessoas que atendam a um dos seguintes critérios:

- › Possuam diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite B com ou sem coinfeção com o vírus da hepatite D, conforme os critérios para diagnóstico, acompanhamento e tratamento estabelecidos neste Protocolo.
- › Apresentem risco de reativação viral em virtude do uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia, conforme os critérios estabelecidos neste Protocolo.
- › Sejam candidatas ou tenham sido submetidas a transplante de órgãos, e que tenham indicação de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia, conforme critérios estabelecidos neste Protocolo.
- › Atendam aos critérios para a realização de profilaxias em condições específicas, estabelecidas neste Protocolo.

5

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A Estão excluídas deste Protocolo as pessoas que não atendam aos critérios para rastreamento, diagnóstico, tratamento, monitoramento e profilaxia de hepatite B ou outras ações aqui estabelecidas.

Ainda, pacientes com hipersensibilidade, toxicidade ou intolerância a qualquer dos medicamentos preconizados neste Protocolo serão excluídos do uso do respectivo medicamento.

6

RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HBV

6.1 Rastreamento da infecção pelo HBV

A infecção pelo HBV frequentemente apresenta evolução subclínica ou anictérica, sem sinais evidentes de hepatopatia até que haja o desenvolvimento de complicações como cirrose e CHC, o que torna fundamental o rastreamento populacional.

A identificação de indivíduos infectados permite a avaliação e o seguimento clínico; o aconselhamento sobre a doença e os cuidados para a redução da transmissão; a testagem de familiares e contactantes domiciliares e sexuais; e a decisão de tratamento, acompanhamento ou profilaxia da transmissão ou da reativação viral. O diagnóstico precoce resulta no aumento da sobrevivência e/ou da qualidade de vida das pessoas vivendo com HBV e na redução da carga de doença na população.

O rastreamento da infecção pelo HBV é realizado preferencialmente pela testagem para HBsAg por meio da coleta de sangue ou do teste rápido (TR). O TR para hepatite B é uma tecnologia fundamental para a ampliação do diagnóstico, pois fornece resultado imediato (em até 30 minutos) e não necessita de estrutura laboratorial, o que permite sua execução nas unidades básicas de saúde, nas maternidades e em campanhas de testagem, bem como em regiões remotas ou de difícil acesso.



ATENÇÃO: o rastreamento da infecção pelo HBV em indivíduos com as condições a seguir deve ser realizado com dois marcadores, HBsAg e anti-HBc total, conforme o item 6.1.1 deste Protocolo:

- i) *pessoas vivendo com HIV e/ou aids (PVHA) e/ou infecção crônica pelo vírus da hepatite C – HCV (que receberão tratamento com antivirais de ação direta, os DAA);*
- ii) *pessoas com doença renal crônica (DRC) dialítica;*
- iii) *pessoas com hepatopatia crônica ou CHC sem diagnóstico etiológico;*
- iv) *usuários de drogas injetáveis (UDI);*
- v) *pessoas imunossuprimidas ou que serão submetidas a terapia imunossupressora e/ou quimioterapia; e*
- vi) *doadores de sangue, tecidos, órgãos ou sêmen.*

Além da indicação de rastreamento do HBV ao menos uma vez na vida em todos os indivíduos acima de 20 anos de idade e suscetíveis, por meio de testagem rápida ou de realização da sorologia convencional de HBsAg, outra estratégia de rastreamento se baseia na priorização de algumas populações mais vulneráveis à infecção pelo HBV, conforme o Quadro 2.

Nesses casos, consideram-se pessoas suscetíveis à infecção pelo HBV aquelas que não foram vacinadas ou não têm o registro do esquema vacinal completo, ou, ainda, aquelas que foram vacinadas, porém não apresentam títulos de anti-HBs em níveis recomendados.

Recomenda-se que as coordenações locais e os serviços de saúde estabeleçam fluxos para garantir o acesso oportuno e sob livre demanda ao teste rápido para hepatite B. O TR deve ser ofertado pela equipe de saúde a todos os indivíduos que não tenham comprovação de esquema vacinal completo para hepatite B. No caso de resultado “não reagente”, a realização ou complementação do esquema vacinal deve ser garantida.

Quadro 2 – Populações mais vulneráveis à infecção pelo HBV, indicação de rastreamento e periodicidade

<p>POPULAÇÃO^(a)</p>	<p>PERIODICIDADE DA TESTAGEM</p> <p><i>(a comprovação e/ou realização adequada da vacina suspende a necessidade de testagem periódica)</i></p>
<p>Pessoas ou filhos de pessoas nascidas na região Amazônica ou imigrantes de regiões de alta endemicidade^(b)</p>	<p>Ao menos uma vez na vida</p>
<p>Gestantes^(c) ou mulheres em planejamento reprodutivo</p>	
<p>Filhos de mães com HBsAg reagente</p>	
<p>Contatos domiciliares ou sexuais ou parentes de primeiro grau de indivíduo com HBsAg reagente</p>	
<p>Profissionais de saúde e de segurança pública (policiais, bombeiros)</p>	
<p>Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a materiais biológicos que não obedeçam às normas de vigilância sanitária^(d)</p>	
<p>Pessoas com sinais de doença hepática: alteração de enzimas hepáticas, hepatomegalia, esplenomegalia, plaquetopenia ou icterícia</p>	
<p>Pessoas com hepatopatias (incluindo HCV) e nefropatias crônicas (sem diálise)</p>	
<p>Pessoas com diabetes melito</p>	
<p>Indígenas, ribeirinhos ou quilombolas</p>	
<p>Pessoas que estiveram privadas de liberdade</p>	
<p>Pessoas procurando atendimento para IST ou com histórico de IST</p>	

continua



conclusão

POPULAÇÃO ^(a)	PERIODICIDADE DA TESTAGEM <i>(a comprovação e/ou realização adequada da vacina suspende a necessidade de testagem periódica)</i>
Usuários de drogas injetáveis, inalatórias ou fumadas, ou que fizeram/fazem uso abusivo de álcool ^(e)	Semestral
Pessoas que estão privadas de liberdade ou em outras situações de restrição ^(f)	
Trabalhadores do sexo	
Pessoas em situação de rua	
Gays e outros HSH	
Pessoas trans	
Pessoas com múltiplas parcerias sexuais e/ou uso inconstante de preservativo	
PVHA e populações imunossuprimidas (incluindo candidatos a quimioterapia/terapia imunossupressora)	Trimestral
Pessoas em uso de PrEP	Trimestral

Fonte: adaptado de Linha de Cuidado das Hepatites B e C no Adulto:

<https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/hepatites-virais/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico/>

Legenda: IST = infecções sexualmente transmissíveis; HCV = vírus da hepatite C; HSH = homens que fazem sexo com homens; PrEP = profilaxia pré-exposição ao HIV; PVHA = pessoas vivendo com HIV e/ou aids.

^(a) A vacinação está sempre indicada para pessoas com HbsAg não reagente e sem a comprovação do esquema vacinal completo. A comprovação e/ou realização adequada da vacina suspende a necessidade de testagem periódica.

^(b) Especialmente imigrantes de países da África, Oriente Médio (exceto Israel), Rússia, Mongólia, Sudeste Asiático, China e Caribe.

^(c) Preferencialmente, no primeiro trimestre ou na primeira consulta de pré-natal. Se não realizado anteriormente, na admissão para o trabalho do parto. Para as gestantes que não foram testadas em nenhum desses momentos, deve-se realizar a testagem no puerpério, o que também vale para situação de abortamento.

^(d) Inclui procedimentos em ambientes de assistência à saúde (médicos, odontológicos), procedimentos estéticos (tatuagem, *piercing*, escarificação, manicure, lâminas de barbear/depilador) e outros que não obedeceram às normas de vigilância sanitária.

^(e) A ingestão abusiva de bebidas alcoólicas ou etilismo pesado é definida, geralmente, como o consumo de ≥ 15 doses/semana e ≥ 8 doses/semana de álcool para homens e mulheres, respectivamente. Uma dose corresponde a 14 gramas de álcool puro e equivale, por exemplo, a 280 mL de cerveja com teor alcoólico de 5%; a 115 mL de vinho com 12% de álcool; e a 35 mL de destilados (cachaça, gim, vodca, rum, uísque) com 40%.

^(f) Inclui moradores e funcionários de clínicas para pessoas com déficit cognitivo, transtornos psiquiátricos ou outras situações de alta dependência em relação aos cuidados pessoais.

A equipe de saúde, nos momentos em que os usuários estiverem nas unidades, não deve perder a oportunidade de rastrear, preferencialmente com o teste rápido, agravos importantes como hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis. A vacinação e as consultas médicas ou de enfermagem são momentos oportunos para ofertar os testes. Todavia, a impossibilidade da realização da testagem nunca deve ser obstáculo para a vacinação, dado que é necessário ampliar a cobertura vacinal, em particular contra a hepatite B em adultos.

Aqueles que apresentarem TR ou imunoensaio laboratorial para HBsAg não reagente e não possuírem comprovação de vacinação contra hepatite B devem iniciar ou completar o esquema vacinal. Na ocorrência de resultado reagente para HBsAg (TR ou imunoensaio laboratorial), os serviços e os profissionais de saúde necessitam estar preparados para realizar o acolhimento, a notificação, o aconselhamento e o seguimento/encaminhamento adequado dos usuários.

ATENÇÃO: não se recomenda a testagem para HBsAg dentro de quatro semanas após a aplicação de uma dose da vacina para hepatite B, dado o risco de resultado falso-positivo pela presença do antígeno vacinal. Em pacientes dialíticos, esse período deve ser estendido para oito semanas^{24,25}.

6.1.1 Rastreamento com dois marcadores em situações especiais: HBsAg e anti-HBc total

O rastreamento com HBsAg e anti-HBc total (marcador de contato prévio ao vírus) está indicado para os seguintes grupos:

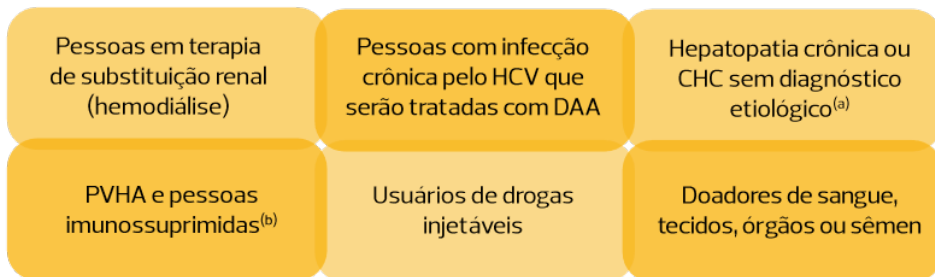
- i) pessoas vivendo com HIV e/ou aids (PVHA);
- ii) pessoas com infecção pelo HCV (que receberão tratamento com DAA);
- iii) pessoas com DRC dialítica;
- iv) pessoas com hepatopatia crônica ou CHC sem diagnóstico etiológico;
- v) usuários de drogas injetáveis (UDI);
- vi) pessoas com imunossupressão ou que serão submetidas a terapia imunossupressora e/ou quimioterapia;
- vii) doadores de sangue, tecidos, órgãos ou sêmen.

A frequência de testagem segue os critérios estabelecidos no Quadro 2. A recomendação do rastreio por meio da solicitação conjunta de HBsAg e anti-HBc total justifica-se pela maior frequência de infecção oculta pelo HBV (HBV-DNA detectável em pacientes com HBsAg não reagente) e/ou pelo risco de reativação viral nessas situações. A testagem de doadores de sangue, tecidos, órgãos ou sêmen com dois marcadores tem como objetivo evitar a transmissão viral aos receptores.

A infecção oculta pelo vírus da hepatite B pode ser definida como a persistência de longa duração de genomas virais no tecido hepático ou no soro (HBV-DNA) de indivíduos com antígeno de superfície do HBV (HBsAg) negativo, identificados a partir de técnicas de biologia molecular altamente sensíveis²⁶.



Figura 1 – Populações com indicação de rastreamento da infecção pelo HBV com HBsAg e anti-HBc



Fonte: elaboração própria.

Legenda: HCV = vírus da hepatite C; DAA = antivirais de ação direta; CHC = carcinoma hepatocelular; PVHA = pessoas vivendo com HIV e/ou aids.

^(a) Na investigação de infecção oculta pelo HBV em indivíduos com hepatopatia crônica ou CHC sem diagnóstico etiológico, recomenda-se a solicitação de HBV-DNA, mesmo na ausência de resultado reagente para HBsAg e anti-HBc total. Pode ser necessária, em alguns casos, a realização do teste molecular em amostras de tecido coletadas por biópsia ou cirurgia para elucidação diagnóstica.

^(b) Inclui transplantados, pessoas com neoplasias, indivíduos em uso ou candidatos ao uso de quimioterapia, radioterapia ou terapia imunossupressora/immunoterapia e pessoas com imunodeficiências primárias.

6.2 Confirmação diagnóstica da infecção pelo HBV

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência de HBsAg reagente por período igual ou superior a seis meses^{27,28}. Além disso, um resultado para anti-HBc IgM não reagente em um indivíduo com HBsAg reagente é sugestivo de infecção crônica^{29,30}.

Como regra geral, a detecção de HBsAg indica infecção pelo HBV e já é considerada como critério para a notificação de caso. Todavia, para seguimento do diagnóstico e para fins de conduta clínico-terapêutica, o Ministério da Saúde recomenda preferencialmente a realização de teste molecular para a detecção do material genético viral (HBV-DNA)³¹ ou a utilização de um segundo marcador imunológico, seja HBeAg ou anti-HBc total. Dessa forma, recomenda-se que o diagnóstico laboratorial da hepatite B seja realizado com pelo menos dois testes, sendo:

- i) preferencial: HbsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) reagente **E** HBV-DNA detectável;
- ii) alternativo: HbsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) reagente **E** anti-HBc total reagente ou HBeAg reagente.

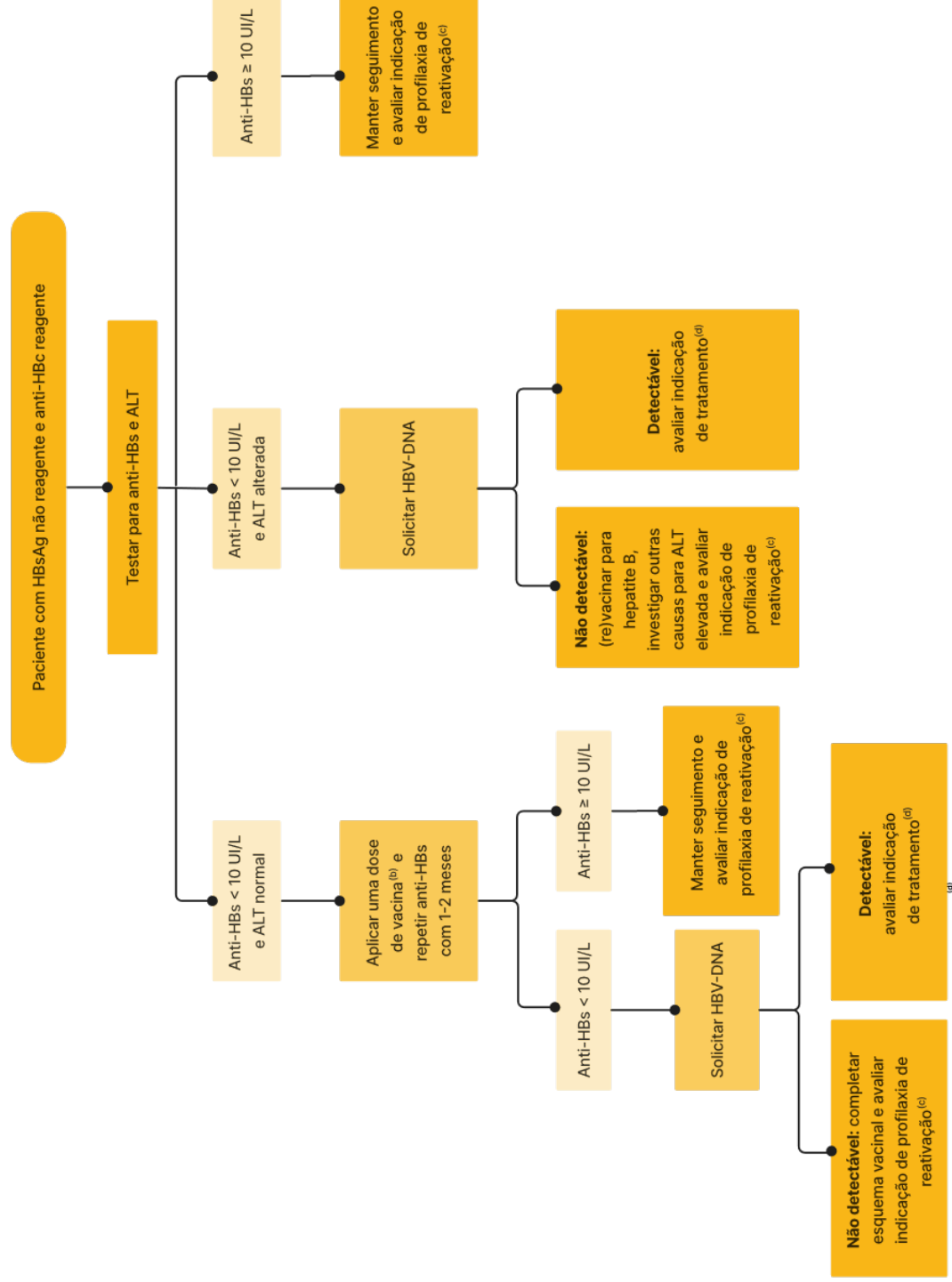
Para as populações com indicação de rastreamento inicial com dois marcadores, em caso de HBsAg reagente, a confirmação diagnóstica de infecção pelo HBV segue a mesma recomendação geral. Todavia, se houver resultado de HBsAg não reagente e de anti-HBc reagente, recomenda-se a testagem para anti-HBs e a dosagem de alanina aminotransferase (ALT).

Os pacientes com anti-HBs não reagente, mas com alteração de ALT, podem ser testados para HBV-DNA para avaliação de infecção oculta. Nos casos com anti-HBs não reagente e ALT normal, deve-se vacinar (ou revacinar) o indivíduo, conforme orientações para populações imunossuprimidas e PVHA (Figura 2).

A presença de anti-HBc total isolado (com HBsAg e anti-HBs não reagentes) pode ocorrer por diferentes motivos²⁷:

- › Durante a janela imunológica de HBsAg na infecção aguda em resolução: período entre a soroconversão de HBsAg para anti-HBs. O teste para anti-HBc IgM também deve ser positivo, por ser esta a classe de anticorpos predominante.
- › Exposição prévia ao vírus: situação mais comum em populações com risco intermediário ou alto para infecção pelo HBV. Pode ocorrer após a cura funcional (indeteção de HBsAg) e o declínio dos títulos de anti-HBs. Porém, o resultado HBsAg não reagente pode advir da produção de HBsAg em níveis abaixo dos pontos de corte de detecção do TR ou de imunoenaios laboratoriais, caracterizando infecção oculta pelo HBV.
- › Resultado falso-positivo de anti-HBc: infrequente, pela elevada especificidade dos testes atuais. Essa situação pode ser considerada em indivíduos sem vulnerabilidades e provenientes de regiões com baixa prevalência de infecção pelo HBV. Orienta-se a repetição do teste para anti-HBc ou pesquisa para outros marcadores, como anti-HBe e HBeAg, para exclusão de anti-HBc falso-positivo.
- › Mutações de HBsAg, levando a resultados falso-negativos para HBsAg: ocorrem raramente, mas há casos descritos, e constituem diagnóstico de exclusão. Os imunoenaios com anticorpos policlonais podem ser utilizados para melhor detecção de HBsAg.

Figura 2 — Fluxograma de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente para populações com recomendação de rastreamento com dois marcadores^(a)



Fonte: elaboração própria.

^(a) Idealmente, a avaliação deve ser realizada antes da introdução da terapia imunossupressora/quimioterapia ou do tratamento com antivirais de ação direta (DAA) para os coinfectados com o vírus da hepatite C (HCV).

^(b) Populações imunossuprimidas incluem transplantados, pessoas com neoplasias, pessoas em uso ou candidatas ao uso de quimioterapia ou de terapia imunossupressora e pessoas com imunodeficiências primárias.

^(c) Pessoas vivendo com HIV e/ou aids (PVHA), populações imunossuprimidas, cirróticas e dialíticas têm indicação de esquema vacinal com o dobro da dose indicada para a idade.

^(d) Ver Capítulo 9 — Tratamento da Infecção pelo HBV.

A presença de anti-HBc IgM reagente é indicativa de infecção aguda pelo HBV, mas também pode sinalizar situações de agudização de infecção crônica, ou mesmo persistir em baixos níveis em alguns indivíduos com infecção crônica sem exacerbação por um período prolongado. Recomenda-se avaliar a história clínica e epidemiológica da pessoa, em busca de sinais, sintomas e eventos que possam auxiliar na identificação do tempo de infecção. Não obstante, um resultado reagente para anti-HBc IgM deve suscitar a busca por sinais de descompensação hepática aguda, que indiquem a necessidade de tratamento e encaminhamento urgente a um serviço especializado. Mais detalhes sobre a infecção aguda pelo HBV podem ser observados no Capítulo 14.

Com o objetivo de normatizar o diagnóstico do HBV, o Ministério da Saúde disponibiliza o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais³¹, que poderá ser consultado pelos profissionais dos serviços de saúde para a obtenção de informações mais detalhadas sobre o tema.

6.3 Interpretação de marcadores

A interpretação dos resultados sorológicos para determinar a condição de cada indivíduo em relação à hepatite B está descrita no Quadro 3.

Quadro 3 – Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B

Condição do caso	HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs ^(a)
Suscetível/sem contato prévio com HBV	-	-	-	-	-	-
Hepatite B aguda	+	+	+	+/-	+/-	-
Hepatite B crônica	+	+	-	+/-	+/-	-
Hepatite B cura funcional	-	+	-	-	+/-	+(a)
Imunizado por vacinação	-	-	-	-	-	+

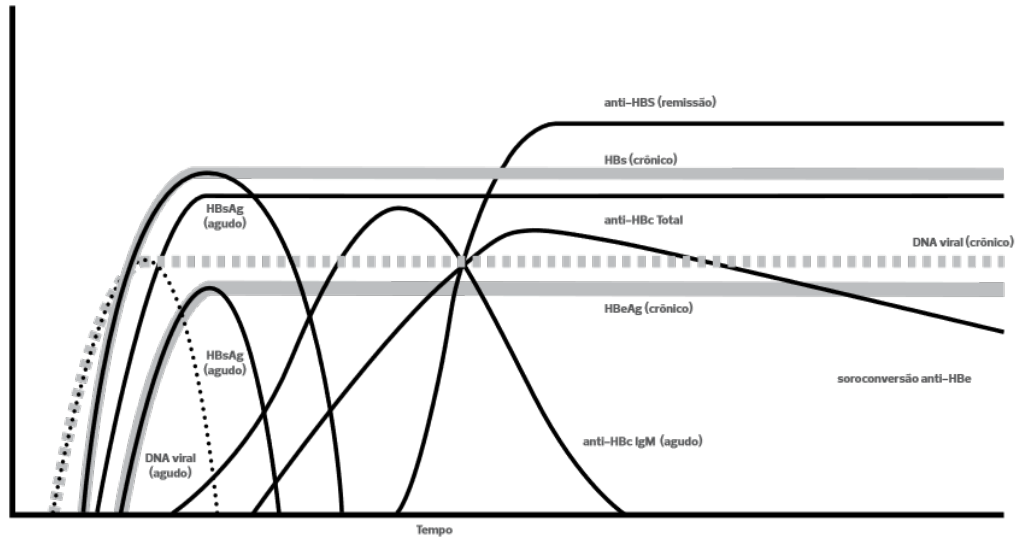
Fonte: elaboração própria.

^(a) Em alguns casos de cura funcional de hepatite B, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos, não sendo necessária a vacinação³⁶.



A evolução dos marcadores do HBV nas infecções agudas e crônicas ao longo do tempo é apresentada na Figura 3.

Figura 3 – Evolução dos marcadores do HBV nas infecções agudas e crônicas



Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, 2018³¹.



VACINAÇÃO E OUTRAS FORMAS DE PREVENÇÃO CONTRA A HEPATITE B

A vacinação é a principal medida de prevenção contra a hepatite B, sendo oferecida de forma universal e gratuita no SUS. Outros cuidados importantes para a prevenção da infecção pelo HBV incluem o uso de preservativo em todas as relações sexuais e o não compartilhamento de objetos de uso pessoal, tais como lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, material de manicure e pedicure e equipamentos para uso de drogas, confecção de tatuagem e colocação de *piercings*.

A vacinação contra a hepatite B é a medida mais importante e eficaz para a prevenção e o controle da doença. Trata-se de um imunobiológico seguro e altamente eficaz. Após a administração do esquema completo da vacina, ocorre a produção de anticorpos anti-HBs em altos títulos, principalmente se a vacinação acontecer na infância³².

Desde 2016, a vacina hepatite B possui indicação universal no SUS, ou seja, está recomendada para toda população, independentemente da faixa etária ou da presença de vulnerabilidades³³. Apesar disso, a captação e o registro das informações, principalmente sobre a vacinação de adultos, e as baixas coberturas vacinais em crianças menores de um ano de idade ainda são um grande desafio.

Atualmente, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece a proteção contra a doença por meio da vacina hepatite B recombinante, que pode ser aplicada em qualquer faixa etária, e da vacina pentavalente (difteria, tétano, pertussis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* B), indicada apenas para o público infantil. Em situações especiais, também é ofertada a imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB).

Para saber mais sobre as vacinas utilizadas no Brasil, acesse o Calendário Nacional de Vacinação e o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie)¹⁴.



Além disso, a testagem das mulheres grávidas ou com intenção de engravidar também é fundamental para prevenir a transmissão vertical (da mãe para o bebê). Ainda, a profilaxia para a criança após o nascimento reduz drasticamente o risco de transmissão vertical.

Alguns cuidados adicionais também devem ser observados nos casos em que se sabe que o indivíduo tem infecção ativa pelo HBV, a fim de evitar ou minimizar as chances de transmissão para outras pessoas:

- i) testar e vacinar os contatos sexuais e domiciliares e os parentes de primeiro grau de pessoas com hepatite B;
- ii) utilizar camisinha nas relações sexuais se os(as) parceiros(as) não forem imunes;
- iii) não compartilhar instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal ou outros itens que possam conter sangue;
- iv) cobrir feridas e cortes abertos na pele;
- v) limpar respingos de sangue com solução clorada;
- vi) não doar sangue ou esperma.

7.1 Esquemas vacinais

7.1.1 Recém-nascidos (prematurados e a termo) e crianças até 6 anos, 11 meses e 29 dias

O esquema para essa população consiste na administração de quatro doses da vacina hepatite B, sendo a primeira com a vacina hepatite B monovalente e as três restantes com a pentavalente. Não há recomendações diferentes para prematuros.

A primeira dose da vacina hepatite B monovalente (recombinante), chamada dose ao nascer, deve ser administrada o mais precocemente possível, durante as primeiras 24 horas e, preferencialmente, nas primeiras 12 horas após o nascimento, ainda na maternidade, com o principal objetivo de evitar a transmissão vertical da doença³⁴, embora possa ser aplicada **até os 30 dias** de vida da criança. Esse esquema vacinal também inclui a administração da vacina pentavalente aos 2, 4 e 6 meses de vida. O intervalo mínimo entre as doses poderá ser de 30 dias. No entanto, a terceira dose não

deve ser administrada antes dos 6 meses de vida. Caso o recém-nascido não receba a dose ao nascer da vacina hepatite B monovalente até os 30 dias de vida, esta não deve ser aplicada, de modo que o esquema vacinal conterà três aplicações da vacina pentavalente, iniciada somente aos 2 meses de vida.

Em recém-nascidos de mulheres com HBsAg reagente, deve-se realizar o esquema vacinal com as quatro doses³⁵. Contudo, além da primeira dose da vacina hepatite B monovalente (recombinante) ao nascer, deve-se administrar a IGHAHB, sempre em um sítio de aplicação diferente. A IGHAHB deve ser aplicada na sala de parto ou nas primeiras 12 horas e, se isso não for possível, em até 24 horas após o parto, podendo ser administrada no máximo até os 7 dias de vida.

É importante que os gestores locais estabeleçam fluxos que garantam a aplicação da dose da vacina hepatite B ao nascer e da IGHAHB nas situações recomendadas.

No período de 30 a 60 dias após a última dose da vacina para hepatite B, deve-se solicitar a dosagem de anti-HBs para avaliar a soroconversão em filhos de mães HBsAg. Essa avaliação da soroconversão também é indicada para crianças nascidas de mãe positiva para o HIV.

ATENÇÃO: não se deve administrar a vacina hepatite B monovalente (recombinante) em crianças que não a receberam em até 1 mês de vida. Em crianças com 7 anos incompletos (até 6 anos, 11 meses e 29 dias), sem comprovação de vacina ou com esquema vacinal incompleto, deve-se iniciar ou completar o esquema com a vacina pentavalente, com intervalo de 60 dias entre as doses. Já em crianças a partir de 7 anos de idade, não está indicado o início do esquema vacinal com a vacina pentavalente.

7.1.2 Pessoas a partir de 7 anos de idade

Em pessoas a partir de 7 anos de idade, sem comprovação vacinal, devem-se administrar três doses da vacina hepatite B (recombinante), com intervalo de 30 dias entre a primeira e a segunda doses e de seis meses entre a primeira e a terceira doses (0, 1 e 6 meses).

Já aquelas com esquema vacinal incompleto não devem reiniciar o esquema, apenas completá-lo conforme a situação encontrada, respeitando-se os intervalos mínimos de administração das doses.

Nos casos de gestantes, se não for possível completar o esquema vacinal durante a gestação, este deverá ser concluído após o parto.



7.1.3 Intervalos mínimos e conduta frente ao atraso de doses

Para que o esquema seja válido, é necessário respeitar os seguintes intervalos mínimos: quatro semanas entre a primeira e a segunda dose, oito semanas entre a segunda e a terceira dose e 16 semanas entre a primeira e a terceira dose.

No caso de interrupção do esquema, isto é, se os intervalos de quatro semanas entre a primeira e a segunda dose, ou de seis meses entre a primeira e a terceira dose, forem ultrapassados, a dose correspondente deve ser administrada o mais breve possível.

7.1.4 Pessoas vivendo com HIV e/ou aids

PVHA sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência devem receber a vacina contra a hepatite B o mais precocemente possível. Em pacientes sintomáticos ou com indicadores laboratoriais de imunodeficiência grave, se possível, deve-se adiar a administração de vacinas até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral (Tarv), no intuito de melhorar a resposta vacinal e reduzir o risco de complicações pós-vacinais³⁶.

O esquema vacinal contra a hepatite B para lactentes expostos ao HIV ou vivendo com o vírus é o mesmo daquele descrito para recém-nascidos, com indicação de dose de reforço da vacina pentavalente aos 15 meses. Nessa situação, recomenda-se a realização de sorologia anti-HBs entre 30 e 60 dias após o término do esquema. Se o nível de anti-HBs for inferior ou igual a 10 UI/mL, deve-se repetir o esquema de quatro doses com vacina hepatite B monovalente, utilizando o dobro do volume indicado para a idade da criança³⁴.

Em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV não vacinados com o esquema que se inicia ao nascer, deve-se usar o mesmo esquema indicado para PVHA adultas: quatro doses de vacina hepatite B monovalente com o dobro do volume indicado para a idade, com intervalos de 0, 1, 2 e de 6 a 12 meses.

7.1.5 Transplantados de órgãos sólidos, imunossuprimidos e outras populações

Além das PVHA, alguns grupos populacionais, **incluindo a população pediátrica de transplantados de órgãos sólidos e imunossuprimidos**, devem receber **quatro doses da vacina com o dobro do volume recomendado para a idade da pessoa**^{32,34}, sendo esses grupos:

- i) nefropatas crônicos pré-dialíticos ou em diálise;
- ii) transplantados de órgãos sólidos;
- iii) pacientes com neoplasias ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia;
- iv) pessoas com outras imunodeficiências; e
- v) cirróticos.

Além disso, considerando situações que podem acontecer a qualquer momento, como o transplante de órgãos sólidos, ou diante da necessidade de iniciar terapia imunossupressora, pode-se considerar o esquema de quatro doses aos 0, 1, 2 e 6 meses.

Observação: não há uma definição bem estabelecida quanto ao tempo para o início do esquema de revacinação pós-transplante. Contudo, em virtude da imunossupressão, sugere-se considerar o prazo de seis meses após a realização do transplante, tanto para adultos quanto para crianças e adolescentes.

Para mais informações referentes a pessoas com essas e outras condições clínicas especiais, recomenda-se consultar o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie)³⁴.

Para dados adicionais sobre a vigilância epidemiológica de eventos adversos subsequentes às vacinas, consultar o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação³⁷.

7.2 Testagem para avaliar a resposta vacinal (anti-HBs)

O teste sorológico pós-vacinal não é rotineiramente indicado para pessoas que não pertencem às populações mais vulneráveis, devido à alta eficácia da vacina. Além disso, não se recomenda testar anti-HBs em indivíduos sem a comprovação do esquema vacinal, uma vez que os valores de soroproteção não foram validados para pessoas não vacinadas ou com esquemas incompletos.

A primovacinação induz uma concentração de anticorpos protetores em mais de 95% dos lactentes, crianças e adultos jovens saudáveis. Após a vacinação, os títulos de anti-HBs decrescem com o tempo e mais de um terço das crianças vacinadas no primeiro ano de vida apresentarão títulos de anti-HBs abaixo dos níveis considerados protetores (iguais ou superiores a 10 mUI/mL) após dez anos do esquema³⁵. Entretanto, isso não se traduz em suscetibilidade à doença. Estudos demonstram que indivíduos imunocompetentes mantêm a imunidade e são capazes de estabelecer resposta imune protetora (definida como resposta anamnésica), mesmo depois da queda do título de anti-HBs e após décadas da primeira série de vacinas³⁴.



Portanto, deve-se priorizar a realização de anti-HBs entre um e dois meses após o término do esquema de vacinação completo para aqueles que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV ou risco de perda da resposta de memória imunológica, tais como³⁸:

- i) crianças nascidas de mães com HBsAg reagente ou com o resultado de HBsAg ainda não conhecido. Nesses casos, a criança deve ser submetida aos testes sorológicos anti-HBs e HBsAg;
- ii) trabalhadores da saúde e da segurança pública sob risco de exposição a sangue ou fluidos corpóreos;
- iii) pacientes com DRC em diálise;
- iv) pessoas vivendo com HIV e/ou aids;
- v) pessoas imunossuprimidas (como receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas ou pessoas em uso de quimioterapia);
- vi) pessoas em lista de transplante de órgãos sólidos; e
- vii) parcerias sexuais de pessoas com HBsAg reagente.

O profissional de saúde pode considerar outras situações com risco acrescido de exposição ao HBV para avaliar a necessidade da coleta de anti-HBs, como contactantes domiciliares da pessoa vivendo com hepatite B (devido ao risco de compartilhamento de objetos perfurocortantes, como lâminas de barbear /depilar etc.), trabalhadores do sexo, gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), dentre outros.

Nos grupos com indicação de testagem para anti-HBs, com exceção de crianças candidatas ou submetidas a transplante com enxerto anti-HBc positivo, são considerados imunes aqueles com título de anti-HBs igual ou superior a 10 mUI/mL após o esquema vacinal completo em exame coletado preferencialmente de um a dois meses, até seis meses, após a última dose.

Para as crianças candidatas ou submetidas a transplante, quando o enxerto for anti-HBc positivo, recomendam-se títulos de anti-HBs iguais ou superiores a 1.000 UI/mL no período pré-transplante e iguais ou superiores a 200 UI/mL no pós-transplante, diminuindo-se assim as possibilidades de reativação viral³⁹. Para as demais situações de transplantes pediátricos, indica-se a manutenção da titulação de anti-HBs igual ou superior a 10 UI/mL, podendo-se considerar a realização da dose de reforço (*booster*) quando os títulos estiverem inferiores a 50 UI/mL.

A informação do resultado do anti-HBs deve ser registrada na caderneta vacinal da pessoa, bem como nos sistemas de informação ou em outras formas de registros disponíveis na unidade de saúde, de acordo com o fluxo local. Para os demais indivíduos que não tenham indicação de teste para anti-HBs, é necessária apenas a documentação do esquema vacinal completo.

Os indivíduos que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV e que possuem anti-HBs não reagente (< 10 UI/mL), coletado no tempo adequado (um a dois meses ou até seis meses desde a última dose), devem ser revacinados com o esquema completo. Para indivíduos imunocompetentes, recomendam-se, no máximo, dois esquemas vacinais completos³⁵.

Já aqueles indivíduos **imunocompetentes** que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV e que não tiverem resposta imune após dois esquemas completos para hepatite B devem ser testados para HBsAg (pelo menos quatro semanas após a última dose) e anti-HBc (para exclusão de infecção prévia ou oculta pelo HBV). Caso ambos os testes sejam não reagentes, esses indivíduos são considerados como **não respondedores à vacinação e suscetíveis à infecção pelo HBV**, devendo receber orientações sobre outras formas de prevenção da infecção.

Além disso, aconselha-se testagem periódica anual com realização do teste rápido ou laboratorial de HBsAg, caso os indivíduos mantenham o(s) fator(es) determinante(s) de maior vulnerabilidade. Na ocorrência de algum episódio de exposição de risco ao HBV, essas pessoas têm indicação de uso de IGHAHB⁴⁰.

Em caso de realização de anti-HBs fora do período preconizado (após seis meses da última dose da vacina) com resultado inferior a 10 UI/mL, deve-se administrar uma dose de reforço (*booster*), seguida da repetição do exame após um a dois meses. Se o anti-HBs persistir não reagente, continua-se a administração até completar um segundo esquema vacinal naqueles que haviam recebido apenas um esquema completo previamente. Nesses casos, o anti-HBs deve ser repetido entre um e dois meses (até seis meses) após a finalização do segundo esquema.

Pessoas **imunossuprimidas** e não infectadas pelo HBV que responderam inicialmente ao esquema vacinal para hepatite B (título de anti-HBs acima de 10 UI/mL) têm indicação de **testagem seriada para soroproteção vacinal com anti-HBs, com intervalo mínimo anual**. Pacientes dialíticos devem ser testados anualmente, em razão do declínio acelerado da imunidade vacinal e do alto risco de exposição continuada ao HBV. Essa recomendação se justifica por não ser possível assegurar a resposta anamnésica. A critério médico, o intervalo da testagem seriada poderá ser maior nos demais grupos de pessoas imunossuprimidas, como PVHA (com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 350 células/mm³), transplantados de órgãos sólidos, pessoas em uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia e pessoas com neoplasias. Durante o seguimento, deve ser realizado *booster* vacinal se o título de anti-HBs for inferior a 10 UI/mL. As evidências atuais não apontam o número máximo de doses de reforço, caso sejam necessárias, que esse grupo deve receber⁴¹.

Ainda, pessoas imunossuprimidas, não infectadas pelo HBV e que não responderam inicialmente ao esquema vacinal para hepatite B devem ser revacinadas com esquema de quatro aplicações e o dobro da dose recomendada para a idade, repetindo-se o exame entre um e dois meses após a última dose. Caso não apresentem resposta vacinal após dois esquemas, esses indivíduos serão considerados como



não respondedores à vacinação e suscetíveis à infecção pelo HBV, devendo receber orientações sobre outras formas de prevenção da infecção. Deverá ser mantido o rastreamento periódico da hepatite B, mas a testagem seriada anual com anti-HBs não está indicada⁴¹.

7.3 Profilaxia pós-exposição (PEP) para HBV

A PEP para hepatite B consiste na execução oportuna de ações que envolvem o uso de insumos e medicamentos para reduzir o risco de infecção após uma exposição.

A hepatite B é uma infecção de transmissão parenteral, sexual e vertical. Os líquidos orgânicos, como sangue, sêmen, secreção vaginal e exsudato de feridas, podem conter o vírus e representam importantes fontes de infecção. Assim, a transmissão do HBV pode ocorrer por solução de continuidade (pele e mucosas), via parenteral (compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas de barbear e depilar, além de instrumentos para tatuagens, piercings e procedimentos odontológicos ou cirúrgicos que não atendam às normas de biossegurança, entre outros) e relação sexual desprotegida, sendo esta última a principal via de transmissão da hepatite B no Brasil.

As ações de PEP para hepatite B incluem realização adequada e oportuna da testagem para HBsAg (preferencialmente por teste rápido), vacinação contra hepatite B em indivíduos suscetíveis, administração de IGHAHB, quando necessário, e seguimento com realização dos testes HBsAg e anti-HBs, para avaliar a existência de infecção ou a resposta imunológica decorrente de vacina.

No atendimento inicial da pessoa que teve uma exposição de risco para a infecção pelo HBV, caracterizada por exposição percutânea, mucosa ou sexual (incluindo situações de violência) a fontes com sorologia para HBsAg reagente ou desconhecida, deve-se realizar a testagem para HBsAg, preferencialmente com teste rápido, e avaliar a suscetibilidade à infecção. Pessoa suscetível é aquela que apresenta HBsAg (em TR ou imunoensaio laboratorial) não reagente e que não possui registro de esquema vacinal completo com três doses aplicadas adequadamente ou, caso tenha avaliação de soroconversão, não apresente soroconversão para anti-HBs após dois esquemas vacinais completos (não respondedores). Caso o teste para HBsAg apresente resultado não reagente em indivíduos suscetíveis, deve-se iniciar ou completar o esquema vacinal para hepatite B e avaliar a indicação de IGHAHB no mesmo atendimento.

Pessoas que comprovarem o esquema vacinal completo e/ou o resultado de anti-HBs igual ou superior a 10 UI/mL no momento do primeiro atendimento são consideradas imunes à infecção pelo HBV.

Além disso, a administração da IGHAHB está usualmente indicada em dose única, concomitantemente com a vacina hepatite B (aplicadas em grupos musculares diferentes), para imunoprofilaxia pós-exposição de indivíduos suscetíveis e que apresentaram

exposição percutânea, mucosa ou sexual a fontes com sorologia para HBsAg reagente ou desconhecida, o que caracteriza alto risco para infecção pelo HBV. Essas exposições podem ser:

- i) perinatal: recém-nascidos de mães com HBsAg reagente;
- ii) acidente perfurocortante (incluindo mordeduras e exposição ocupacional a materiais biológicos);
- iii) contato sexual consentido e sem uso de preservativo com pessoas com HBsAg reagente ou com *status* sorológico desconhecido, mas com alto risco para infecção pelo HBV (por exemplo, uso de drogas); e
- iv) violência sexual.

A IGHAHB deve ser administrada, preferencialmente, nas primeiras 24 horas após a exposição, em grupo muscular diferente daquele onde foi aplicada a vacina, não devendo exceder o intervalo máximo de sete dias para exposições por mucosas (incluindo perinatal) ou percutâneas e 14 dias para as sexuais. A indisponibilidade de acesso oportuno à IGHAHB não deve ser impeditiva para a aplicação da vacina hepatite B em indivíduos suscetíveis.

Para exposições a instrumentos perfurocortantes, geralmente em acidentes ocupacionais envolvendo profissionais que já realizaram duas séries de três doses da vacina, mas não tiveram resposta vacinal, ou apresentam alergia grave à vacina, há indicação de duas doses de IGHAHB, com intervalo de um mês entre as doses.

Todas as pessoas expostas devem realizar a dosagem de anti-HBs, preferencialmente em um a dois meses após a última dose da vacina (ou em até seis meses). Caso o indivíduo tenha utilizado IGHAHB, a dosagem de anti-HBs deve ser realizada pelo menos seis meses após a última dose de IGHAHB.

Os indivíduos que apresentem resultados HBsAg reagentes serão conduzidos conforme as orientações deste PCDT.

Os gestores locais devem estabelecer fluxos nos serviços de saúde para garantir o acesso à testagem, à vacinação e à IGHAHB em tempo hábil no contexto da PEP para hepatite B. A indisponibilidade de acesso oportuno à IGHAHB não deve ser impeditiva para a aplicação da vacina hepatite B em indivíduos suscetíveis.

Informações complementares sobre PEP para HBV e sobre o uso adequado da IGHAHB estão disponíveis no PCDT para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais⁴⁰ e no Manual para os Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais³⁴.



AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR E ORIENTAÇÕES INICIAIS PARA PESSOAS VIVENDO COM INFECÇÃO PELO HBV

A avaliação inicial de indivíduos com infecção pelo HBV deve incluir história clínica detalhada e exame físico, com atenção especial a sinais de doença hepática avançada. Orienta-se a investigação de fatores de vulnerabilidade para a infecção pelo HBV, tentando identificar a possível via de transmissão e a duração da infecção. Além disso, recomenda-se verificar o histórico de uso de álcool e outras drogas, a presença de comorbidades (como diabetes, síndrome metabólica, esteatose hepática), a história familiar de câncer de fígado e outros fatores que possam influenciar na evolução da doença hepática.

Alinhado ao objetivo da eliminação das hepatites virais, o Ministério da Saúde tem incentivado a atuação multiprofissional para a qualificação do cuidado às pessoas acometidas por essas infecções, buscando estratégias que otimizem o itinerário terapêutico e garantam o acesso célere ao tratamento. Nesse sentido, em 2020 foi publicada a Nota Técnica n.º 369⁴², uma parceria entre o Conselho Federal de Enfermagem (Cofen) e o Ministério da Saúde, que orienta e incentiva a solicitação de exames complementares e confirmatórios pelos(as) enfermeiros(as), entre outras ações. Além dos enfermeiros, outros profissionais habilitados podem realizar oportunamente essas solicitações, a exemplo dos odontólogos. Tais medidas buscam otimizar o número de consultas médicas tanto na APS quanto na Atenção Especializada, uma vez que, idealmente, a avaliação da necessidade de tratamento ou da profilaxia para hepatite B depende da disponibilidade dos exames indicados na primeira consulta médica.

Em relação ao seguimento inicial das pessoas com HBV, é necessário investigar possíveis coinfeções com HIV, HCV e sífilis, preferencialmente mediante o uso de testes rápidos. Também se deve realizar testagem para anticorpos contra o vírus da hepatite A (anti-HAV, total ou IgG) e, em caso de resultado não reagente ou na indisponibilidade do teste, o paciente deve ser vacinado para hepatite A. Recomenda-se a dosagem

de anticorpos contra o vírus da hepatite D (anti-HDV) para indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes de estados da Região Amazônica ou que tenham algum vínculo epidemiológico com essa região, ou, ainda, em situações em que se investiga exacerbação da doença hepática com HBV-DNA suprimido (inferior a 2.000 UI/mL), sem outra causa identificada.

Ademais, todos os parentes de primeiro grau e contactantes domiciliares e sexuais de indivíduos com HBsAg reagente devem ser testados para HBsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) e ter a documentação vacinal para hepatite B avaliada. Aqueles que forem suscetíveis, com HBsAg não reagente e sem histórico de esquema vacinal completo, devem ser vacinados.

A atividade e a gravidade da doença hepática podem ser avaliadas mediante parâmetros bioquímicos hepáticos (ALT, AST, GGT, bilirrubinas totais e frações, albumina e proteínas totais séricas, TAP/INR), além de hemograma e creatinina. A ultrassonografia abdominal é recomendada para todos os pacientes após a confirmação diagnóstica.

Para uma melhor avaliação do estadiamento da hepatopatia, pode-se optar pelo uso de um método de elastografia hepática, especialmente naqueles indivíduos que não preenchem critérios de tratamento sem sua utilização. Além disso, para decidir sobre a priorização de testes de estadiamento hepático (elastografia ou biópsia hepática) em indivíduos com idade acima de 30 anos, um valor de FIB-4 (índice de fibrose) menor ou igual a 0,70 possui boa acurácia para excluir cirrose. Portanto, pessoas com valores abaixo de 0,70 nesse escore possuem menor urgência de estadiamento⁴³.

O FIB-4 é calculado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{FIB-4} = \frac{(\text{Idade (anos)} \times \text{AST (UI/L)})}{\text{Contagem de plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}$$

Para a avaliação da fase clínica da hepatite B crônica, o teste para HBeAg, a quantificação de HBV-DNA sérica e os níveis de ALT são fundamentais, assim como para a decisão de tratamento e de monitoramento.

Recomenda-se, preferencialmente, a abstinência do consumo de álcool ou, caso isso não seja possível, a redução de seu consumo ao máximo. A manutenção de um peso corporal adequado e o tratamento de complicações metabólicas, como diabetes e dislipidemia, são recomendados para prevenir o desenvolvimento de síndrome metabólica e esteatohepatite não alcoólica.

Não há restrição de atividades para crianças e adultos, incluindo esportes com contato. Crianças não podem ser excluídas de creches e da participação em escolas ou ser isoladas das demais pelo seu *status* em relação ao HBV. O vírus não é transmitido por beijo ou compartilhamento de utensílios para alimentação.



A doação de sangue ou sêmen por pessoas com infecção pelo HBV é contraindicada; HBsAg e antiHBc devem ser não reagentes para a doação. A doação de tecidos ou órgãos pode ocorrer se respeitados os critérios para doação expandida⁴⁴. Por fim, a presença de infecção ativa ou pregressa pelo HBV não contraindica a amamentação, independentemente da realização de medidas preventivas para o recém-nascido, desde que não haja fissuras na mama nem coinfeção com o HIV.

8.1 Recomendações para profissionais de saúde com infecção pelo HBV

A transmissão do HBV de profissionais de saúde para pacientes é um evento raro, associado a falhas nas medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, com ocorrência estimada em menos de 1% em estudos prospectivos e entre 0,24% e 0,024% para cirurgiões com HBeAg reagente em estudos de modelagem^{45,46}. Portanto, pessoas vivendo com a infecção pelo HBV não devem ser impedidas de estudar ou trabalhar em qualquer área da saúde.

Alguns procedimentos em saúde envolvem maior risco de transmissão do HBV do profissional para o paciente por serem realizados em partes do corpo que não são facilmente acessadas, com risco significativo de ferimento perfurocortante para o profissional de saúde. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano inclui nessa categoria: cirurgias abdominais, cardiotorácicas e ortopédicas maiores; reparo de lesões traumáticas maiores; histerectomia abdominal ou vaginal; parto cesariano ou vaginal; cirurgias orais e maxilofaciais amplas⁴⁷.

Devido à ocorrência de flutuações nos níveis de carga viral em pessoas sem tratamento antiviral, à variabilidade nos resultados de testes comerciais e à ausência de relato de caso de transmissão por profissionais de saúde com HBV-DNA abaixo de 200 UI/mL¹⁴, recomenda-se que cirurgiões, ortopedistas, ginecologistas e dentistas vivendo com HBV e que pratiquem algum dos citados procedimentos de maior risco de transmissão do HBV sejam tratados com um análogo nucleos(t)ídeo (AN) com o objetivo de atingir a indetectabilidade do HBV-DNA ou, ao menos, níveis abaixo de 200 UI/mL, mesmo que esses indivíduos não preencham os critérios tradicionais de tratamento. Para escolha do AN, ver Capítulo 11 – Critérios para seleção de medicamentos e orientações de uso.

Como os demais profissionais de saúde, aqueles que vivem com HBV precisam conhecer e respeitar as medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde para minimizar o risco de transmissão. Além disso, devem saber como relatar qualquer situação em que houver quebra de barreira e exposição do paciente a algum agente infeccioso, para seguimento clínico e profilaxia pós-exposição, quando adequado.



TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HBV

9.1 Objetivos do tratamento

Principais objetivos

Os principais objetivos do tratamento de pacientes com infecção pelo HBV são aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dessas pessoas. Tais objetivos podem ser alcançados pela prevenção da progressão da doença e, conseqüentemente, a redução do risco de evolução para cirrose, insuficiência hepática, CHC e mortalidade associada ao HBV⁴⁸.

Outros objetivos

Outros objetivos da terapia antiviral são a prevenção da transmissão vertical, a prevenção da transmissão ocupacional, a prevenção da reativação do HBV em pessoas submetidas a terapia imunossupressora ou a tratamento da hepatite C com DAA e a prevenção e o tratamento de manifestações extra-hepáticas associadas à infecção pelo HBV. Além disso, pacientes infectados que sejam candidatos a transplante hepático devem utilizar AN, com ou sem IGHAHB, para prevenir a reinfecção do enxerto e a recidiva da doença.

Para pacientes que já apresentam fibrose avançada ou cirrose, o tratamento visa a estabilização e/ou regressão da fibrose hepática. Em indivíduos com CHC induzido pelo HBV, o tratamento com AN objetiva suprimir a replicação viral para prevenir a progressão da hepatopatia, além de reduzir o risco de recorrência do CHC após o tratamento oncológico ou o transplante hepático. Já para pacientes com hepatite B aguda grave, o objetivo primário do tratamento é reduzir o risco de evolução para insuficiência hepática aguda ou subaguda, com subsequente melhora da qualidade de vida pela abreviação dos sintomas¹⁴.



9.2 Critérios para indicação de tratamento

O risco de o paciente desenvolver desfechos negativos – como cirrose, CHC e morte – associados ao HBV está diretamente relacionado com níveis elevados de HBV-DNA (≥ 2.000 UI/mL) e com sua persistência^{49–52}. Dessa forma, **a carga viral é o principal parâmetro para indicação de tratamento.**

Não há consenso geral sobre o limite superior de normalidade (LSN) ou sobre o ponto de corte de ALT/TGP em pacientes com hepatites para indicação de tratamento nos principais guias internacionais. Contudo, devido à possibilidade de pacientes com valores normais ou limitrofes de ALT/TGP estarem sob risco de doença hepática e suas complicações^{52–59} e para facilitar a tomada de decisão, este Protocolo preconiza que resultados de 35 U/L, para homens, e 25 U/L, para mulheres, sejam recomendados como LSN.

Portanto, o tratamento da hepatite B está indicado para indivíduos que apresentem níveis de ALT 1,5 vez superiores ao limite da normalidade, ou seja, ≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres^{60–63}. Ressalta-se que, em razão da natureza dinâmica da infecção crônica pelo HBV, para início do tratamento, o paciente deve apresentar valores alterados de ALT/TGP em, pelo menos, duas dosagens consecutivas, com intervalo mínimo de três meses entre elas.

*Pacientes com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL (independentemente do status do HBeAg) e níveis de ALT elevados (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres) em duas medidas consecutivas, com intervalo mínimo de três meses entre elas, **devem ser tratados.***

Recomenda-se que pacientes com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e níveis persistentemente normais de ALT/TGP sejam avaliados em relação ao grau de fibrose hepática, preferencialmente por métodos não invasivos, a exemplo da elastografia hepática. A realização desse exame não é recomendada em pacientes com níveis de transaminases maiores ou iguais a cinco vezes o LSN. A preparação para o exame de elastografia requer jejum de pelo menos duas horas e repouso mínimo de dez minutos.

O Quadro 4 apresenta valores de corte para diferentes métodos de elastografia hepática: elastografia hepática transitória (EHT), elastografia por irradiação de força de impulso acústico (pSWE/ARFI) e elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento (2D-SWE). Pontos de corte de outros métodos elastográficos ou sorológicos podem ser utilizados para estadiamento hepático, desde que validados para hepatite B crônica⁶⁴.

Quadro 4 – Pontos de corte^(a) para elastografia hepática transitória (EHT), pSWE/ARFI e 2D-SWE em pacientes com hepatite B crônica

EHT	pSWE/ARFI	2D-SWE	Interpretação	Conduta
< 6 kPa	< 1,34 m/seg	< 7,1 kPa	Sem fibrose significativa	Manter seguimento clínico.
6–9 kPa ^(a)	1,34–1,79 m/seg	7,1–10 kPa	Zona cinzenta	Avaliar critérios clínicos e, em caso de dúvida, realizar biópsia hepática para indicação de tratamento.
> 9 kPa ^(b)	≥ 1,8 m/seg	≥ 10,1 kPa	Fibrose avançada ou cirrose	Tratar para hepatite B e rastrear para varizes esofágicas e CHC.

Fonte: adaptado de Bhateja *et al.*, 2014⁶⁵.

Legenda: EHT = elastografia hepática transitória; pSWE/ARFI = elastografia por irradiação de força de impulso acústico; 2D-SWE = elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento.

^(a) Os valores de pontos de corte são independentes do perfil do HBeAg e dos níveis de carga viral.

^(b) Para pacientes com ALT elevada, mas < 5 vezes o LSN (limite superior da normalidade), considerar valores para zona cinzenta e fibrose avançada/cirrose entre 6 e 12 kPa e > 12 kPa, respectivamente. Não se recomenda o uso de elastografia em pacientes com elevações de ALT ≥ 5 vezes o LSN, colestase extra-hepática, congestão hepática (por exemplo, devido à insuficiência cardíaca direita), hepatite aguda ou doenças infiltrativas do fígado.

Em pacientes com resultado de estadiamento de fibrose hepática na zona cinzenta (ou limítrofe), obtido por métodos não invasivos, a indicação de tratamento pode considerar a presença de pelo menos um dos seguintes critérios clínicos, associados a um pior prognóstico da hepatite B crônica²⁷:

- › Sexo masculino.
- › Idade acima de 40 anos para pacientes com HBeAg não reagente.
- › História familiar de cirrose por HBV ou por causa desconhecida.
- › Presença de outras causas de hepatopatia (ingestão abusiva de bebidas alcoólicas*, diabetes melito, síndrome metabólica, esteatose hepática, coinfeção com o HCV).

A **biópsia hepática** fica reservada para situações em que, mesmo após avaliação por métodos de estadiamento hepático não invasivos e critérios clínicos, ainda restarem dúvidas sobre a indicação de tratamento ou, ainda, quando houver suspeita de etiologias concomitantes à hepatopatia pelo HBV que necessitem de biópsia para diagnóstico ou melhor avaliação²⁷.

Os achados a seguir são sugestivos de indicação de tratamento, sendo a presença de uma ou mais características clínicas, radiológicas (ultrassonografia ou elastografia por ressonância magnética)⁶⁵ ou endoscópicas compatíveis com doença hepática avançada:

* A ingestão abusiva de bebidas alcoólicas ou etilismo pesado é definida, geralmente, como o consumo de ≥ 15 doses/semana e ≥ 8 doses/semana de álcool para homens e mulheres, respectivamente. Uma dose corresponde a 14 gramas de álcool puro e equivale, por exemplo, a 280 mL de cerveja com teor alcoólico de 5%; a 115 mL de vinho com 12% de álcool; e a 35 mL de destilados (cachaça, gim, vodka, rum, uísque) com 40%.



- i) presença de circulação colateral;
- ii) fígado com bordas rombas e/ou irregulares (micro e/ou macronodularidades);
- iii) esplenomegalia (maior diâmetro acima de 12 cm);
- iv) aumento do calibre da veia porta (diâmetro acima de 1,2 cm);
- v) redução da velocidade do fluxo portal (abaixo de 14–16 cm/seg);
- vi) ascite;
- vii) varizes esofágicas.

*A presença de alterações na biópsia hepática que indiquem fibrose significativa ($\geq F2$) e/ou atividade ($\geq A2$) na classificação Metavir são **indicativas de tratamento**.*

9.3 Outros critérios para indicação de tratamento/profilaxia com antiviral

A seguir, listam-se outros critérios para indicação de tratamento ou profilaxia com antiviral:

- › Presença de HBeAg reagente em indivíduos com idade acima de 30 anos, independentemente dos níveis de ALT e da gravidade da lesão histológica hepática.
- › História familiar de CHC.
- › Coinfecção HBV–HIV, HBV–HCV ou HBV–HDV.
- › Manifestações extra-hepáticas, como artrite, vasculite, nefropatia, poliarterite nodosa e neuropatia periférica.
- › Hepatite B aguda grave, definida por:
 - » tempo de ativação de protrombina (TAP) demonstrada pela razão normalizada internacional (INR) superior a 1,5; OU
 - » sintomas e icterícia caracterizada por bilirrubina total (BT) superior a 3 mg/dL **ou** bilirrubina direta (BD) superior a 1,5 mg/dL por mais de quatro semanas; OU
 - » encefalopatia; OU
 - » ascite.

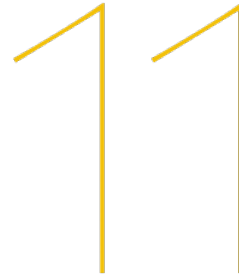
- › Biópsia hepática \geq A2 e/ou F2, pela classificação Metavir.
- › Elastografia hepática com os seguintes resultados, de acordo com o método: EHT $>$ 9 kPa (para níveis normais de ALT), ou $>$ 12 kPa (se ALT entre 1 e 5x LSN), ou pSWE/ARFI \geq 1,8 m/seg, ou 2D-SWE $>$ 10 kPa.
- › Prevenção da transmissão por profissionais de saúde que realizam procedimentos com alto risco de exposição.
- › Prevenção da transmissão vertical em gestantes com carga viral elevada.
- › Indicação de terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral para pacientes submetidos a transplantes e/ou terapia imunossupressora/quimioterapia (TIS/QT).
- › Pacientes pediátricos com indicação de tratamento.

10

FÁRMACOS

Listam-se a seguir os fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HBV:

- › Alfapeginterferona 2a (α pegINF): solução injetável contendo 180 mcg.
- › Entecavir (ETV): comprimidos de 0,5 mg.
- › Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF): comprimidos de 300 mg.
- › Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB): ampolas de 100 UI, 500 UI ou 1.000 UI.
- › Tenofovir alafenamida (TAF): comprimidos de 25 mg.



CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DOS MEDICAMENTOS E ORIENTAÇÕES DE USO EM ADULTOS

Atualmente, existem duas opções para o tratamento da hepatite B no SUS: análogos nucleos(t)ídeos (AN) e alfa peginterferona 2a (α pegINF). A vantagem da utilização de um AN de alta potência e barreira genética (TDF, ETV ou TAF) é a elevada eficácia antiviral em longo prazo associada a melhores perfis de segurança e tolerabilidade, com risco mínimo para o desenvolvimento de resistência antiviral⁶⁶. Os AN apresentam grande eficácia em relação às respostas virológica (supressão viral), bioquímica (normalização de ALT), sorológica (indeteção de HBeAg e soroconversão para anti-HBe, para aqueles com HBeAg inicialmente reagente) e histológica.

Entretanto, o desfecho ideal (HBsAg indetectável) é alcançado apenas em uma minoria dos indivíduos em uso de AN – 13% e 1% após oito anos de tratamento em pacientes com HBeAg inicialmente reagente e não reagente, respectivamente⁶⁷. O tratamento com AN costuma ser longo, muitas vezes com duração indefinida, sendo necessário, portanto, um acolhimento adequado, que favoreça o vínculo de confiança entre o paciente e a equipe multidisciplinar dos serviços de saúde responsáveis pelo cuidado. Dessa forma, facilita-se a compreensão do indivíduo sobre a infecção, o que é um aspecto importante para a garantia da adesão ao tratamento.

Os AN agem inibindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico para HBV-DNA e podem ser utilizados de forma segura pela maioria dos indivíduos que vivem com o HBV, constituindo a única opção terapêutica para algumas condições clínicas, como cirrose descompensada, transplantes, manifestações extra-hepáticas e hepatite B aguda grave, além de prevenir a reativação do HBV e a transmissão por indivíduos com viremias elevadas e que não preenchem os critérios habituais para início de tratamento^{27,68}.



11.1 Análogos nucleos(t)ídeos

O **fumarato de tenofovir desopoxila (TDF)** constitui o **tratamento preferencial** para a hepatite B, devido à sua maior potência antiviral e barreira genética, bem como à segurança estabelecida em longo prazo, inclusive durante a gestação. A dose padrão é de 300 mg (um comprimido) ao dia, que pode ser ingerido com ou sem alimentos. Os riscos de nefrotoxicidade e de hipofosfatemia com uso prolongado de TDF são baixos (2,2% e 1,7%, respectivamente)⁶⁷. Até o momento, não há casos confirmados de resistência antiviral do HBV ao tenofovir⁶⁹. Os pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina (CICr) inferior a 50 mL/min que mantiverem o uso de TDF, seja por contraindicação, resistência ou intolerância aos demais antivirais, devem ter sua dose corrigida conforme o CICr.

O TDF constitui o tratamento preferencial para hepatite B, inclusive durante a gestação.

O **entecavir (ETV)** é um antiviral **alternativo** para o tratamento da hepatite B, indicado para situações em que se deve evitar o TDF. A dose padrão do ETV é de 0,5 mg (um comprimido) ao dia, administrada, preferencialmente, em jejum (mínimo de duas horas após a refeição e duas horas antes da próxima refeição). O ETV caracteriza-se como primeira escolha de tratamento para pacientes com cirrose, recomendando-se a dose de 0,5 mg para os casos compensados e de 1 mg para cirrose descompensada, caso o CICr seja igual ou superior a 50 mL/min.

O entecavir é um análogo da guanossina e seu uso está contraindicado durante a gestação (categoria C, de acordo com a classificação de risco para o uso de medicamentos) ou amamentação⁷⁰. Em pacientes com disfunção renal e depuração de creatinina inferior a 50 mL/min, deve-se realizar ajuste de dose.

Ainda, como a resistência à lamivudina (3TC) pode comprometer a eficácia do tratamento com entecavir⁷¹, não se recomenda a utilização de ETV em indivíduos com exposição prévia à lamivudina.

O entecavir é uma alternativa para pacientes coinfectados HIV-HBV com contraindicação a TDF e a TAF e que estejam em supressão mantida (há seis meses ou mais) do HIV⁷². Entretanto, devido ao uso prévio, praticamente universal, de lamivudina em PVHA, o uso de ETV deve ser evitado em caso de coinfeção HBV-HIV.

O **tenofovir alafenamida (TAF)** é um pró-fármaco do tenofovir (análogo da adenosina). A dose diária recomendada é de 25 mg (um comprimido), administrada juntamente com alimentos. Representa uma segunda possibilidade de tratamento **alternativo** para hepatite B, reservado para situações específicas quando o uso de TDF ou de ETV não for possível. O TAF não possui dados de segurança e **NÃO** está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação em cirróticos

descompensados (classificação Child-Pugh B ou C), em pacientes com CICr abaixo de 15 mL/min que não estejam em hemodiálise e em menores de 18 anos⁷³. Ainda não há dados de segurança em relação ao uso do TAF por longo período (superior a cinco anos).

No plasma, o TAF demonstra-se mais estável do que o TDF, apresentando distribuição mais eficiente do seu metabólito ativo para os hepatócitos. Por essa razão, a dose diária necessária de TAF é de 25 mg/dia, enquanto a de TDF é de 300 mg/dia. Ou seja, o uso de TAF acarreta menor exposição sistêmica, resultando em um menor impacto negativo sobre a função renal e a densidade mineral óssea.

Contudo, algumas evidências também sugerem que essa particularidade pode levar à perda de alguns efeitos secundários benéficos do TDF quando se utiliza o TAF. O uso de TDF está relacionado à diminuição dos níveis de colesterol e a um melhor controle de peso, principalmente nos primeiros anos⁷⁴⁻⁷⁶. Dessa forma, a posologia do TAF pode explicar em parte alguns eventos adversos relacionados ao seu uso.

Em estudos com pacientes em tratamento para hepatite B crônica⁷⁷⁻⁷⁹ e para HIV^{80,81}, ou em uso de PrEP para HIV⁸², o TAF apresentou associação com aumento de peso e piora dos perfis lipídico e glicêmico, fatores relacionados à evolução da hepatopatia. Entretanto, na comparação com pessoas com hepatite B inativa, com pessoas com hepatite B crônica em uso de entecavir, ou mesmo com pessoas saudáveis, o impacto metabólico do uso do TAF parece ser menor, indicando que a magnitude de seus eventos adversos pode ser superestimada por desenhos de estudo que o comparam diretamente com o TDF⁸³⁻⁸⁵. Ou seja, os grandes impactos metabólicos deletérios relacionados ao TAF podem ser resultado não só de suas próprias características, mas também da ausência dos efeitos benéficos do TDF.

Como pacientes com hepatite B crônica fazem uso de AN por longos períodos, não raro por toda a vida, não é possível desprezar, no momento, os possíveis impactos negativos do TAF sobre o perfil lipídico e o peso corporal. Porém, seu uso não é contraindicado de forma absoluta nessas circunstâncias, e o risco-benefício deve ser avaliado criteriosamente em cada caso.

Quando indicada terapia alternativa em pacientes com obesidade (IMC \geq 30), dislipidemia grave ou esteatose grau \geq 2, o uso de TAF pode ser considerado e deve ser acompanhado de monitoramento criterioso do perfil lipídico e glicêmico, com ênfase em orientações dietéticas e na prática de exercícios físicos. Caso se avalie que o risco de seu uso supera os benefícios, deve-se dar preferência ao ETV, desde que não haja uso prévio de lamivudina.



Os esquemas de administração dos AN estão descritos no Quadro 5.

A coadministração do TAF com medicamentos indutores da glicoproteína P reduz as concentrações plasmáticas do antiviral, sendo contraindicada a coadministração com anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona), rifamicinas (rifampicina, rifapentina, rifabutina), erva de São João (*Hypericum perforatum*) e tipranavir^{66,73}. Por outro lado, como os inibidores da glicoproteína P podem elevar as concentrações plasmáticas do antiviral, NÃO é recomendado o seu uso concomitante com alguns antifúngicos sistêmicos (itraconazol, cetoconazol)⁷³.

Quadro 5 – Esquemas de administração de análogos nucleos(t)ídeos para tratamento do HBV em adultos

Medicamento	Dose diária padrão	Observação
Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	300 mg (1 comp.), 1x/dia	Único antiviral para tratamento de hepatite B que pode ser utilizado durante a gestação ou a amamentação.
Entecavir (ETV)	0,5 mg (1 comp.) ou 1 mg (2 comp.), 1x/dia	Sem cirrose ou com cirrose Child A (0,5 mg/dia). Com cirrose Child B ou C (1 mg/dia) ^(a) . Não está recomendado para uso durante a gestação ou a amamentação.
Tenofovir alafenamida (TAF)	25 mg (1 comp.), 1x/dia	Não está recomendado para uso durante a gestação ou a amamentação, em cirróticos descompensados (Child B ou C), em pacientes com <i>clearance</i> de creatinina < 15 mL/min que não estejam em hemodiálise e em menores de 18 anos.

Fonte: elaboração própria, a partir das recomendações do PCDT de Hepatite B e Coinfecções (2016) e do Relatório de Recomendação n.º 616/2021 da Conitec.

Legenda: comp. = comprimido.

^(a) Verificar critérios do score de Child-Pugh no Quadro 17.

Os antivirais alternativos, ETV ou TAF, são reservados para situações em que o paciente apresenta contraindicações ao uso de TDF e ETV e fez uso prévio de lamivudina, conforme o Quadro 6.

Quadro 6 – Indicações de tratamento alternativo para HBV com análogos nucleos(t)ídeos em adultos

Indicações para tratamento alternativo ao TDF	Opções ^(a)
<p>Cirrose</p> <p>(conforme critérios de Child–Pugh descritos no Quadro 17)</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Child A <u>sem</u> uso prévio de lamivudina: ETV › Child A <u>com</u> uso prévio de lamivudina: TAF › Child B ou C: ETV
<p>Alteração renal (pelo menos 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> › Clearance de creatinina (ClCr) < 60 mL/min › Microalbuminúria ou proteinúria persistente^(b) › Fosfato sérico < 2,5 mg/dL › Redução da taxa de filtração glomerular (TFGe) ≥ 25% após início do tratamento › Uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia nefrotóxica atual^(c) 	<p>ETV – ajustar dose para ClCr < 50 mL/min</p> <p style="text-align: center;"><u>OU</u></p> <p>TAF – se houve uso prévio de lamivudina. Não necessita de ajuste para pacientes com ClCr < 50 mL/min. Não possui dados de segurança em indivíduos com ClCr < 15 mL/min que não estejam em diálise.</p>
<p>Alteração óssea (pelo menos 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> › Osteoporose › História de fratura patológica › Uso crônico (≥ 3 meses) de corticosteroides ou outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea^(d) › Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas ≥ 10%^(e) 	<p style="text-align: center;">ETV</p> <p style="text-align: center;"><u>OU</u></p> <p>TAF – se houve uso prévio de lamivudina. Contraindicado uso concomitante com fenobarbital ou fenitoína</p>
<p>Pessoas submetidas a transplantes e/ou terapia imunossupressora/quimioterapia (TIS/QT)</p>	<p>ETV – ajustar dose para ClCr < 50 mL/min</p> <p style="text-align: center;"><u>OU</u></p> <p>TAF – se houve uso prévio de lamivudina. Não necessita de ajuste para pacientes com ClCr < 50 mL/min. Não possui dados de segurança em indivíduos com ClCr < 15 mL/min que não estejam em diálise.</p>

Fonte: elaboração própria.

Legenda: TDF = fumarato de tenofovir desoproxila; ETV = entecavir; TAF = tenofovir alafenamida; ClCr = clearance de creatinina; TFGe = redução da taxa de filtração glomerular.

^(a) O ETV não está indicado para pacientes com exposição prévia à lamivudina. A dose padrão do ETV é de 0,5 mg/dia para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada e de 1 mg/dia para pacientes com cirrose descompensada. A dose padrão do TAF é de 25 mg/dia.

^(b) Microalbuminúria (relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g na urina em amostra isolada) ou proteinúria (relação proteína/creatinina ≥ 0,2 ou 0,3 g/g na urina em amostra isolada) são consideradas persistentes se presentes em ≥ 2 ocasiões separadas por ≥ 2–3 semanas. Para rastreamento, pode ser utilizada fita reagente e, se resultado ≥ 1+, confirmar com relação albumina/creatinina ou proteína/creatinina urinárias em amostra isolada.

^(c) Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, platinas, gemcitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, antiangiogênicos (anti-VEGF), metotrexato, anti-TNF alfa, sirolimo, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune, IL-2 em altas doses.

^(d) Heparina não fracionada, barbitúricos, fenobarbital, fenitoína, inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol), dose supressiva de hormônio tireoidiano (~ 2,6 mcg/kg/dia de T4), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, medroxiprogesterona de depósito, agonistas GnRH (gosserelelina, leuprorelina, triptorelina, histrelelina), pioglitazona, rosiglitazona.

^(e) Instrumento de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX). Disponível em: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>. Marcar "Sim" no campo 10 (Osteoporose secundária), independentemente do uso de TDF, para realizar simulação.



Pessoas que apresentem CICr abaixo de 50 mL/min devem ter sua dose ajustada, conforme o Quadro 7.

Quadro 7 – Correção de dose de análogos nucleos(t)ídeos para pacientes com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min

Análogo nucleos(t)ídeo	Clearance de creatinina (CICr)		
	30–49 mL/min	10–29 mL/min	< 10 mL/min
TDF ^(a)	300 mg a cada 48 horas	300 mg a cada 72–96 horas	300 mg a cada 7 dias ^(b)
ETV – sem cirrose descompensada	0,5 mg a cada 48 horas	0,5 mg a cada 72 horas	0,5 mg a cada 5–7 dias ^(b)
ETV – com cirrose descompensada	0,5 mg/dia ou 1 mg a cada 48 horas	1 mg a cada 72 horas	0,5 mg a cada 72 horas ou 1 mg a cada 5–7 dias ^(b)

Fonte: elaboração própria, a partir das recomendações do PCDT de Hepatite B e Coinfecções (2016).

Legenda: TDF = fumarato de tenofovir desoproxila; ETV = entecavir.

^(a) Pacientes com CICr < 60 mL/min têm indicação de tratamento com análogos alternativos (ETV ou TAF). Se o TDF for utilizado por indivíduos com depuração de creatinina abaixo de 50 mL/min, seja por contraindicação ou intolerância aos demais antivirais ou por outro motivo, deve-se ajustar a dose conforme o CICr.

^(b) Nos dias de hemodiálise, administrar a dose após a terapia de substituição renal.

Como já mencionado, via de regra, o medicamento de primeira escolha para o tratamento da hepatite B é o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar algumas condições que justifiquem a opção por entecavir (ETV) ou tenofovir alafenamida (TAF). Por essa razão, os prescritores precisam estar atentos à existência de tais condições, assim como devem conhecer o histórico terapêutico dos pacientes, sobretudo das PVHA que, quase de maneira universal, foram submetidas a esquemas terapêuticos contendo lamivudina.

A existência de condições que contraindiquem o uso de TDF sugerem o uso de ETV. A presença de contraindicação ao TDF, somada à terapia prévia com lamivudina, justificam o uso de TAF para o tratamento da hepatite B, assim como situações de contraindicação absoluta, intolerância ou resistência ao ETV. Contudo, deve-se avaliar também a existência de contraindicações ao TAF, que incluem: cirrose descompensada; clearance de creatinina inferior a 15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.

Para os casos de pessoas com cirrose Child–Pugh B ou C, com contraindicação absoluta ou resistência a ETV, o médico assistente pode optar pelo uso de TDF, com a devida cautela, cuidado e acompanhamento mais próximo e frequente.

Por fim, os profissionais que atuam na linha de cuidado da hepatite B, principalmente no acompanhamento farmacoterapêutico, devem estar atentos às interações

medicamentosas e/ou com alimentos, assim como às necessidades de ajustes de dose, como é o caso das pessoas com doença renal crônica. Os profissionais devem lançar mão de estratégias que corroborem a boa adesão à terapia, incentivando e envolvendo as pessoas em tratamento quanto às suas responsabilidades e resultados. O fluxograma de seleção do AN a ser utilizado no tratamento ou na profilaxia de indivíduos maiores de 18 anos de idade com infecção pelo HBV está descrito na Figura 4.

Mulheres cis ou homens trans que engravidarem durante o tratamento antiviral ou que estejam tentando engravidar devem substituir o esquema terapêutico por TDF.

11.2 Alfapeginterferona (α pegINF)

As interferonas são citocinas que apresentam propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. Seu uso no tratamento da hepatite B objetiva um controle imunológico duradouro do vírus. Suas vantagens, em relação aos análogos de núcleos(t)ídeos, são a possibilidade de terapia com duração limitada (48 semanas) e a ausência de risco de desenvolvimento de resistência antiviral. Entretanto, a alfapeginterferona (α pegINF) possui um perfil de segurança desfavorável (alta toxicidade), de modo que um grande número de pacientes é inelegível ou relutante em relação ao seu uso. Também apresenta as desvantagens da alta variabilidade de resposta e da via de administração subcutânea.

Os eventos adversos mais frequentes com α pegINF são: síndrome gripal, febre, fadiga, mialgia, cefaleia, anorexia, emagrecimento, diarreia, tontura, exantema, depressão, alopecia e reações locais no sítio de aplicação. Seu uso também está associado à mielossupressão geralmente leve, com neutropenia e plaquetopenia, mas que pode resultar em infecções ou em sangramento clinicamente significativo. Durante o tratamento, pode haver exacerbação ou surgimento de sintomas/sinais clínicos de doenças autoimunes, previamente controladas ou silentes.

As contraindicações **absolutas** ao uso de α pegINF incluem:

- › Gestação.
- › Hepatite aguda.
- › Hepatite autoimune.
- › Insuficiência hepática grave.
- › Cirrose descompensada.
- › Reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia) à alfapeginterferona ou a outro componente do medicamento.



Mulheres cis ou homens trans em idade reprodutiva necessitam utilizar um método contraceptivo eficaz durante o uso de αpegINF e, caso engravidem, devem substituir o esquema terapêutico por TDF.

Além disso, pela disponibilidade de antivirais mais seguros, também está **contraindicado** o uso de αpegINF para o tratamento de infecção pelo HBV em pacientes **sem** coinfeção com o HDV nas seguintes situações:

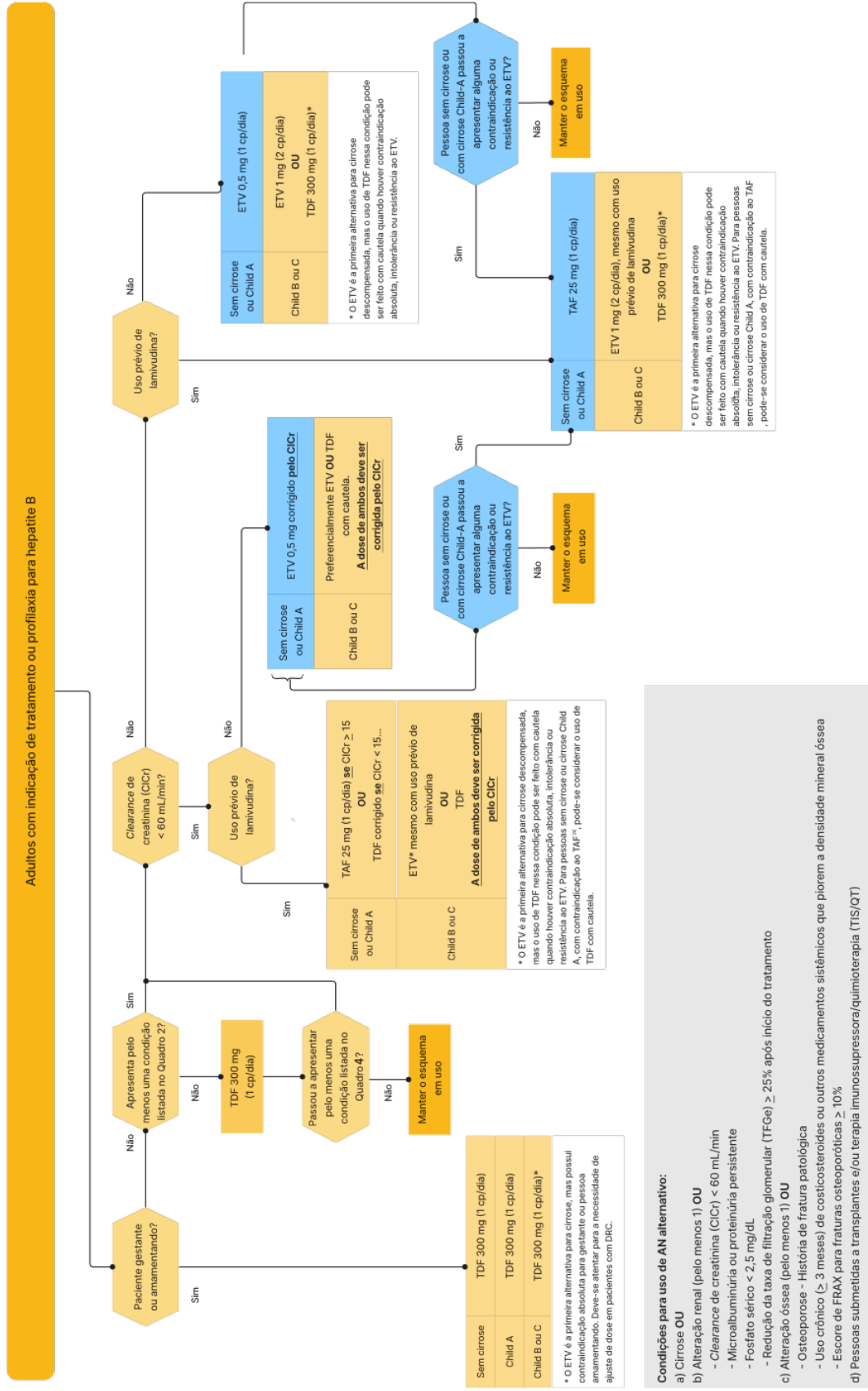
- › Hepatite B crônica com HBeAg não reagente.
- › Cirrose compensada com evidência de hipertensão portal.
- › Outras doenças autoimunes não controladas.
- › Disfunção tireoidiana não controlada.
- › Diabetes melito com histórico de crise hiperglicêmica aguda ou com alto risco para cetoacidose diabética ou síndrome hiperosmolar osmótica.
- › Cardiopatia e/ou pneumopatia grave.
- › Consumo atual de álcool e/ou drogas.
- › Distúrbios psiquiátricos não controlados ou histórico de psicose ou ideação suicida.
- › Neoplasia recente.
- › Antecedente de transplante.
- › Manifestações extra-hepáticas do HBV.
- › Distúrbios hematológicos antes de iniciar o tratamento: anemia (com hemoglobina < 11 g/dL em homens ou < 10 g/dL em mulheres), neutropenia (< 1.500 neutrófilos/mL), plaquetopenia (< 100.000 plaquetas/mL).

As situações listadas acima caracterizam contraindicações ao uso da alfapeginterferona. Em caso de coinfeção com o HDV, deve-se avaliar o risco/benefício do uso do fármaco. Para mais informações sobre o tratamento da hepatite Delta, consultar Capítulo 24 – Coinfeção HBV–HDV.

A resposta à αpegINF é menor em indivíduos com alta carga viral de HBV (> 2x10⁷ UI/mL) e/ou com valores baixos de ALT (< 1,5x LSN), não sendo recomendado seu uso nessas situações. Outros preditores de menor resposta incluem idade acima de 40 anos, sexo masculino e cirrose¹⁵.

A utilização de alfapeginterferona 2a para o tratamento da hepatite B no SUS em adultos é feita com aplicações semanais de 180 mcg, via subcutânea (SC), por um período máximo de 48 semanas em indivíduos sem coinfeção com o HDV. A exacerbação de doença autoimune e/ou comorbidade, ou a intolerância medicamentosa a αpegINF durante o tratamento devem ser avaliadas em relação à gravidade, à reserva funcional do indivíduo e à necessidade de substituição do fármaco por um análogo nucleos(t)ídeo.

Figura 4 – Fluxograma para seleção de análogos nucleos(t)ídeos para o tratamento ou profilaxia de pessoas com infecção pelo HBV maiores de 18 anos de idade

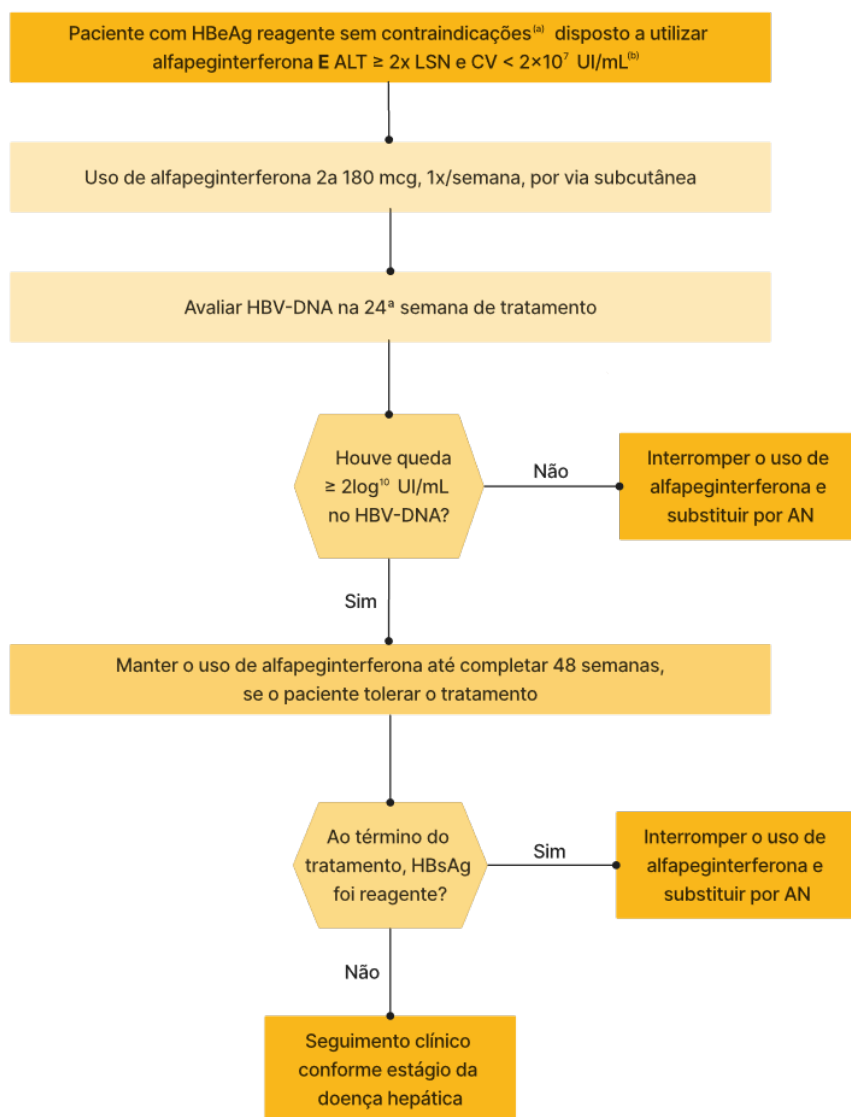




A Figura 5 apresenta o fluxograma de tratamento com alfapeginterferona 2a em pacientes com hepatite B sem coinfeção com o HDV.

*A alfapeginterferona pode ser utilizada alternativamente para o tratamento de indivíduos com HBV sem coinfeção pelo HDV **apenas** em caso de HBeAg reagente e na ausência de contraindicações.*

Figura 5 – Algoritmo de uso de alfapeginterferona 2a em pacientes com infecção crônica pelo HBV, sem coinfeção com o HDV



Fonte: elaboração própria.

Legenda: CV = carga viral; AN = análogos nucleos(t)ídeos.

^(a) Devem-se considerar as contraindicações absolutas e relativas à alfapeginterferona em pacientes sem coinfeção com o HDV.

^(b) Para avaliação dos critérios de uso de apegINF, devem-se utilizar os valores de referência para ALT do laboratório utilizado para dosagem. Carga viral < 2 x10⁷ UI/mL equivale a < 7,3 log¹⁰ UI/mL.

As orientações para o uso da alfapecinterferona 2a em pacientes com coinfeccção com o HDV serão apresentadas no Capítulo 24 – Coinfeccção HBV–HDV.

11.3 Acesso a medicamentos

Os medicamentos ETV 0,5 mg, TDF 300 mg, TAF 25 mg (análogos de núcleos(t)ídeos), α pegINF 2a 180 mcg e IGHAHB 1.000 UI intramuscular (IM) **para uso ambulatorial**, incluindo, quando indicado, o seu uso no pré e pós-transplante hepático, fazem parte do rol de medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) e são dispensados com registro no Siclom–Hepatites na rede de farmácias pactuada entre estados e municípios. A aquisição desses medicamentos está sob a responsabilidade do Ministério da Saúde e a sua distribuição às Secretarias Estaduais de Saúde é realizada pelo Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Dathi/SVSA/MS). As informações e formulários necessários à solicitação de medicamentos para hepatite B no SUS estão disponíveis na aba “Geral”, item “Documentos”, do link <https://siclomhepatites.aids.gov.br/>.

O fornecimento dos medicamentos **IGHAHB 500 UI e 1.000 UI, IV ou IM, e os AN indicados** (ETV 0,5 mg, TDF 300 mg, TAF 25 mg), **no contexto de transplantes e no período da internação hospitalar** (pré e pós-transplante até a alta), é de responsabilidade do Centro Transplantador (hospital). Esses medicamentos devem ter o ressarcimento requerido em conformidade com seu código específico constante na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, e ser registrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) por meio da emissão de Autorização de Internação Hospitalar (AIH). Em relação à IGHAHB, em ambiente hospitalar, deve-se priorizar o uso de sua apresentação intravenosa.

As apresentações **IGHAHB 100 UI e 1.000 UI IM para profilaxia da transmissão vertical e indicação para profilaxia pós-exposição (PEP)** fazem parte do rol de medicamentos adquiridos e distribuídos por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI) aos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie) em todas as Unidades Federativas. Cabe aos gestores locais estabelecer fluxos que garantam o acesso oportuno a esses medicamentos, considerando a organização dos serviços em seu território.

A atuação ativa dos profissionais farmacêuticos, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico e do estímulo à adesão à terapia medicamentosa, é crucial para o alcance dos objetivos do tratamento da hepatite B, evidenciando ainda mais a importância do compartilhamento do cuidado entre os profissionais envolvidos na assistência em saúde.

Para a avaliação das interações medicamentosas relacionadas aos fármacos para hepatite B, consulte o site <https://hep-druginteractions.org/checker#>⁸⁶.

12

SEGUIMENTO CLÍNICO DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM ANÁLOGOS NUCLEOS(T)ÍDEOS

12.1 Monitoramento da resposta terapêutica

A resposta ao tratamento antiviral para hepatite B costuma ser classificada em virológica, sorológica, bioquímica e histológica, e pode ser avaliada durante a terapia e após seu término.

12.1.1 Resposta virológica

O nível de replicação viral é o biomarcador mais fortemente associado com a progressão da doença pelo HBV e suas complicações em longo prazo. Portanto, a indução prolongada da supressão viral dos níveis de HBV-DNA (carga viral) representa o **desfecho fundamental** das estratégias de tratamento atuais.

A resposta virológica primária é definida como uma queda de, pelo menos, 2 log₁₀ UI/mL nos níveis de HBV-DNA aos seis meses de tratamento. Os indivíduos que não atingirem resposta primária devem ser indagados e aconselhados sobre a adesão ao tratamento medicamentoso. Aqueles que estiverem em uso de ETV e que apresentem adesão adequada ao tratamento devem ser avaliados, novamente, quanto à exposição prévia à lamivudina e, em caso afirmativo, necessitam ter o esquema terapêutico substituído por TDF ou TAF, conforme a Figura 4.

A supressão prolongada dos níveis de HBV-DNA é o desfecho fundamental das estratégias de tratamento atuais para hepatite B.

A resposta virológica incompleta é definida como uma queda superior a $2 \log^{10}$ UI/mL nos níveis de HBV-DNA, porém com persistência do HBV-DNA detectável após um ano ou mais de tratamento. A manutenção do tratamento em pacientes com boa adesão, porém com resposta viral incompleta, é segura e efetiva e não está relacionada ao desenvolvimento de resistência viral, desde que associada a níveis decrescentes de HBV-DNA. Desse modo, não é necessária a substituição do análogo.

Já aqueles que apresentarem um platô na queda da carga viral – definido como manutenção da viremia entre 69 e 2.000 UI/mL, com variação menor que $1 \log^{10}$ em dois anos de tratamento – podem ter sua terapia substituída, na tentativa de melhorar a resposta ao antiviral (TDF ou TAF por ETV; ETV por TDF ou TAF), desde que respeitadas as recomendações de escolha de análogo.

Por último, os pacientes que apresentarem escape virológico, definido como a elevação dos níveis de HBV-DNA $\geq 1 \log^{10}$ UI/mL comparada ao nadir ou valor de HBV-DNA ≥ 100 UI/mL naqueles com carga viral previamente indetectável, precisam ser aconselhados em relação à adesão ao tratamento medicamentoso e devem repetir o exame de carga viral para HBV em um mês. Se confirmado o escape viral, os pacientes em uso de ETV devem ter sua terapia substituída por TDF ou TAF, conforme os critérios de escolha de análogo. Por outro lado, para aqueles que já estavam em uso de TDF ou TAF, deve-se reforçar a importância da adesão adequada ao tratamento medicamentoso, uma vez que não há descrição de resistência a pró-fármacos de tenofovir. Além disso, nos casos em que o análogo em uso for o TAF, deve-se investigar a coadministração de medicamentos que possam interagir com o tenofovir alafenamida e reduzir seu nível sérico (como anticonvulsivantes e rifamicinas).

12.1.2 Resposta sorológica

A indetecção de HBeAg e a soroconversão para anti-HBe é um **desfecho relevante** para pacientes com HBeAg reagente no início da terapia, pois representa um controle imune parcial, gerando baixa replicação viral (evolução para a fase 3), e está associado a um melhor prognóstico clínico. Entretanto, é um resultado menos seguro para a suspensão de terapia antiviral do que a indetecção de HBsAg, pelo risco de sororreversão de HBeAg (retorno para a fase 2) ou desenvolvimento de hepatite B crônica com HBeAg não reagente (fase 4), que pode ocorrer mesmo após o tratamento por três anos ou mais com análogo. Portanto, a alternativa mais segura, mesmo em pacientes não cirróticos, é manter o tratamento até a indetecção de HBsAg. As fases da infecção crônica pelo HBV podem ser consultadas no Quadro 1 deste PCDT.

Também denominada cura funcional, a indetecção sustentada de HBsAg, independentemente da soroconversão para anti-HBs, é o **desfecho ideal** do tratamento, porque representa a supressão estabelecida da replicação do HBV e da



expressão das proteínas virais. Essa condição permite a descontinuação segura da terapia antiviral em pacientes não cirróticos, desde que o tratamento seja mantido por um ano após a confirmação da indetecção de HBsAg. Já os pacientes cirróticos não devem suspender o tratamento, mesmo após a indetecção sustentada de HBsAg. Deve-se ressaltar que a indetecção de HBsAg não equivale à erradicação completa do HBV, uma vez que o DNA do vírus persiste nas formas epissomal (cccDNA) e integrada ao genoma dos hepatócitos. Pacientes que em algum momento apresentaram indicação de rastreamento para CHC devem manter o monitoramento, e indivíduos com indicação de terapia imunossupressora/quimioterapia podem necessitar de profilaxia ou monitoramento pelo risco de reativação, conforme o Capítulo 15.

A indetecção sustentada de HBsAg é o desfecho ideal do tratamento para hepatite B, independentemente da soroconversão para anti-HBs.

12.1.3 Resposta bioquímica

Caracterizada pela normalização dos níveis de ALT, a resposta bioquímica representa um **desfecho adicional**, geralmente alcançado após supressão prolongada da replicação viral. Deve-se avaliar a presença concomitante de outras causas de lesão hepática, como esteatose hepática e etilismo, nos indivíduos que mantiverem níveis de transaminases elevados após a indetectabilidade da carga viral.

12.1.4. Resposta histológica

É definida pela diminuição da atividade necroinflamatória nos escores de classificação anatomopatológica, sem piora da fibrose em comparação com os parâmetros pré-tratamento.

12.1.5. Abandono de tratamento

No contexto da vigilância epidemiológica, qualquer atraso na retirada dos medicamentos poderá ensejar busca ativa do paciente na vigência do tratamento para hepatite B. Para fins de intensificação da vigilância, o Ministério da Saúde sugere como crítico o intervalo superior a 90 dias sem uso de AN, contados a partir do 1º dia de atraso da data prevista da dispensação. Para a retomada do uso dos fármacos após o abandono, independentemente do período de interrupção, a terapia deverá ser reiniciada conforme os critérios para início de tratamento preconizados neste PCDT, devendo o paciente ser sempre reavaliado clinicamente no momento do retorno.

12.1.6. Exames complementares para o seguimento de pessoas em tratamento para hepatite B

Alguns exames complementares para a investigação de coinfeções em pessoas em tratamento para hepatite B, assim como os exames indicados na rotina de monitoramento, estão descritos no Quadro 8.

Quadro 8 – Exames complementares na investigação de coinfeções e na rotina de monitoramento em pessoas em tratamento para hepatite B

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES ^(a)
Investigação de coinfeções			
Anti-HAV IgG ou total	Sim ^(b)	Não	Na impossibilidade de testagem para anti-HAV IgG ou total, devem-se encaminhar ao Crie os pacientes com hepatite B crônica para vacinação contra a hepatite A (2 doses com intervalo de 6 meses), visando a imunidade e a redução do risco de descompensação hepática.
TR para HIV, sífilis e HCV	Sim ^(b)	Sim	Repetição com frequência, ao menos, anual. A periodicidade deve ser individualizada em situações de maior vulnerabilidade ao(s) agravo(s) ou em caso de exposição de risco. Indivíduos com histórico de infecção prévia por sífilis ou hepatite C devem ser monitorados com teste não treponêmico e HCV-RNA, respectivamente.
Anti-HDV	Sim ^{*(b)}	Anual**	*Para indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes de estados da Região Amazônica (Amazonas, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Pará, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso) ou que possuem vínculo epidemiológico com pessoas desses estados. **O anti-HDV está indicado em situações de descompensação hepática de etiologia desconhecida em pacientes com HBV-DNA suprimido.

continua



continuação

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES ^(a)
Exames de rotina			
Hemograma completo	Sim		A cada 3–6 meses no primeiro ano de tratamento. A cada 6–12 meses após o primeiro ano de tratamento.
Creatinina, ureia			
Na (sódio) K (potássio)			
Fosfato sérico	Sim		A cada 6–12 meses se o paciente estiver em uso de TDF.
Urina tipo 1 (EAS)	Sim		A cada 6–12 meses se o paciente estiver em uso de TDF, possuir risco aumentado para doença renal ^(c) ou apresentar CICr < 60 mL/min. A cada 12 meses para os demais casos.
Proteína ou albumina e creatinina urinárias em amostra isolada	Sim		A cada 12 meses se o paciente estiver em uso de TDF, possuir risco aumentado para doença renal ^(c) ou apresentar CICr < 60 mL/min.
AST/TGO ALT/TGP	Sim		A cada 3–6 meses no primeiro ano de tratamento. A cada 6–12 meses após o primeiro ano de tratamento.
Bilirrubinas (total e frações)	Sim		A cada 6–12 meses ou em caso de descompensação clínica.
Proteína total e albumina séricas			
Glicemia de jejum			
INR/TAP			
β-HCG	Sim*		*Para mulheres cis ou homens trans em idade reprodutiva e sem uso de métodos contraceptivos de alta eficácia ou definitivos. Repetir a cada 6 meses ou na suspeita de gestação.
Colesterol total e frações, triglicerídios	Sim		A cada 12 meses em pacientes em tratamento.

continua

conclusão

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES ^(a)
Densitometria óssea			<p>Verificar se o paciente tem indicação de terapia alternativa (ETV ou TAF) para maior segurança óssea (ver Quadro 5).</p> <p>Recomenda-se iniciar o rastreamento para osteoporose na presença de um ou mais fatores de risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> › Mulheres em pós-menopausa. › Homens ≥ 50 anos. › História de fratura com baixo impacto. › Pessoas entre 40–50 anos de idade com alto risco de fratura (≥ 20% em 10 anos para fraturas maiores associadas à osteoporose no escore FRAX Brasil^(d)) › Uso de corticoide oral (≥ 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por ≥ 3 meses). <p>Se o T-score for normal, repetir em 3–5 anos em mulheres pós-menopausa, homens a partir de 50 anos e pacientes com uso continuado de corticosteroides orais.</p> <p>Se houver alto risco de fratura pela densitometria ou pelo cálculo de FRAX (com informações de densitometria prévia), repetir a cada 2 anos.</p>

Fonte: elaboração própria.

Legenda: Crie = Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais; TR = teste rápido; TDF = fumarato de tenofovir desoproxila; ClCr = clearance de creatinina; INR/TAP = Razão Normalizada Internacional/tempo de ativação de protrombina; ETV = entecavir; TAF = tenofovir alafenamida.

^(a) Os exames podem ser complementados com outros testes ou ser realizados com maior frequência caso sejam identificadas anormalidades.

^(b) As sorologias para investigação devem ser solicitadas, preferencialmente, na primeira consulta de seguimento, se não realizadas simultaneamente ao TR de rastreamento para hepatite B.

^(c) Inclui pacientes com um ou mais dos fatores de risco: cirrose descompensada, hipertensão arterial sistêmica má controlada, diabetes mellito descontrolado, uso de medicamento nefrotóxico concomitante, transplante de órgãos sólidos.

^(d) Disponível no site: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>. Marcar "Sim" no campo 10 (Osteoporose secundária), se o paciente estiver em uso de TDF.

Alguns exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B estão descritos no Quadro 9.



Quadro 9 – Exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
Avaliação da resposta terapêutica			
HBV-DNA	Sim	<p>A cada 6 meses no primeiro ano de tratamento.</p> <p>A cada 12 meses após o primeiro ano de tratamento (em pacientes em que há suspeita de baixa adesão ao tratamento ou tomada irregular da medicação, pode-se manter a testagem para carga viral semestralmente).</p>	
HBeAg	Sim	Anual para indivíduos HBeAg reagente	Não há necessidade de solicitação de HBeAg anual para pacientes que iniciaram o tratamento com HBeAg NÃO reagente.
HBsAg	Sim	Anual*	<p>*Apenas após indetectabilidade do HBV-DNA.</p> <p>Quando ocorrer indetectação de HBsAg, deve-se consolidar o tratamento por um ano e repetir o exame de HBsAg ao término da consolidação.</p>
Anti-HBs	Não*	*A solicitação desse exame antes do início do uso de AN só tem validade para pacientes que estão sendo avaliados quanto à necessidade de profilaxia com antiviral antes de iniciar terapia imunossupressora ou quimioterapia.	
Monitoramento da fibrose hepática e complicações			
Elastografia hepática	Sim*	Não**	<p>*Preferencialmente se o paciente não preencher outros critérios para a indicação do tratamento.</p> <p>** O uso da elastografia para seguimento de resposta histológica não está validado e não há pontos de corte estabelecidos. Em caso de solicitação durante o tratamento, deve-se utilizar como parâmetro o resultado prévio do indivíduo.</p>

continua

conclusão

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
Endoscopia digestiva alta (EDA)			<p>Está indicada apenas para pacientes com cirrose^(a).</p> <p>A repetição do exame depende da gravidade da cirrose, da presença de varizes na EDA^(b) de rastreamento e de fatores para evolução da hepatopatia^(c):</p> <ul style="list-style-type: none"> › Child A*, sem varizes, sem fator(es) de evolução da hepatopatia: a cada 3 anos. › Child A*, sem varizes, com fator(es) de evolução da hepatopatia: a cada 2 anos. › Child A*, com varizes pequenas, sem fator(es) de evolução da hepatopatia: a cada 2 anos. › Child A*, com varizes pequenas, com fator(es) de evolução da hepatopatia: anual. › Child B* ou C: anual. <p>*Para o cálculo do score de Child-Pugh, ver Quadro 17.</p>
Rastreamento de CHC^(d)			
USG de abdome total			<p>O rastreamento de CHC com USG está indicado para os seguintes grupos e deve ser repetido a cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> › Homens ≥ 40 anos de idade. › Mulheres ≥ 50 anos de idade. › Pacientes abaixo dessa faixa etária, de acordo com o sexo, se apresentarem: <ul style="list-style-type: none"> ›› fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4); ›› história familiar de CHC; ›› coinfeção com HIV, HCV e/ou HDV; ›› esteatose hepática não alcoólica ou doença hepática alcoólica; ›› escore PAGE-B > 9^(e).
Alfafetoproteína			<p>Pode ser utilizada de forma concomitante (não isoladamente) à USG abdominal, a cada 6 meses, para pacientes com indicação de rastreamento de CHC, sendo dispensável em serviços com disponibilidade de ultrassonografia com elevado padrão de confiabilidade.</p>

Fonte: elaboração própria.

Legenda: AN = análogos de núcleos(t)ídeos; CHC = carcinoma hepatocelular; USG = ultrassonografia.

^(a) Pacientes com elastografia hepática transitória < 20 kPa e contagem de plaquetas > 150.000/mm³ apresentam risco muito baixo para varizes com necessidade de tratamento e podem ser dispensados do rastreamento com EDA⁹⁷.

^(b) Pacientes com varizes de médio ou grande calibre devem realizar profilaxia de sangramento com beta-bloqueador não seletivo ou ligadura com banda elástica.

^(c) Fatores de evolução da doença hepática: HBV-DNA acima do limite de detecção, etilismo, obesidade, síndrome metabólica, diabetes melito, presença de coinfeções sem supressão viral (HIV, HCV e/ou HDV).

^(d) Deve ser mantido independentemente da instituição de tratamento antiviral e da resposta ao tratamento.

^(e) Pode ser utilizado para pacientes ≥ 16 anos de idade com hepatite B crônica em tratamento com AN para predizer o risco de CHC em cinco anos, caso não preencham nenhum dos outros critérios para rastreamento de CHC, exceto em caso de história prévia de CHC ou transplante hepático⁹⁸. Para o cálculo do PAGE-B, são utilizadas três variáveis e os pontos equivalentes a cada parâmetro estão em parênteses: i) idade em anos: 16–29 (0), 30–39 (2), 40–49 (4), 50–59 (6), 60–69 (8), ≥ 70 (10); ii) sexo: feminino (0), masculino (6); iii) plaquetas por mm³: ≥ 200.000 (0); 100.000–199.999 (6); < 100.000 (9).



12.2. Monitoramento clínico durante uso de alfapeginterferona

Devido à maior toxicidade do tratamento com α pegINF, recomenda-se o monitoramento mais intensivo de alguns parâmetros laboratoriais para garantir a segurança do paciente, conforme o Quadro 10.

Quadro 10 – Exames de monitoramento do uso de alfapeginterferona 2a

Monitoramento específico durante o uso de α pegINF 2a		
EXAME	FREQUÊNCIA	OBSERVAÇÃO ^(a)
Hemograma completo	A cada 1–3 meses	O monitoramento clínico deve ser realizado, pelo menos, a cada 3 meses. Em cada consulta devem-se avaliar possíveis exacerbações de comorbidades e/ou doenças autoimunes, além da presença de complicações neuropsiquiátricas, infecciosas e isquêmicas, entre outras.
AST/TGO ALT/TGP	Mensal	
Glicemia de jejum	A cada 3 meses	
TSH e T4L		
HBeAg	Semestral até 1 ano do término do tratamento	Eventos adversos devem ser avaliados em relação à gravidade, à reserva funcional do indivíduo e à necessidade de substituição do fármaco por um análogo nucleos(t)ídeo.

Fonte: elaboração própria.

^(a) Os exames podem ser complementados com outros testes ou ser realizados com maior frequência caso sejam identificadas anormalidades.

Durante o tratamento com α pegINF, é necessária a quantificação de HBV-DNA na 24^a semana de tratamento. Indivíduos com redução da carga viral inferior a $2 \log^{10}$ UI/mL na semana 24 devem interromper o uso de α pegINF e substituí-la por um AN, devido à baixa probabilidade de resposta. Em contrapartida, aqueles que apresentarem redução no HBV-DNA igual ou superior a $2 \log^{10}$ UI/mL na 24^a semana e boa tolerabilidade ao medicamento podem manter o seu uso até se completarem 48 semanas⁸⁹.

Ao término do tratamento com α pegINF, a terapia antiviral deve ser substituída por um análogo em todos indivíduos que não atingirem o resultado ideal do tratamento (indeteção de HBsAg). Para os que alcançaram a cura funcional, apenas o seguimento clínico conforme o estadiamento hepático é suficiente.

12.3. Critérios para interrupção de terapia com análogos de nucleos(t)ídeos

Pacientes **cirróticos** devem manter o tratamento com AN indefinidamente, mesmo após a indetecção confirmada de HBsAg. Pacientes **não cirróticos** podem interromper seguramente o tratamento com AN após a confirmação da indetecção de HBsAg, definida por dois exames com HBsAg não reagente com intervalo mínimo de um ano. Alternativamente, pacientes **não cirróticos** com HBeAg reagente ao início de tratamento, que apresentaram soroconversão de HBeAg (para anti-HBe), mas que não alcançaram HBsAg indetectável, podem ser avaliados para a interrupção do tratamento, em serviços especializados, se preenchidos TODOS os seguintes critérios:

- i) uso de terapia de consolidação por pelo menos um ano após a soroconversão de HBeAg (para anti-HBe); **E**
- ii) ausência de história familiar de CHC; **E**
- iii) ausência de coinfeção com HIV, HCV e/ou HDV; **E**
- iv) ausência de cirrose.

Durante o primeiro ano, após a suspensão do tratamento, os pacientes necessitam ser monitorados regularmente a cada três meses. Também devem ser orientados a procurar o serviço de saúde caso apresentem sintomas ou sinais potencialmente relacionados à reativação da hepatite B⁹⁰. Após o primeiro ano, a frequência de monitoramento pode ser a cada seis meses. Deve-se atentar para o risco de reativação da doença, com descompensação hepática, progressão para cirrose, CHC ou morte²⁷. Além disso, se o paciente interromper o tratamento mesmo antes da indetecção de HBsAg (caso preencha os critérios correspondentes), é necessário monitorá-lo por meio dos exames descritos no Quadro 11.

Quadro 11 – Monitoramento laboratorial após interrupção de tratamento em pacientes com HBsAg reagente

EXAMES	FREQUÊNCIA
HBV-DNA e exames hepáticos ^(a)	A cada 3 meses, no primeiro ano. A cada 6 meses, após o primeiro ano.
HBeAg/anti-HBe	A cada 6 meses.
HBsAg	Anualmente.
Estadiamento hepático não invasivo	A cada 2–3 anos ^(b) .
Manutenção do rastreamento de CHC	Em caso de indicação prévia, manter USG abdominal semestral com ou sem dosagem de alfafetoproteína (AFP).

Fonte: elaboração própria.

Legenda: CHC = carcinoma hepatocelular; USG = ultrassonografia.

^(a) AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubinas totais e frações, INR/TAP.

^(b) Até a indetecção de HBsAg, em pacientes que não reiniciaram o tratamento.



Recomenda-se a reintrodução da terapia antiviral com AN imediatamente, caso o paciente apresente **pelo menos um** dos seguintes critérios:

- i) sororreversão de HBeAg; OU
- ii) ALT > 10x LSN em uma dosagem; OU
- iii) BT > 2 mg/dL e/ou INR > 1,2 em uma dosagem; OU
- iv) HBV-DNA > 2.000 UI/L E ALT elevada (1,5x LSN por \geq 3 meses, sendo \geq 52 U/L para homens e \geq 37 U/L para mulheres).

13

MONITORAMENTO DE PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HBV SEM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

Devido à natureza dinâmica da infecção crônica pelo HBV, as pessoas que não estão em tratamento devem ser avaliadas regularmente para os critérios que indiquem tratamento. As fases da infecção crônica pelo HBV podem ser consultadas no Quadro 1 deste PCDT.

a) Indivíduos em fase 1 (infecção crônica com HBeAg reagente): altos níveis de HBV-DNA e ALT normal

Pacientes com HBeAg reagente e idade inferior a 30 anos e que não preenchem nenhuma das indicações de tratamento devem ser acompanhados a cada **três a seis meses**. Recomendam-se dosagens de ALT a cada três a seis meses e de HBV-DNA e HBeAg a cada seis a 12 meses. Em caso de ALT elevada (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres), deve-se excluir outras causas para esse aumento, repetir o teste com maior frequência e indicar o tratamento se a alteração persistir por um período de três meses ou mais. Métodos não invasivos de estadiamento hepático, como a elastografia, podem ser utilizados para monitoramento da doença hepática a cada 18 a 36 meses naqueles pacientes com níveis de ALT persistentemente normais e que não preenchem indicação de tratamento.

b) Indivíduos em fase 3 (infecção crônica com HBeAg não reagente): valores de HBV-DNA < 2.000 UI/mL e ALT normal

O seguimento clínico para indivíduos em fase de baixa replicação do HBV deve ser realizado a cada **seis a 12 meses**, com dosagem de ALT a cada seis a 12 meses, HBsAg e HBV-DNA anual e avaliação não invasiva da fibrose hepática a cada 18 a 36 meses. Na presença de ALT elevada (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres), deve-se solicitar HBV-DNA e excluir outras causas para lesão hepática.



Indivíduos com níveis de HBV-DNA abaixo de 2.000 UI/mL ou com HBV-DNA igual ou superior a 2.000 UI/mL e ALT persistentemente normal devem ser monitorados por meio de dosagem de ALT com maior frequência: a cada três meses no primeiro ano, seguida de frequência semestral após esse período. Além disso, devem-se avaliar os níveis de HBV-DNA e de fibrose hepática por método não invasivo anual, por pelo menos três anos³¹. Caso os indivíduos permaneçam não preenchendo os critérios de tratamento, a frequência de avaliação de fibrose hepática passa a ser a cada dois a três anos, com realização de HBV-DNA anual.

c) Indivíduos que apresentaram indetecção de HBsAg

Indivíduos com HBsAg indetectável devem manter o rastreamento de CHC, caso tenham atendido aos critérios para rastreamento antes da indetecção de HBsAg. Além disso, esses pacientes devem ser avaliados novamente em relação ao HBV caso sejam candidatos à terapia imunossupressora/quimioterapia ou ao tratamento de hepatite C.



INFECCÃO AGUDA PELO HBV

O período médio de incubação da infecção pelo HBV é de 75 dias após a exposição, variando de 30 a 180 dias⁹¹. A presença de sintomas durante a infecção aguda pelo HBV e sua evolução dependem da idade do indivíduo e do seu *status* imunológico. Aproximadamente 70% dos adultos possuem apresentação subclínica da infecção e apenas 30% apresentam hepatite com icterícia. Lactentes, crianças e adultos imunossuprimidos também são, na maioria das vezes, assintomáticos. Menos de 1% dos adultos com infecção aguda pelo HBV desenvolvem hepatite fulminante, com mortalidade próxima a 80% quando não ocorre o transplante hepático⁹².

A maioria dos indivíduos com sintomas na fase aguda apresentam um quadro inespecífico, insidioso e de curta duração, e podem não ser identificados clinicamente se não houver procura por uma avaliação clínica e dosagem dos níveis de transaminases. Os sintomas mais comuns incluem mal-estar, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos e desconforto no quadrante superior direito do abdômen, e costumam durar de um a cinco dias. Febre, exantema e poliartralgia podem ou não estar presentes, assim como icterícia, que pode ser leve e fugaz, com duração de somente um a dois dias³⁰.

A **infecção aguda** pelo HBV apresenta resolução clínica e virológica (indeteção de HBsAg ou cura funcional) espontânea em mais de 95% dos adultos imunocompetentes, e a terapia antiviral, geralmente, não é necessária. Quando a infecção é identificada nessa fase, recomenda-se o monitoramento clínico e laboratorial a cada duas a quatro semanas, com intervalo maior à medida que há melhora dos sintomas e dos exames. Após seis meses do primeiro teste para HBsAg reagente, deve-se repetir o exame para avaliar se houve persistência da infecção (cronicidade) ou cura funcional.

Clinicamente, é necessário avaliar se o paciente apresenta desidratação e viabilidade de hidratação oral, especialmente naqueles com náuseas e vômitos. Caso seja identificada desidratação grave ou vômitos incoercíveis, indica-se a internação hospitalar para hidratação. Além disso, pacientes que evoluem para hepatite



aguda grave, cujos critérios de definição estão postos no Quadro 12, devem ser tratados imediatamente com análogo nucleos(t)ídeo para evitar a progressão para insuficiência hepática ou para reduzir o risco de recorrência da infecção pelo HBV após o transplante hepático⁹³.

Quadro 12 – Critérios para definição de hepatite B aguda grave

- > INR > 1,5
- > Curso protraído com sintomas e icterícia (BT > 3 mg/dL ou BD > 1,5 mg/dL) por mais de 4 semanas
- > Encefalopatia
- > Ascite

Fonte: elaboração própria.

Legenda: INR = razão normalizada internacional; BT = bilirrubina total; BD = bilirrubina direta.

A escolha do análogo para tratamento da hepatite aguda grave ou hepatite fulminante deve seguir os mesmos princípios válidos para as demais situações, conforme a Figura 4. Pacientes com insuficiência renal ou candidatos ao transplante devem ser avaliados para uso de AN alternativos. O uso de α pegINF está contraindicado pelo risco de piora da hepatopatia e pela maior toxicidade desse fármaco.

Pacientes com indicação de tratamento devem manter a utilização do análogo até a indetectção de HBsAg, caso isso ocorra na fase aguda, ou até que evoluam para infecção crônica e preencham um critério de interrupção.

Para a avaliação prognóstica e a indicação de transplante hepático em pacientes com insuficiência hepática aguda grave, podem-se utilizar os critérios de Clichy⁹⁴ – encefalopatia hepática grau III-IV + nível de fator V Leiden < 20% (em < 30 anos) ou < 30% (idade \geq 30 anos) – ou os do King's College Hospital, conforme o Quadro 13.

Quadro 13 – Critérios prognósticos do King's College Hospital adaptados para indicação de transplante de fígado na insuficiência hepática aguda grave pelo HBV

- > INR > 6,5; OU
- > \geq 3 parâmetros:
 - > Idade < 10 anos ou > 40 anos.
 - > INR > 3,5.
 - > BT > 17,5.
 - > Intervalo entre icterícia e encefalopatia > 7 dias.

Fonte: Williams; Schalm; O'Grady, 1993⁹⁵.

Legenda: INR = razão normalizada internacional; BT = bilirrubina total.

Mesmo quando há critérios de indicação de transplante hepático, o paciente deve iniciar o uso de AN assim que identificado um dos critérios de tratamento. É necessário realizar a estratificação do risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante para a decisão quanto à necessidade de uso e o tempo de utilização de IGHAHB associada ao AN.

15

PESSOAS CANDIDATAS OU SUBMETIDAS A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA/ QUIMIOTERAPIA OU RECEPTORAS DE ORGÃOS SÓLIDOS

15.1 Critérios de reativação viral e exacerbação da hepatite B

A reativação do HBV está relacionada à perda do controle imunológico contra o vírus e pode ocorrer tanto em indivíduos com HBsAg reagente quanto naqueles com HBsAg não reagente e anti-HBc reagente, submetidos a terapia imunossupressora/quimioterapia (TIS/QT) ou a tratamento com antivirais de ação direta contra o HCV.

A reativação viral corresponde à elevação dos níveis de HBV-DNA e pode ser definida por um dos seguintes critérios²⁷:

- › Elevação nos níveis de HBV-DNA igual ou maior a $2 \log^{10}$ em relação aos valores basais (aumento de pelo menos 100 vezes) em indivíduos com viremia detectável.
- › HBV-DNA igual ou maior a $3 \log^{10}$ (≥ 1.000 UI/mL) em indivíduos com HBsAg reagente e carga viral inicialmente indetectável.
- › HBV-DNA igual ou maior a $4 \log^{10}$ (≥ 10.000 UI/mL) se os valores de viremia eram desconhecidos em indivíduos com HBsAg reagente.
- › Detectabilidade do HBV-DNA ou sororreversão de HBsAg se o paciente tinha inicialmente HBsAg não reagente e anti-HBc reagente.

Subsequentemente à reativação do HBV, pode haver inflamação e dano hepático, denominado *flare* (ou **exacerbação da hepatite**), caracterizado por um aumento rápido dos valores de ALT em três vezes ou mais em relação ao nível basal e pelo menos acima de 100 U/L²⁷. Exacerbações graves podem resultar em **insuficiência hepática**,



definida por prejuízo na função hepática (BT > 3 mg/dL e/ou INR > 1,5) e/ou ascite e/ou encefalopatia hepática. Em situações extremas, a insuficiência hepática atribuída à reativação viral pode resultar em óbito.

O risco de reativação viral em indivíduos que serão submetidos a terapia imunossupressora ou quimioterapia é especificado de acordo com o *status* de HBsAg reagente ou não reagente com anti-HBc reagente⁹⁶ e pode ser estratificado entre alto (> 10%), moderado (1% a 10%) ou baixo (< 1%), conforme o Quadro 14.

Quadro 14 – Estratificação de risco de reativação do HBV pelo uso de terapia imunossupressora e/ou quimioterapia, segundo fármacos utilizados e demais situações

RISCO	FÁRMACOS/SITUAÇÕES	
	HBsAg reagente	Anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)
Alto (≥ 10%)	<ul style="list-style-type: none"> > Agentes depletore de linfócitos B: rituximabe, ofatumumabe, alemtuzumabe, ibritumomabe, obinutuzumabe. > Derivados de antraciclinas: doxorubicina, epirrubicina. > Prednisona ≥ 20 mg/dia (ou equivalente) por ≥ 4 semanas. > Anti-TNFα potentes: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe. > Antivirais contra hepatite C em pacientes coinfectados HBV-HCV cirróticos. > Inibidores de pontos de controle imunes: nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, ipilimumabe. > Inibidores da tirosinoquinase (moderado para alto risco): imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, osimertinibe, afatinibe. > Quimioembolização transarterial para CHC. > TCTH ou neoplasia hematológica. 	<ul style="list-style-type: none"> > Agentes depletore de linfócitos B: rituximabe, ofatumumabe, alemtuzumabe, ibritumomabe, obinutuzumabe. > TCTH ou neoplasia hematológica.

continua

conclusão

RISCO	FÁRMACOS/SITUAÇÕES	
	HBsAg reagente	Anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)
Moderado (1%–10%)	<ul style="list-style-type: none"> › Anti-TNFα menos potente: etanercepte. › Prednisona 10–20 mg/dia (ou equivalente) por \geq 4 semanas. › Inibidores de citocina ou integrina: abatacepte, ustequinumabe, mogamulizumabe, natalizumabe, vedolizumabe. › Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe. › Inibidores de proteassoma: bortezomibe, ustequinumabe. › Inibidores de histona deacetilase: romidepsina. › Inibidores da calcineurina: ciclosporina, tacrolimo). › Inibidores de ponto de controle imune: nivolumabe, ipilimumabe. › Quimioterapias sistêmicas não descritas anteriormente. 	<ul style="list-style-type: none"> › Derivados de antraciclina: doxorubicina, epirrubicina. › Anti-TNFα: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, etanercepte. › Inibidores de citocina ou integrina: abatacepte, ustequinumabe, mogamulizumabe, natalizumabe, vedolizumabe. › Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe. › Inibidores de proteassoma: bortezomibe, ustequinumabe. › Inibidores de histona deacetilase: romidepsina. › Inibidores da calcineurina: ciclosporina, tacrolimo. › Quimioterapia sistêmica. › Quimioembolização transarterial para CHC.
Baixo (< 1%)	<ul style="list-style-type: none"> › Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina e outros. › Corticoide intra-articular. › Corticoide sistêmico por \leq 1 semana. › Antivirais contra hepatite C em pacientes coinfectados HBV-HCV não cirróticos. 	<ul style="list-style-type: none"> › Prednisona \geq 20 mg/dia (ou equivalente) por \geq 4 semanas. › Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina e outros. › Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe, dasatinibe. › Quimioterapia citotóxica (exceto antraciclina).

Fonte: adaptado de Kuipers et al., 2017⁹⁶; Cholongitas et al., 2018⁹⁷; Perrillo; Gish; Falck-Ytter, 2015⁹⁸; Mallet et al., 2016⁹⁹; Lau et al., 2021¹⁰⁰.
 Legenda: TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas; CHC = carcinoma hepatocelular.

*Todo indivíduo candidato a terapia imunossupressora, quimioterapia ou transplante de órgãos sólidos **deve** ser rastreado com anti-HBs, HBsAg e anti-HBc total.*

Em pessoas com infecção pelo HBV candidatas a TIS/QT ou a transplantes de órgãos sólidos, também é necessário rastrear carcinoma hepatocelular, independentemente da idade ou da presença de cirrose, além de avaliar a indicação de transplante combinado de fígado e de outro órgão em questão.

Para **indivíduos suscetíveis (HBsAg e anti-HBc não reagentes, anti-HBs não reagente ou < 10 UI/mL)**, o ideal é que sejam vacinados previamente ao tratamento ou ao transplante, com a última dose aplicada, preferencialmente, 14 dias ou mais antes do início da terapia imunossupressora, quimioterapia ou cirurgia. Reforça-se que esses



pacientes devem receber quatro aplicações com **o dobro da dose recomendada para a idade**³². Ademais, considerando que o transplante de órgãos sólidos pode acontecer a qualquer momento, ou diante da necessidade de iniciar terapia imunossupressora, pode-se considerar o esquema de quatro doses em 0, 1, 2 e 6 meses, em vez do intervalo padrão de 0, 1, 2 e 12 meses³⁴. Caso o transplante ocorra antes da finalização do esquema vacinal, as doses restantes podem ser aplicadas depois de dois meses da realização do transplante. Os pacientes não imunizados devem ser imunizados com o dobro de doses, em esquema com quatro aplicações após o transplante¹⁰¹.

Em indivíduos inicialmente respondedores à vacinação para hepatite B e submetidos a imunossupressão, pode-se considerar a dosagem seriada de anti-HBs durante o período de tratamento imunossupressor, com frequência recomendada anual.

Em caso de **anti-HBc reagente e HBsAg não reagente**, recomenda-se dosar ALT e HBV-DNA. Aqueles com viremia detectável e sem indicação de tratamento devem seguir as mesmas orientações para indicação de profilaxia antiviral dos indivíduos com HBsAg reagente, conforme os Quadros 15 e 16.

Ainda, devem-se avaliar indivíduos com **HBsAg reagente** acerca dos critérios para indicação de tratamento. Aqueles que não se enquadram em nenhum critério podem ser candidatos a profilaxia com antiviral (risco alto ou moderado) ou ao monitoramento para avaliar a necessidade de estabelecer a terapia antiviral preemptiva.

Indivíduos com HBsAg reagente e baixo risco de reativação devem ser monitorados durante a TIS/QT e por mais 12 meses após seu término, sendo recomendado o uso de AN caso apresentem algum dos critérios de reativação viral ou de exacerbação da hepatopatia descritos, como **terapia preemptiva**.

A terapia preemptiva para hepatite B é a terapia antiviral iniciada em pessoas submetidas a transplante ou a TIS/QT a partir da possibilidade de reativação evidenciada durante monitoramento clínico/laboratorial, com o objetivo de prevenir reativação/exacerbação da infecção pelo HBV.

*De modo geral, indivíduos com **HBsAg reagente** que não preencham critérios para tratamento, mas que apresentem **risco moderado ou alto** de reativação durante a TIS/QT, devem receber **profilaxia** com antiviral.*

*Indivíduos com **anti-HBc reagente** (HBsAg não reagente) e com carga viral indetectável* têm indicação de **profilaxia** com antiviral em caso de **alto risco** de reativação.*

* Na presença de HBV-DNA detectável, conduzir o caso como HBsAg reagente.

Pacientes com **anti-HBc reagente e HBsAg não reagente, com carga viral indetectável e risco moderado de reativação**, podem ser avaliados para profilaxia com antiviral ou terapia preemptiva. Níveis de anti-HBs ≥ 10 –100 UI/mL antes do início da TIS/QT estão associados a uma menor probabilidade de reativação nesse grupo, favorecendo o uso da estratégia de monitoramento^{15,97}, que está detalhada na seção 15.1.1, a seguir.

Por último, **naqueles com baixo risco de reativação, HBsAg reagente ou anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)**, considera-se apenas o monitoramento e terapia preemptiva em caso de reativação, conforme a seção 15.1.1.

Os AN de escolha para uso profilático ou preemptivo são os mesmos indicados para tratamento (TDF, ETV ou TAF), devendo-se seguir as orientações para sua escolha adequada. Pacientes que utilizarão inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo) e/ou micofenolato têm indicação preferencial de uso de ETV. Caso o ETV seja contraindicado, pode-se optar pelo TAF, conforme critérios descritos no Quadro 6. O ETV também pode ser utilizado como primeira escolha em pacientes que estejam em uso de outros imunossuppressores ou quimioterápicos **nefrotóxicos**, incluindo: platinas, gencitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, anti-angiogênicos (anti-VEGF), metotrexato, anti-TNF α , sirolimo, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune e IL-2 em altas doses.

Quando indicado, o uso de **antiviral profilático** deve ser iniciado entre duas e quatro semanas antes ou, no máximo, de forma concomitante ao início da TIS/QT ou à cirurgia de transplante. O antiviral deve ser mantido por **12 meses** após o término do uso do imunossupressor ou por até **18 a 24 meses**, se for utilizada terapia depletora de linfócitos B (anti-CD20: rituximabe, ofatumumabe) ou de linfócitos B e T (anti-CD52: alentuzumabe, ibritumomabe), ou, ainda, se houver remissão da doença de base (nos casos de neoplasia hematológica ou sólida). Para as situações em que a terapia imunossupressora é permanente, o uso do antiviral pode ser mantido por tempo indeterminado. Também se recomenda o monitoramento de ALT e HBV-DNA a cada três a seis meses durante o uso da profilaxia com antiviral e por, pelo menos, 12 meses após a suspensão do AN.

Caso o paciente esteja em uso de AN e ainda assim apresente um dos critérios de reativação viral ou de exacerbação hepática, recomenda-se:

- i) avaliar a adesão à profilaxia;
- ii) substituir ETV por TDF ou TAF (caso a pessoa esteja em uso de ETV, com boa adesão);
- iii) aumentar a frequência e a abrangência do monitoramento clínico-laboratorial (incluir também bilirrubinas totais e frações, INR/TAP e glicemia); e
- iv) avaliar a necessidade de internação hospitalar e a possibilidade de redução da intensidade da TIS/QT.



15.1.1 Estratégia de monitoramento

Em indivíduos **com baixo risco de reativação**, HBsAg reagente ou anti-HBc reagente (HBsAg não reagente), não se recomenda a estratégia de profilaxia com antiviral, e sim o monitoramento da reativação com ALT a cada três a quatro meses por até 12 meses após o término da terapia imunossupressora. No caso de imunossupressão permanente, na ocorrência de elevação de valores de ALT, deve-se solicitar dosagem de HBV-DNA e HBsAg.

Quando utilizada a estratégia de monitoramento e terapia preemptiva para pacientes com anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) **e moderado risco de reativação**, deve-se monitorar ALT, HBV-DNA e HBsAg a cada três meses⁹⁶ e até 12 meses após o término da terapia imunossupressora, ou por tempo indeterminado no caso de imunossupressão permanente.

Se o paciente preencher um dos critérios de reativação viral ou de exacerbação hepática, recomenda-se:

- i) iniciar a terapia antiviral rapidamente;
- ii) aumentar a frequência e a abrangência do monitoramento clínico-laboratorial (incluir também bilirrubinas totais e frações, INR/TAP e glicemia); e
- iii) avaliar a necessidade de internação hospitalar e a possibilidade de redução da intensidade da TIS/QT.

Em contextos clínicos específicos, como o uso prolongado de imunossupressores (≥ 6 meses), baixa adesão ao tratamento, inviabilidade local de monitoramento clínico-laboratorial ou risco de reativação desconhecido com novos imunossupressores, deve-se optar pela estratégia de profilaxia, em substituição à terapia preemptiva⁶⁴.

15.2 Avaliação para profilaxia com antiviral em pessoas candidatas a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia, para adultos e pacientes pediátricos

As orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia a partir da estratificação do risco de reativação do HBV, segundo a situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia, estão descritas no Quadro 15.

Quadro 15 – Orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia a partir da estratificação do risco de reativação do HBV, segundo a situação de HBsAg e anti-HBc, para candidatos a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia

Candidatos a uso ou em uso de TIS/QT ^(a)		Conduta frente ao risco de reativação em candidatos a uso ou em uso de TIS/QT (para estratificação de risco de reativação do HBV).
HbsAg ^(b)	Anti-HBc ^(c)	
-	+	<p>Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, considerar:</p> <p>Risco baixo: monitorar^(d) durante a TIS/QT e até 12 meses para avaliar necessidade de terapia preemptiva^(e) com AN^(f).</p> <p>Risco moderado: estabelecer profilaxia com antiviral ou monitoramento^(d) para avaliar necessidade de terapia preemptiva^(e) com AN^(f).</p> <p>Risco alto: estabelecer profilaxia com AN^(f).</p>
+	+/-	<p>Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, considerar:</p> <p>Risco baixo: monitorar^(d) durante TIS/QT e até 12 meses para avaliar necessidade de terapia preemptiva^(e) com AN^(f).</p> <p>Risco moderado ou alto: estabelecer profilaxia com AN^(f).</p>

Fonte: elaboração própria.

Legenda: TIS/QT = terapia imunossupressora/quimioterapia; AN = análogos nucleos(t)ídeos.

^(a) Níveis de anti-HBs ≥ 10–100 UI/mL antes do início da TIS/QT podem ser considerados para decisão do uso da estratégia de monitoramento ou terapia preemptiva, ao invés da profilaxia.

^(b) Os pacientes com HbsAg reagente devem ser avaliados quanto à indicação de tratamento. Aqueles que não tiverem indicação devem seguir as orientações para o estabelecimento de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva.

^(c) Em caso de **anti-HBc reagente** e HbsAg não reagente, recomenda-se realizar ALT e HBV-DNA para avaliar indicação de tratamento. Pacientes sem indicação de tratamento devem seguir as orientações para indicação de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva.

^(d) Indivíduos com baixo risco de reativação devem ser monitorados apenas por meio de ALT a cada três a quatro meses; se houver elevação dos níveis, realizar dosagem de HBV-DNA e HbsAg (em caso de HbsAg não reagente inicial). Em locais ou situações onde não haja condições de realizar o monitoramento adequado para avaliar a necessidade de terapia preemptiva, deve-se optar pelo estabelecimento da profilaxia.

^(e) Em caso de monitoramento para avaliação de terapia preemptiva, deve-se aumentar a vigilância nos períodos de intensificação de TIS/QT.

^(f) O tempo de profilaxia com antiviral ou tratamento preemptivo deve durar até 12 meses após o término da terapia imunossupressora, ou por tempo indeterminado no caso de imunossupressão permanente, o que requer monitoramento periódico com ALT, HBV-DNA e outros parâmetros.

15.3 Avaliação para profilaxia com antiviral em pessoas candidatas a transplantes de órgãos sólidos, para adultos e pacientes pediátricos

As orientações para estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgãos sólidos, estão descritas no Quadro 16. Ressalta-se que as mesmas recomendações são aplicáveis para os casos de

transplante hepático, com exceção das situações em que o HBsAg do doador é positivo, uma vez que não há previsão consolidada de transplante nessa condição. Para os casos de transplante hepático, é necessário também observar as recomendações do Capítulo 16, que detalha o uso de AN em associação ou não à IGHAHB.

Quadro 16 – Orientações para estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgão sólido

Doador		Receptor de órgão sólido			Conduta frente ao risco de reativação para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgão sólido
HBsAg	Anti-HBc	HBsAg ^(a)	Anti-HBc ^(b)	Anti-HBs	
-	-	-	+	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, monitorar para avaliar necessidade de profilaxia ou terapia preemptiva com AN.
-	-	+	+/-	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, estabelecer profilaxia com AN.
-	+	-	-	-	Estabelecer profilaxia com AN.
-	+	-	-	+	Estabelecer profilaxia com AN.
-	+	-	+	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, estabelecer profilaxia com AN ou monitoramento para avaliar necessidade de terapia preemptiva com AN.
-	+	-	+	+	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, monitorar para avaliar necessidade de terapia preemptiva com AN.
-	+	+	+/-	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	+	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	+	+	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	-	+	Estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	+	+/-	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	-	-	Estabelecer profilaxia com AN.

Fonte: adaptado de Jorgenson *et al*, 2019²⁰⁷.

Legenda: AN = análogos nucleos(t)ídeos.

^(a) Os pacientes com HbsAg reagente devem ser avaliados quanto à indicação de tratamento. Aqueles que não tiverem indicação devem seguir as orientações para o estabelecimento de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva.

^(b) Em caso de **anti-HBc reagente** e HbsAg não reagente, recomenda-se realizar ALT e HBV-DNA para avaliar indicação de tratamento. Pacientes sem indicação de tratamento devem seguir as orientações para indicação de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva¹⁰².

16

PROFILAXIA DA REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO E PEDIÁTRICO

A hepatite B é uma indicação frequente de transplante hepático, que pode ser necessário em caso de cirrose descompensada, CHC, insuficiência hepática aguda ou agudização de hepatopatia crônica.

Antes do desenvolvimento da profilaxia, a infecção pelo HBV era considerada uma contraindicação ao transplante hepático^{103,104} devido à alta taxa de infecção recorrente pelo HBV (cerca de 80%), com progressão para perda do enxerto e baixa taxa de sobrevida (aproximadamente 44% em três anos)¹⁰⁵. Os protocolos iniciais de prevenção da reinfecção pelo HBV consistiam no uso de altas doses de IGHAHB de forma isolada e por longos períodos, com elevado custo e falha em mais de um terço dos indivíduos¹⁰⁵.

Em vista do desenvolvimento de AN que atuam na inibição da replicação viral, com baixa barreira genética inicial (lamivudina e adefovir), a profilaxia de reinfecção pós-transplante hepático mediante a combinação de IGHAHB e AN representou melhora significativa na eficácia do procedimento e permitiu o uso de doses menores de imunoglobulina, além da validação da sua aplicação intramuscular (IM)^{106–108}.

O estudo mais relevante que utilizou a monoterapia com ETV é do grupo de Hong Kong, com 265 pacientes, dos quais mais de 60% apresentavam carga viral detectável no momento do transplante¹⁰⁹. Fung *et al.* obtiveram uma taxa de indetecção de HbsAg de 85%, 88%, 87% e 92% após um, três, cinco e oito anos de seguimento pós-transplante, respectivamente, sendo que uma carga viral acima de 4 log UI/mL foi associada à não indetecção de HbsAg. Além disso, todos os indivíduos apresentaram HBV-DNA indetectável a partir do quarto ano de estudo e apenas seis necessitaram mudar a terapia antiviral durante o acompanhamento (associação ou substituição por TDF). A taxa de sobrevida em nove anos foi de 85%, sendo que nenhum óbito se relacionou à recidiva da hepatite B.



São elegíveis para realização da profilaxia pré ou pós-transplante hepático pessoas candidatas ou submetidas a transplante hepático, conforme o Quadro 16.

16.1 Avaliação e tratamento pré-transplante hepático

A avaliação de tratamento pré-transplante hepático inclui os seguintes exames:

- › **Teste de quantificação do HBV-DNA (PCR para HBV-DNA):** obrigatório para todos os indivíduos, independentemente do *status* do HBeAg.
- › **Sorologia para HIV (anti-HIV):** obrigatória para todos os indivíduos.
- › **Sorologia para HDV (anti-HDV):** recomendada para indivíduos ou filhos de indivíduos residentes/provenientes de estados da Região Amazônica (Amazonas, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Pará, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso) ou que possuam algum vínculo epidemiológico com esses estados, **e/ou** para aqueles indivíduos com hepatite B crônica que apresentaram exacerbação da doença hepática com HBV-DNA suprimido (carga viral do HBV inferior a 2.000 UI/mL), sem outra causa identificada de descompensação hepática.

Além disso, **todos os indivíduos com HBsAg reagente** candidatos a transplante hepático, sempre que possível, devem receber previamente AN com o objetivo de atingir ou manter a indetectabilidade da carga viral no momento do transplante, sendo que o uso de AN deverá ser mantido indefinidamente no pós-transplante. A escolha e a dose do AN para adultos devem seguir os critérios estabelecidos neste PCDT. Para escolha do AN para profilaxia com antiviral em crianças, devem-se seguir as orientações para seleção de AN nessa população.

Todavia, nos casos de hepatite grave e de hepatite B crônica, cujo diagnóstico é realizado no momento de descompensação da função hepática, e de aumento do MELD (Model for End-Stage Liver Disease), ou seja, na expectativa de transplante iminente, **nem sempre é possível alcançar a indetectabilidade da carga viral antes do procedimento.**

16.2 Medicamentos e formas de administração para a profilaxia da reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático

Atualmente, a profilaxia da reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático consiste no uso de um AN (ETV, TDF ou TAF), associado ou não à IGHAB, de acordo

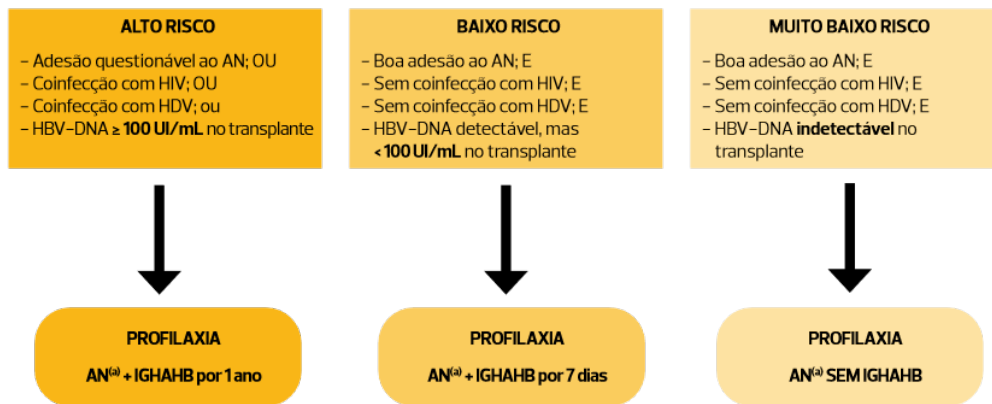
com a estratificação de risco (Figura 6). A introdução desses AN de alta potência e barreira genética revolucionou não apenas o tratamento da hepatite B crônica, mas também mudou de forma significativa a profilaxia para pacientes com infecção pelo HBV submetidos a transplante hepático.

A reinfecção do enxerto pelo HBV pode ser evitada em mais de 95% dos pacientes mediante a utilização de um AN potente em associação à IGHAHB^{110,111}. Essa conduta está associada a melhora expressiva nos desfechos e na sobrevida, em curto e longo prazo, por prevenir a perda do enxerto e a mortalidade associada¹⁰⁹.

Com a disponibilidade de ETV, TDF ou TAF, a necessidade de IGHAHB foi questionada, principalmente devido ao seu custo elevado e complexidade de aplicação¹¹². Centros transplantadores demonstraram sucesso no uso de monoterapia com AN para profilaxia de reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático, especialmente naqueles pacientes com níveis de carga viral baixos ou indetectáveis^{109,113,118}. Todavia, vários estudos evidenciaram a alta eficácia e a segurança da profilaxia combinada utilizando a imunoglobulina por período limitado de tempo^{113–117}. Nos grupos com indicação, o tempo de uso de IGHAHB passa então a ser limitado.

O risco de reinfecção pode ser classificado como alto, baixo ou muito baixo e define a profilaxia pós-transplante, conforme a Figura 6.

Figura 6 – Algoritmo da classificação de risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático e profilaxia indicada



Fonte: adaptado de Terrault *et al.*, 2018; Zhou; Terrault, 2017^{27,111}.

Legenda: AN = análogo núcleos(t)ídeo; IGHAHB = imunoglobulina humana anti-hepatite B.

^(a) A escolha do AN (TDF, TAF ou ETV) para a profilaxia de reinfecção com antiviral deve se basear no uso prévio de lamivudina (utilizar TDF ou TAF em caso afirmativo), e o tratamento com AN deve ser mantido ininterruptamente após o transplante, independentemente da categoria de risco. A dose recomendada de IGHAHB é de 1.000 UI por dia, por sete dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática, nos pacientes de baixo risco. Para os pacientes classificados como de alto risco, a dose é também de 1.000 UI por dia, por sete dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática, seguida por doses mensais até se completar um ano de pós-transplante.



A adesão ao análogo nucleos(t)ídeo é fundamental para evitar a recorrência da infecção ou da hepatite pelo HBV e garantir a sobrevida do enxerto. Além disso, o antiviral deverá ser mantido indefinidamente. Portanto, é necessário avaliar e reforçar a adesão em todas as consultas pós-transplante. Pacientes com adesão questionável no pré-transplante (período de espera por doador), evidenciada por escapes na carga viral em uso de AN com alta barreira genética (TDF, ETV ou TAF), por histórico de dispensações que predizem o uso inadequado do medicamento e/ou por autorrelato de esquecimento frequente, devem ser considerados como de alto risco de reinfecção e conduzidos como tal.

Pacientes coinfetados com HDV devem receber a estratégia mais intensiva (conduta para alto risco), pois a persistência de HBsAg circulante, mesmo em baixas concentrações e com carga viral suprimida do HBV, pode aumentar o risco de infecção pelo HDV, cuja única alternativa atual de tratamento antiviral é a alfapeginterferona²⁷.

Os coinfetados HBV-HIV apresentam maior frequência de detecção intermitente de baixos níveis de HBV-DNA no pós-transplante, o que respalda o uso de IGHAHB associada ao AN por tempo mais prolongado (conduta para alto risco)¹¹¹.

No contexto de pós-transplante de órgãos, o uso de inibidores de calcineurina e/ou outros medicamentos nefrotóxicos é comum e justifica a preferência pelo uso de ETV ou TAF (conforme os critérios estabelecidos para adultos e para a população pediátrica). Entretanto, em indivíduos que tenham feito uso de lamivudina previamente, deve-se utilizar o TDF ou o TAF, com ajuste de dose conforme a depuração de creatinina.

Não existem dados de segurança para o uso dos medicamentos preconizados neste PCDT em pacientes com menos de 2 anos de idade. Para os pacientes submetidos a transplante nessa faixa etária, o Centro de Transplante poderá avaliar cada caso individualmente e decidir quanto à indicação de IGHAHB e AN, devendo garantir o monitoramento intensificado desses pacientes.

16.3 Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) para a profilaxia da reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático

O uso de IGHAHB está restrito aos indivíduos com carga viral (HBV-DNA) detectável coletada no período de seis meses anteriores ao transplante. Pacientes

com carga viral (HBV-DNA) indetectável nesse período não possuem indicação de uso de IGHAHB. Aqueles que não dispõem do resultado de carga viral dos últimos seis meses devem ser considerados como pacientes com HBV-DNA detectável e, portanto, têm indicação de uso de IGHAHB. Deve-se coletar o exame de HBV-DNA no momento do transplante para avaliar a manutenção da IGHAHB após o transplante.

Para os indivíduos classificados como de muito baixo risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático (Figura 6), não há recomendação de aplicação de IGHAHB.

Os indivíduos classificados como de baixo risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático (Figura 6) devem receber 1.000 UI de IGHAHB por dia (IV ou IM), durante sete dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática do transplante.

Aqueles classificados como de alto risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático (Figura 6) devem receber 1.000 UI de IGHAHB por dia (IV ou IM), durante sete dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática do transplante, seguida de aplicação mensal de 1.000 UI (IM) até se completarem 12 meses do transplante hepático.

A dose de IGHAHB na população pediátrica com peso inferior a 10 kg é de 100 UI/kg por aplicação. Em crianças com peso superior ou igual a 10 kg, deve-se utilizar a mesma dose recomendada para adultos. A periodicidade de aplicação e o tempo de tratamento também seguem as mesmas orientações da população adulta.

16.4 Acesso aos medicamentos para a profilaxia da reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático

Na fase pré-transplante (enquanto o paciente espera doador), em nível ambulatorial, os medicamentos preconizados deverão ser dispensados pelas farmácias designadas pelos gestores estaduais e municipais como locais de acesso aos medicamentos destinados ao tratamento das hepatites virais, devendo os candidatos ser identificados pela respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO).

No período da internação hospitalar (pré e pós-transplante, até a alta), o fornecimento dos medicamentos preconizados é de responsabilidade do Centro Transplantador (hospital). Esses medicamentos devem ter o ressarcimento requerido em conformidade com seu código específico constante na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, e ser registrados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) por meio de emissão de Autorização de Internação Hospitalar (AIH). Em relação à IGHAHB, em ambiente hospitalar, deve-se priorizar o uso de sua formulação intravenosa.



Após a alta hospitalar, os medicamentos também deverão ser fornecidos em nível ambulatorial, pelas farmácias designadas pelos gestores estaduais e municipais como locais de acesso aos medicamentos destinados ao tratamento das hepatites virais, conforme o Componente da Assistência Farmacêutica em que os medicamentos estiverem alocados.

16.5 Monitoramento pós-transplante hepático adulto e pediátrico

Deve-se realizar o monitoramento dos níveis de transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) a cada um a dois meses no primeiro ano e a cada três a seis meses, posteriormente. Além disso, dosagens de HBsAg e HBV-DNA devem ser solicitadas a cada três a seis meses no primeiro ano pós-transplante, seguidas de monitoramento anual. Os pacientes devem observar as recomendações para revacinação e dosagem de anti-HBs preconizadas neste Protocolo.

17

GESTAÇÃO E PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV

A transmissão vertical do HBV ocorre, principalmente, no período perinatal e pode ser efetivamente prevenida na grande maioria dos casos, reduzindo-se a carga de infecção crônica e o impacto da doença na sociedade.

17.1 Rastreamento do HBV no pré-natal

Todas as gestantes devem ser rastreadas para HBsAg (TR ou imunoensaio laboratorial), verificando-se a documentação referente ao esquema vacinal para hepatite B, preferencialmente no primeiro trimestre da gestação ou na primeira consulta de pré-natal. Nas situações em que não há registro de testagem durante a gravidez, o rastreamento para HBV deve ser realizado na admissão para o trabalho do parto. Por fim, nos casos excepcionais, em que a gestante não foi testada nos momentos descritos, realiza-se o teste no puerpério. Essas mesmas orientações são válidas para situações de abortamento.

Em caso de HBsAg não reagente e ausência de registro de esquema vacinal completo para hepatite B, deve-se iniciar ou completar o esquema durante a gestação, conforme preconizado no Capítulo 7. Ressalta-se que a vacina também é segura durante a amamentação.

Se o resultado for reagente para HBsAg, deve-se notificar o caso, realizar o acolhimento e o aconselhamento da gestante e conferir a documentação vacinal de parcerias sexuais, contactantes domiciliares e parentes de primeiro grau. Também se devem realizar testes complementares para determinar a fase da infecção pelo HBV e avaliar os critérios para a indicação de tratamento ou profilaxia com antiviral para evitar a transmissão vertical do vírus, além da testagem para coinfeções (sífilis, HIV e HCV), conforme a Figura 7.



Todas as gestantes identificadas com **HBsAg reagente** necessitam ser encaminhadas para avaliação no serviço de pré-natal de alto risco e/ou no serviço de referência especializado para o cuidado compartilhado entre os níveis de atenção. Os exames iniciais podem ser solicitados por médicos ou enfermeiros que atuam no serviço em que a gestante recebeu a confirmação diagnóstica⁴², garantindo o início da terapia antiviral profilática em tempo oportuno.

*A infecção crônica pelo HBV não costuma ter impacto negativo sobre os desfechos gestacionais, a não ser em caso de **fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4)***, que merecem maiores cuidados e encaminhamento urgente para o pré-natal de alto risco, assim como em casos de **infecção aguda**.*

*Gestantes com fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4) e que não estavam em tratamento devem iniciar TDF e manter o uso de AN indefinidamente para evitar descompensação hepática.

O uso de métodos não invasivos (biomarcadores, elastografia) para o estadiamento da doença hepática não possui validação e/ou recomendação durante a gestação. Na gravidez, há um aumento reversível da rigidez hepática analisada por aparelhos de elastografia, especialmente no último trimestre, provavelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo hepático¹¹⁹. No entanto, valores elevados na elastografia (> 7,6 kPa) podem estar relacionados a estados patológicos, como pré-eclâmpsia¹²⁰.

Os valores de ALT/TGP, AST/TGO, gama-glutamil-transferase (GGT) e bilirrubinas geralmente se mantêm inalterados durante a gestação, podendo sofrer redução no segundo e terceiro trimestres¹²¹, de modo que elevações desses parâmetros devem ser investigadas. As concentrações de albumina sérica encontram-se reduzidas (devido à hemodiluição), o que persiste após o parto. Já os níveis de fosfatase alcalina sérica se elevam em até quatro vezes em relação aos valores basais, por produção placentária¹²². É importante notar que a alfafetoproteína (AFP) é produzida naturalmente pela vesícula vitelina embrionária e, posteriormente, pelo fígado fetal, não tendo utilidade para rastreamento de CHC em gestantes.

17.2 Tratamento da hepatite B crônica na gestação

O planejamento familiar deve ser discutido com mulheres cis e homens trans em idade reprodutiva antes do início do tratamento para HBV. Atualmente, apenas o **TDF** possui segurança comprovada para uso durante a gestação. Portanto, em pacientes com hepatite B crônica durante a gravidez ou o planejamento gestacional, o tratamento, se indicado, deve ser iniciado ou substituído por TDF.

Os critérios que definem a necessidade de início de tratamento são os mesmos usados para a população geral, mas a escolha terapêutica deve ser o TDF. Recomenda-se no mínimo duas dosagens de ALT, HBV-DNA e HBeAg para as mulheres que não

estejam em tratamento antiviral, sendo a primeira no primeiro trimestre (ou na primeira consulta de pré-natal). O resultado deverá estar disponível, idealmente, até o final do segundo trimestre, para a tomada de decisão acerca do tratamento ou da profilaxia de transmissão vertical, que deve ser iniciada entre a 24^a e a 28^a semana de gestação, preferivelmente na 24^a semana^{123,124}.

Todas as gestantes com HBV-DNA \geq 2.000 UI/mL (independentemente do status do HBeAg), E ALT elevada (1,5X LSN por mais de 3 meses) devem receber tratamento com TDF 300 mg, uma vez ao dia, por via oral.

17.3 Prevenção da transmissão vertical do HBV

Mesmo que não tenham indicação de tratamento para hepatite B, pode-se evitar que pessoas com infecção pelo HBV transmitam o vírus para seus filhos durante o parto ou gestação. Atualmente, existem três estratégias farmacológicas para a prevenção da transmissão vertical (PTV) do HBV disponíveis pelo SUS, a saber:

- › **Tenofovir (TDF) profilático**, iniciado idealmente entre **24 e 28 semanas** de gestação, caso a gestante seja **HBsAg reagente** e cumpra critérios para profilaxia com antiviral. Caso não tenha sido possível iniciar a profilaxia oportunamente, pode-se introduzir o uso de TDF até o final da gestação. Contudo, nessas situações, os desfechos positivos podem sofrer prejuízos^{123,124}.
- › **Vacinação** de todos os recém-nascidos para hepatite B, independentemente do status HBsAg materno, com a primeira dose aplicada preferencialmente nas primeiras 24 horas de vida.
- › **IGHAHB** nas primeiras 12 a 24 horas após o nascimento nos recém-nascidos de mãe com **HBsAg reagente**.

Mais informações sobre o esquema vacinal no recém-nascido estão disponíveis no Capítulo 7.

A IGHAHB utilizada em associação com a vacina ao nascimento e aplicada nas primeiras 12 a 24 horas de vida, em recém-nascidos de mães com HBsAg reagente, aumenta a eficácia da imunização para 90% a 95% e previne a transmissão vertical¹²⁵⁻¹²⁷ (Figura 7).

O principal fator de risco para falha na imunoprofilaxia para HBV é a carga viral materna elevada (HBV-DNA \geq 200.000 UI/mL ou \geq 10⁶ cópias/mL). Além disso, a presença de HBeAg reagente pode ser utilizada como alternativa para identificação de situação de alto risco de transmissão vertical do HBV, se os níveis de HBV-DNA entre 24 e 28 semanas de gestação não estiverem disponíveis^{128,129}. Desse modo, é idealmente recomendado o uso de TDF 300 mg/dia (um comprimido) com início na 24^a semana de gestação em caso de **HBV-DNA \geq 200.000 UI/mL e/ou de HBeAg reagente**.

Pode-se considerar a antecipação do início do uso de TDF profilático durante o segundo trimestre de gestação, a critério da avaliação obstétrica da equipe responsável pelo manejo do alto risco, e se houver fatores de risco para trabalho de parto prematuro,



gestação múltipla (gemelar), necessidade de procedimentos invasivos durante a gestação (ex.: amniocentese) ou HBV-DNA $\geq 10^9$ UI/mL na primeira dosagem^{15,129}.

Todas as gestantes com hepatite B e HBeAg reagente e/ou CV-HBV ≥ 200.000 UI/mL devem receber terapia profilática com TDF 300 mg, uma vez ao dia, por via oral, a partir de 24 semanas de gestação.

Não há consenso sobre o melhor momento para a interrupção do TDF após o parto quando o medicamento é utilizado exclusivamente para PTV (ou seja, em gestantes sem critérios de indicação de tratamento para hepatite B). A manutenção do AN até um a três meses após o término da gestação parece reduzir discretamente o risco de elevações de ALT (*flare*), mas essas alterações costumam ser leves e benignas, independentemente do uso ou do período de suspensão do antiviral^{130,131}. Por outro lado, a opção por continuar o AN pode ser considerada e discutida com o paciente nas situações de planejamento de gestações futuras ou na presença de outras vulnerabilidades para o HBV.

Independentemente do uso de profilaxia ou de tratamento antiviral durante a gestação e/ou o puerpério, devem-se monitorar elevações dos níveis de ALT em todas as mulheres com HBsAg reagente. Recomenda-se realizar dosagem mensal de ALT nos primeiros três meses e aos seis meses após o parto e, posteriormente, manter o monitoramento de rotina de acordo com cada situação clínica.

A associação das três estratégias farmacológicas de prevenção da transmissão vertical demonstrou-se capaz de reduzir praticamente todos os casos de transmissão perinatal em estudos clínicos com pacientes de alto risco para transmissão vertical^{132,133}. Portanto, é fundamental garantir o acesso às estratégias de prevenção a todas as gestantes vivendo com HBV.

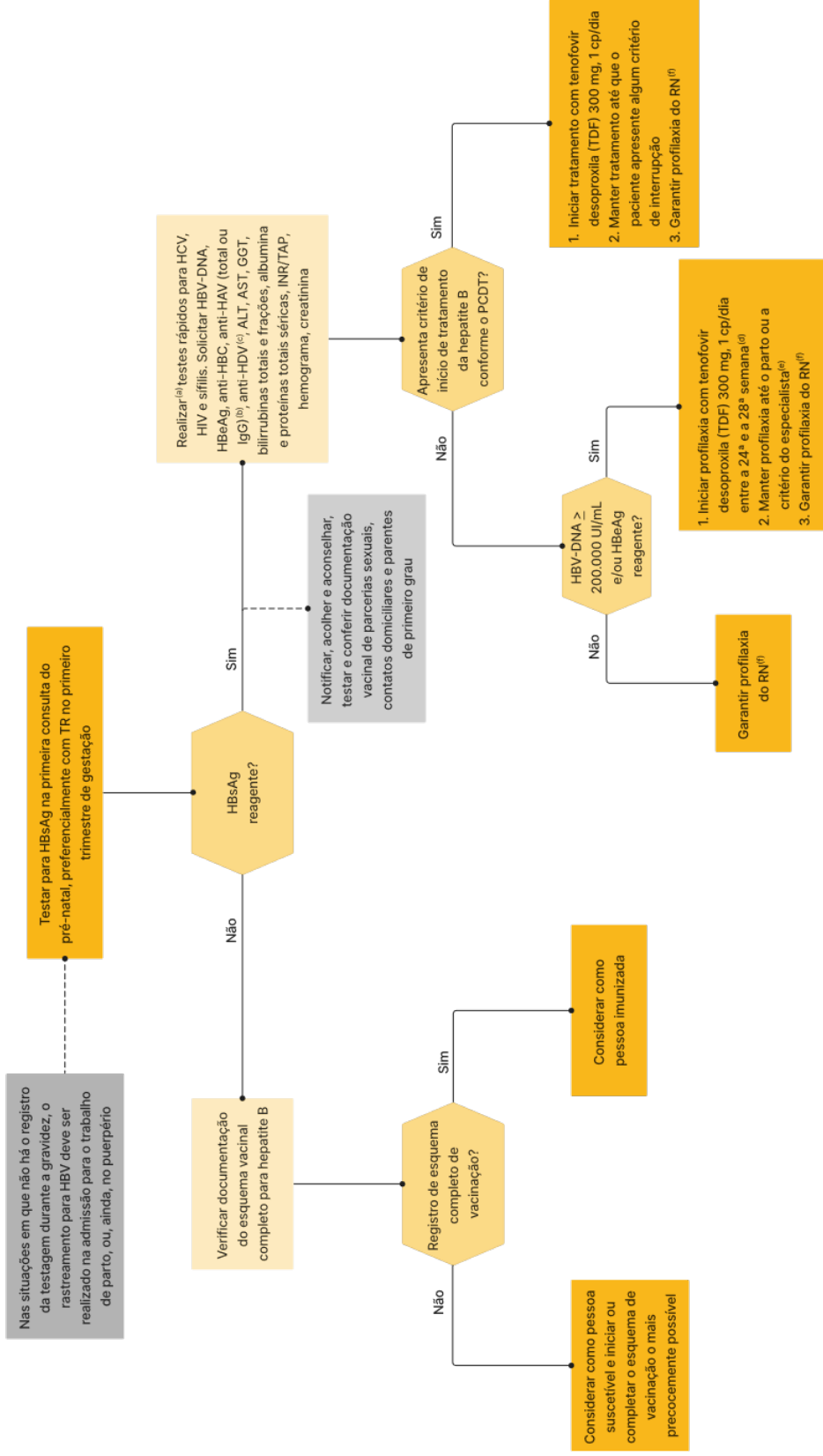
Não se deve considerar o parto cesariano apenas com a intenção de diminuir o risco de transmissão vertical do HBV, pois não há evidência concreta de que essa via de parto proporcione redução adicional no risco de TV¹³⁴.

Os lactentes expostos ao HBV devem ser testados para HBsAg e anti-HBs um a dois meses (até seis meses) após a última dose da vacina e a partir dos 9 meses de idade, caso tenham recebido IGHAHB no pós-parto imediato. Quando a IGHAHB não tiver sido utilizada, avaliar HBsAg e anti-HBs um a dois meses após a última dose do esquema vacinal³⁵.

A amamentação por mães com HBsAg reagente não é contraindicada, independentemente do uso de antiviral, desde que não haja lesão da mama nem coinfeção com HIV, devendo-se assegurar a imunoprofilaxia dos neonatos/lactentes.

Para orientações referentes à sala de parto e informações complementares detalhadas sobre a PTV da hepatite B, consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais¹³⁵.

Figura 7 – Rastreamento e critérios para estabelecer a profilaxia da transmissão vertical do HBV



Fonte: elaboração própria.
 Legenda: RN = recém-nascido; TR = teste rápido; TDF = fumarato de tenofovir desoproxila; INR/TAP = razão normalizada internacional/tempo de ativação de protrombina; IGHAB = imunoglobulina humana anti-hepatite B.
 (a) Assegurar que pelo menos os resultados de HBV-DNA, HBeAg e ALT estejam disponíveis na 24ª semana de gestação.
 (b) Em caso de anti-HAV não reagente ou indisponibilidade do teste, o paciente deve ser vacinado para hepatite A.
 (c) O anti-HDV é recomendado para indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes da Região Amazônica ou que tenham vínculo epidemiológico com algum dos estados da região.
 (d) A profilaxia deve ser iniciada entre a 24ª e a 28ª semana de gestação. Caso não tenha sido possível iniciá-la oportunamente, pode-se introduzir o uso de TDF até o final da gestação. Contudo, nessas situações, os desfechos positivos podem sofrer prejuízos. Pode-se considerar a antecipação do início de TDF profilático, durante o segundo trimestre de gestação, desde que respeitadas as indicações para uso de profilaxia antiviral, na presença de fatores de risco para trabalho de parto prematuro, gestação múltipla (gêmealar), necessidade de procedimentos invasivos durante a gestação (ex.: amniocentese) ou HBV-DNA >10⁸ U/mL na primeira dosagem^{(g)(h)}.
 (e) A profilaxia de transmissão vertical deve ser mantida durante todo o terceiro trimestre até o parto. O momento da suspensão, no puerpério, fica a critério do médico especialista – preferencialmente, entre um e três meses após o término da gestação.
 (f) Profilaxia do RN: consiste na aplicação de dose de vacina monovalente ao nascimento – preferencialmente nas primeiras 12 horas do parto – e demais doses (pentavalente aos dois, quatro e seis meses), E de IGHAB ao nascimento – preferencialmente nas primeiras 12 a 24 horas do parto.

18

POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

O risco de cronificação da infecção pelo HBV é inversamente proporcional à idade em que ocorre a infecção, sendo de 90% em recém-natos, de 25% a 30% em crianças entre 1 e 5 anos de idade e menor que 5% em adultos²⁷.

A vacinação para hepatite B em menores de um ano – dose ao nascimento, seguida do esquema completo – possui grande impacto na carga global de infecção pelo HBV e de coinfeção com o HDV, constituindo a principal medida preventiva em nível populacional¹³⁶. Entretanto, o impacto da imunização para os demais grupos etários se verifica em longo prazo e a mortalidade daqueles nascidos antes da incorporação universal dessa estratégia em âmbito nacional, em 1998, aumentará caso não sejam diagnosticados e tratados em tempo adequado¹.

A infecção pelo HBV apresenta curso assintomático na grande maioria das crianças; porém, o risco de complicações ao longo da vida não é desprezível. O momento da soroconversão do HBeAg varia conforme a via de transmissão (vertical ou horizontal), a idade de aquisição e o genótipo do HBV, podendo ocorrer antes dos 10 anos de idade ou apenas após a maturidade¹³⁷.

As complicações extra-hepáticas, como nefropatia membranosa, são raras em crianças (< 1%), mas necessitam de tratamento antiviral, assim como em adultos¹⁵. A coinfeção com o HDV está associada às formas mais graves da hepatopatia, com rápida progressão para fibrose avançada¹³⁸, e deve ser investigada em regiões endêmicas e nas situações de descompensação hepática com HBV-DNA indetectável ou em baixos níveis.

A cirrose ocorre em 1% a 5% das crianças vivendo com HBV, sendo fatores de risco a soroconversão de HBeAg precoce (antes dos 3 anos de idade), consistente

com atividade necroinflamatória grave, ou a longa duração de hepatite B crônica HBeAg reagente (fase 2 ou imunoativa, conforme o Quadro 1)^{139,140}. A presença de cirrose é critério para o rastreamento de CHC^{140,141}, assim como a fibrose avançada (F3), a presença de coinfeções (HIV, HCV, HDV) ou de esteato-hepatite e história familiar de CHC.

Devido à evolução relativamente benigna da infecção pelo HBV em crianças e à não validação de métodos não invasivos (como elastografia) nessa população, recomenda-se uma observação clínica ampliada (pelo menos seis meses) e o uso da biópsia hepática, quando indicada, para estadiamento da hepatopatia e definição de tratamento.

Para menores de 18 anos, indica-se tratamento, sem a necessidade de realização de biópsia, se HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e ALT $\geq 1,3x$ LSN por ≥ 6 meses.*

*Do valor de referência adotado pelo laboratório onde o exame foi realizado.

Para a indicação de tratamento na população pediátrica, recomenda-se, pelo menos, duas dosagens de ALT e duas dosagens de HBV-DNA, com intervalo mínimo de seis meses entre a primeira e a última coleta.

Além disso, para os níveis de ALT, deve-se considerar como LSN o valor de referência do laboratório onde o exame foi realizado. Para a indicação de tratamento em menores de 18 anos utilizando critério de carga viral e níveis de transaminases, consideram-se valores de **ALT $\geq 1,3x$ LSN** por pelo menos seis meses para ambos os sexos.

Para aqueles com carga viral ≥ 2.000 UI/mL por ≥ 6 meses, com níveis de transaminases entre $1-1,3x$ LSN do valor de referência do laboratório local, recomenda-se a realização de **biópsia hepática** para indicação de tratamento. Se a biópsia demonstrar alterações compatíveis com classificação Metavir $\geq A2$ e/ou $\geq F2$, deve-se iniciar o tratamento. Aqueles com alterações $< A2$ e $< F2$ na biópsia devem continuar o monitoramento clínico e laboratorial^{140,141}.

Para menores de 18 anos, com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e ALT entre 1 e $1,3x$ LSN por ≥ 6 meses ou mais, o tratamento está indicado, com a necessidade de realização de biópsia.*

*Do valor de referência adotado pelo laboratório onde o exame foi realizado.

Outros fatores que podem ser considerados para indicação de tratamento ou profilaxia com antiviral¹⁴¹ são:

- › Sinais clínicos, ultrassonográficos e endoscópicos de cirrose: circulação colateral, fígado com bordas rombas e/ou irregulares (micro e/ou macronodularidades), esplenomegalia, achado radiológico de aumento



do calibre da veia porta, redução da velocidade do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas.

- › Manifestações extra-hepáticas associadas ao HBV, como artrite, vasculite, nefropatia, poliarterite nodosa, neuropatia periférica.
- › Coinfecção com HIV e/ou HDV.
- › História familiar de CHC em parentes de primeiro grau.
- › Sinais clínicos de gravidade, como:
 - » presença de INR > 1,5; OU
 - » BT > 3 mg/dL ou BD > 1,5 mg/dL persistentes; OU
 - » encefalopatia.
- › Reativação de hepatite B crônica.
- › Prevenção de reativação viral em pacientes que receberão terapia imunossupressora ou tratamento de hepatite C com antivirais de ação direta (DAA).
- › Prevenção de reinfecção pelo HBV após transplante hepático ou de infecção para receptores de outros órgãos doados por pessoas com anti-HBc reagente.

18.1 Antivirais para tratamento em crianças e adolescentes

O tratamento para crianças e adolescentes com hepatite B sempre configurou um grande desafio e, até recentemente, os centros de referência tinham autonomia para definir a estratégia terapêutica em pacientes pediátricos, uma vez que estudos nessa população são geralmente escassos. Contudo, este Protocolo estabelece orientações básicas quanto à dose e aos critérios para a escolha das alternativas terapêuticas para crianças e adolescentes, conforme as melhores evidências disponíveis, de forma a padronizar a conduta em todo o território nacional.

A **alfapeginterferona** pode ser considerada para crianças a partir de 3 anos com hepatite B crônica e HBeAg reagente. Devem-se respeitar as contraindicações absolutas e relativas para o seu uso em mono infectados pelo HBV, como em caso de pacientes com hepatite B aguda, manifestações extra-hepáticas, prevenção de reativação ou cirrose descompensada. A dose recomendada para crianças e adolescentes é de 180 mcg/1,73m²/semana, SC, por 48 semanas, e as recomendações de monitoramento são as mesmas de adultos.

O **entecavir** pode ser utilizado em maiores de 2 anos de idade e em crianças a partir de 10 kg de peso. A dose habitual recomendada é de 0,015 mg/kg/dia (máximo de 0,5 mg/dia) ou de 0,03 mg/kg/dia (máximo de 1 mg/dia), se a criança apresentar cirrose descompensada. Crianças com peso acima de 30 kg podem utilizar a mesma

dose de adultos – 0,5 mg/dia em não cirróticos e cirróticos compensados e 1 mg/dia em pacientes com cirrose descompensada¹⁴⁰.

O **TDF** está aprovado para tratamento do HBV em pessoas a partir de 12 anos de idade e 35 kg de peso, na dose de 300 mg/dia. Crianças com idade entre 2 e 12 anos, com contraindicação ao uso de alfapeginterferona e ETV (como o uso prévio de lamivudina), podem utilizar TDF na dose de 8 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia), assim como indicado em crianças vivendo com HIV¹⁴².

Por sua vez, o **TAF** não está aprovado para menores de 18 anos no Brasil e não existem dados quanto à segurança de seu uso nessa população.

Já para pacientes com menos de 2 anos de idade, não há dados de segurança para o uso dos medicamentos citados. Entretanto, mantém-se a autonomia dos especialistas que acompanham a criança para avaliar caso a caso e decidir acerca do uso de AN, garantindo o monitoramento intensificado desses pacientes.

19

MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA INFECÇÃO PELO HBV

Entre 1% e 10% dos indivíduos com HBV¹⁴³ apresentam manifestações extra-hepáticas da infecção, que podem ocorrer devido à deposição de imunocomplexos circulantes e à ativação do sistema complemento¹⁴⁴. Tais manifestações incluem vasculites sistêmicas, artrite, neuropatia periférica, síndrome de Guillain-Barré e acometimento cutâneo.

As manifestações extra-hepáticas renais da infecção pelo HBV compreendem: glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, poliarterite nodosa, nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangial e amiloidose¹⁴⁵. A glomerulonefrite associada ao HBV ocorre, geralmente, em crianças do sexo masculino vivendo em regiões endêmicas para o HBV. Costuma ser autolimitada e leve em crianças; entretanto, quando ocorre em adultos, tende a ser mais grave e progride para insuficiência renal dialítica com maior frequência¹⁵.

A poliarterite nodosa é uma complicação sistêmica rara e grave associada à infecção pelo HBV – cerca de 30% a 50% dos casos têm relação com o vírus¹⁴³. Essa vasculite causa inflamação de vasos sanguíneos de grande, médio e pequeno calibre, manifestando-se por envolvimento multissistêmico, o que inclui artrite, nefropatia, cardiopatia (pericardite, insuficiência cardíaca), hipertensão, afecções do aparelho gastrointestinal (dor aguda, sangramento) e distúrbios neurológicos e dermatológicos. Sua gravidade é variável, podendo levar à falência múltipla de órgãos e ao óbito (30% em cinco anos, se não tratada)^{143,146}.

A síndrome semelhante à doença do soro pode ocorrer durante a fase aguda da infecção pelo HBV; caracteriza-se por febre, exantema e poliartralgia e/ou poliartrite. Geralmente, há remissão da icterícia; porém, esta pode persistir durante toda fase aguda¹⁴³.

A presença de manifestação extra-hepática pode ser utilizada como critério isolado para indicação de tratamento de infecção pelo HBV, devendo-se considerar o uso de análogos alternativos (ETV ou TAF) naqueles com acometimento renal. A alfapeginterferona está contraindicada pelo risco de piora das manifestações imunomediadas. Manifestações mais graves podem necessitar de tratamentos associados, como plasmaferese, corticoterapia ou outras terapias imunossupressoras na sua fase inicial¹⁴.

20

CIRROSE DESCOMPENSADA

A cirrose hepática é definida como uma importante causa de mortalidade no mundo, com 1,32 milhões de mortes ou 2,4% da mortalidade global em 2017, sendo a hepatite B responsável por quase um terço dos óbitos por cirrose¹⁴⁷. Pacientes cirróticos apresentam uma taxa anual de progressão para descompensação hepática estimada em 3%, que costuma ocorrer dentro dos primeiros cinco anos após o desenvolvimento da cirrose.

Para fins práticos de classificação da cirrose, pode-se utilizar o escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP ou Child): cirrose compensada – Child A, 5 a 6 pontos; cirrose descompensada – Child B, 7 a 9 pontos, ou Child C, ≥ 10 pontos, conforme o Quadro 17. Em pacientes com cirrose compensada (Child A), a taxa de sobrevida em cinco anos é de 84% e a expectativa média de sobrevida é de dez a 13 anos; porém, esses índices decrescem para 14% a 35% e para dois anos, respectivamente, na presença de descompensação hepática (Child B ou C)^{13,148}. Além disso, a presença de cirrose está relacionada a um aumento do risco para hepatocarcinoma, com risco acumulado de 10% a 17% em cinco anos⁴⁹.

A descompensação da cirrose é caracterizada pelo surgimento de icterícia ou pela presença de ascite, encefalopatia hepática ou sangramento de varizes em um indivíduo cirrótico¹⁵.

Pacientes cirróticos com altos níveis de replicação viral, demonstrados pela mensuração da carga viral, têm risco aumentado (quatro a seis vezes) de descompensação. Outros fatores de risco adicionais para progressão incluem múltiplos episódios de *flares* hepáticos (elevações de ALT), presença de coinfeção (HDV, HCV), idade avançada, sexo masculino, gravidade da fibrose hepática no momento da avaliação e abuso de álcool⁴⁹. A presença de cirrose representa indicação de urgência para início imediato de AN, visando a melhoria das taxas de sobrevida¹⁴⁹. A terapia antiviral deve ser iniciada independentemente dos níveis de ALT, do *status* do HBeAg e dos valores de HBV-DNA, objetivando a supressão viral completa no menor tempo possível, e necessita ser mantida indefinidamente¹⁵⁰.



O antiviral de primeira escolha para cirrose é, via de regra, o **entecavir (ETV)**, na dose de 0,5 mg/dia para cirrose compensada e 1 mg/dia para cirrose descompensada¹⁵¹. Na situação de uso prévio de lamivudina ou de resistência conhecida a esse fármaco, a alternativa é o uso de TDF, uma vez que o TAF ainda não possui segurança estabelecida em pacientes cirróticos^{152,153}. A alfapeginterferona apresenta contraindicação absoluta para cirróticos descompensados.

A acidose láctica é descrita como evento adverso raro, mas grave, decorrente do uso de AN, e ocorre pela inibição da polimerase gama mitocondrial no fígado e nos músculos. Provavelmente, os pacientes com cirrose descompensada apresentam um risco maior para esse evento e demandam mais atenção, especialmente em caso de MELD \geq 20 e/ou de insuficiência renal – sendo importante ajustar a dose do ETV ou do TDF se o *clearance* de creatinina for inferior a 50 mL/min. Deve-se suspeitar de acidose láctica na presença de sinais e sintomas como náusea, dor abdominal, astenia, dispneia, taquicardia, taquipneia ou rebaixamento do nível de consciência.

A terapia com AN resulta na melhora da função hepática e no aumento da sobrevida. A maioria dos pacientes com cirrose descompensada (mais de 80% após um ano de tratamento) atinge níveis indetectáveis de HBV-DNA, o que está relacionado a um menor risco para desenvolvimento de CHC¹⁵⁴. Além disso, até um terço dos casos podem ser retirados da lista de transplante devido à resposta ao tratamento¹⁴⁹.

Por último, mesmo sob terapia efetiva e níveis indetectáveis de HBV-DNA, o risco de desenvolvimento de CHC permanece elevado nesses indivíduos, sendo indicado manter o monitoramento a cada seis meses por meio de ultrassonografia abdominal, com ou sem alfafetoproteína.

Os Quadros 17 e 18 descrevem, respectivamente, o escore de Child-Pugh e os critérios de West-Haven para classificação da encefalopatia hepática.

O escore de Child-Pugh é calculado somando-se os pontos dos cinco fatores, conforme o Quadro 17. O resultado poderá variar entre 5 e 15. As classes de Child-Pugh são A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10). Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Pugh $>$ 7 (a partir da classe B de Child-Pugh). Pacientes com **cirrose descompensada** devem ser avaliados em relação ao transplante hepático, sendo indicado o cálculo do escore de MELD para a priorização de pacientes sem CHC e os critérios de Milão ou Milão/Brasil em pacientes com CHC.

Quadro 17 – Escore de Child-Pugh

Fatores	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Grau I e II (conforme Quadro 18)	Grau III e IV (conforme Quadro 18)
Ascite	Ausente	Discreta ou controlada com medicamentos	Moderada a acentuada ou mal controlada
Bilirrubinas séricas (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR Tempo de protrombina	< 1,7 0–4 seg	1,7–2,3 4–6 seg	> 2,3 > 6 seg

Fonte:^{155,156}

Quadro 18 – Critérios de West-Haven para classificação da encefalopatia hepática

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
Mínimo	Normal	Testes psicométricos ou neuropsicológicos alterados sem manifestações clínicas.
I	Normal	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias (como alternância de ritmo circadiano), déficit de atenção, confusão leve, ansiedade, euforia, apraxia, labilidade emocional, hálito hepático.
II	Letargia	Apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo ^(a) , alterações evidentes na personalidade e comportamento inadequado, disartria, asterixe evidente.
III	Sonolência a semitorpor	Resposta aos estímulos verbais e dolorosos, confusão, desorientação grosseira no tempo e espaço ^(b) , comportamento bizarro intercalado com agitação psicomotora e agressividade, rigidez muscular, clônus, hiperreflexia, sinal de Babinski bilateral, desaparecimento de asterixe ^(c) .
IV	Torpor a coma	Ausência de resposta aos estímulos verbais e resposta flutuante à dor, rigidez, postura de descerebração.

Fonte: adaptado de American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver, 2014¹⁵⁷.

^(a) Desorientação no tempo se houver erro em ≥ 3: dia do mês, dia da semana, mês, estação do ano, ano.

^(b) Desorientação espacial se houver erro em ≥ 3: país, estado ou região, cidade, local.

^(c) Asterixe ou *flapping* caracteriza-se por tremor no pulso quando estendido (dorsiflexão), semelhante ao bater de asas de um pássaro.

21

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

A infecção pelo HBV ainda é prevalente em serviços de hemodiálise e de transplante renal, conferindo significativa morbimortalidade relacionada à disfunção renal. Todos os pacientes com insuficiência renal dialítica e/ou candidatos a transplante renal devem ser rastreados para HBsAg e anti-HBc e ter sua documentação de vacinação para hepatite B verificada. Esses pacientes também possuem recomendação de testagem para anti-HBs um a dois meses após o término da vacinação. Indivíduos em terapia de substituição renal devem repetir a dosagem de anti-HBs anualmente para avaliar os níveis de soroproteção da vacina¹⁴⁴.

*Pacientes em **hemodiálise** apresentam redução dos níveis séricos de ALT, sendo este um parâmetro menos fidedigno para determinar lesão hepática. Aconselha-se, portanto, avaliação especial de outros critérios para tratamento, incluindo o estadiamento hepático por elastografia, naqueles com níveis de transaminases **persistentemente normais***.*

* Consideram-se níveis normais de transaminases, para critério de tratamento de hepatite B crônica, valores de ALT ≤ 35 U/L para homens e ≤ 25 U/L para mulheres.

Indivíduos com indicação de tratamento e que apresentem *clearance* de creatinina abaixo de 60 mL/min ou outro indicativo de alteração são candidatos ao uso de análogo alternativo (ETV ou TAF). Há necessidade de ajuste de dose de ETV e TDF em pacientes com CLCr < 50 mL/min. Já o TAF não necessita de correção para disfunção renal, mas seu uso é contraindicado em indivíduos com CLCr < 15 mL/min e que não estejam em diálise²⁷.



COINFECÇÃO HBV-HIV

Aproximadamente 5,1% dos casos detectados de infecção pelo HBV no Brasil apresentam coinfeção com o HIV³. As PVHA possuem indicação de rastreamento semestral para HBV com HBsAg e anti-HBc total e devem ter sua situação vacinal verificada.

A coinfeção HBV-HIV está associada a um maior risco de cronificação do HBV, níveis mais elevados de HBV-DNA, taxa de clareamento de HBeAg mais lenta¹⁵⁸, progressão acelerada da fibrose hepática e maior risco de desenvolvimento de CHC, cirrose e descompensação hepática^{159,160}. Ademais, a presença de infecção oculta (HBV-DNA detectável em indivíduos com HBsAg não reagente) é mais frequente em PVHA (até 10% a 45%)¹⁶¹, o que pode justificar a preferência pelo uso de esquemas contendo tenofovir mesmo em PVHA com anti-HBc reagente isolado.

A coinfeção com o HBV eleva o risco de mortalidade geral em 50% e aumenta em mais de três vezes as mortes relacionadas a complicações no fígado em comparação com a monoinfecção pelo HIV¹⁶². Após a redução da mortalidade decorrente do HIV, em virtude da disponibilidade da Tarv, a mortalidade relacionada à hepatopatia emergiu como uma das principais causas de óbito em PVHA¹⁶³.

Após o diagnóstico de uma das infecções (HIV ou HBV) em um indivíduo, deve-se realizar o teste para a outra, assim como para HCV e sífilis.

Os análogos núcleos(t)ídeos – como pró-fármacos de tenofovir (TDF, TAF), lamivudina (3TC) e entricitabina (FTC) – possuem boa atividade para ambos os vírus. Já o ETV apresenta alta potência contra o HBV, mas fraca contra o HIV¹⁶⁴.



Porém, tanto 3TC quanto FTC possuem baixa barreira genética para o HBV, não devendo ser utilizados como monoterapia para o HBV em indivíduos coinfectados HBV-HIV, pelo risco de desenvolvimento de resistência viral e posterior exacerbação da hepatopatia¹⁶⁵. Além disso, a resistência a 3TC ou a FTC pode levar à resistência cruzada a ETV, comprometendo o uso desse fármaco.

Desse modo, em pacientes coinfectados HBV-HIV, recomenda-se o início imediato do tratamento para ambos os vírus com esquema contendo **TDF ou TAF**, incluindo os indivíduos com infecção oculta pelo HBV, por médico especialista com experiência no cuidado das duas infecções. O início do tratamento, assim como em indivíduos monoinfectados pelo HIV, deve ocorrer independentemente da contagem de linfócitos T CD4+¹⁶⁴, visando a preservação da imunidade e um melhor prognóstico em relação ao risco futuro para morbimortalidade não relacionada à aids.

Além disso, a indicação de tratamento imediato da infecção pelo HBV utilizando a coinfeção com o HIV como critério isolado, independentemente dos níveis de HBV-DNA, ALT ou da gravidade da lesão hepática, tem como objetivo evitar a progressão acelerada da hepatopatia e o risco de desenvolvimento de suas complicações.

ATENÇÃO: no Brasil, o uso de TAF, isoladamente, só está indicado para o tratamento de pacientes com hepatite B. Portanto, seu uso somente é permitido para PVHA quando há coinfeção com HBV e quando o uso de TDF e ETV estiver contraindicado.

A decisão entre utilizar TDF ou TAF deve seguir as mesmas recomendações voltadas para monoinfectados pelo HBV. Os indivíduos coinfectados HIV-HBV que estão em uso de TDF e que preencham critérios para a utilização de TAF poderão realizar a troca (*switch*), desde que não apresentem contraindicações ao uso desse fármaco. Contudo, deve-se evitar o uso simultâneo de TAF com medicamentos utilizados pelo paciente para o tratamento do HIV cujas formulações também contenham algum pró-fármaco de tenofovir.

O ETV é uma alternativa para o tratamento de hepatite B em pacientes com contraindicação para ambas as formulações de tenofovir e que estejam em supressão mantida do HIV (≥ 6 meses), mas não deve ser considerado como um dos medicamentos da Tarv. Entretanto, frente à possibilidade de resistência antiviral do HBV pelo uso prévio e praticamente universal de lamivudina em PVHA, a utilização de ETV deve ser evitada em caso de coinfeção HBV-HIV.

Ao iniciar a Tarv em pacientes coinfectados, aconselha-se o monitoramento da síndrome inflamatória de reconstituição imune (Siri) para o HBV durante os primeiros três meses de terapia, especialmente em pacientes com cirrose ou fibrose avançada (pelo risco aumentado de descompensação hepática) e naqueles com baixas contagens de linfócitos T CD4+⁷².

Deve-se evitar a interrupção da Tarv ou a alteração do esquema antirretroviral com a retirada de tenofovir (TDF ou TAF) em indivíduos coinfectados HBV-HIV, pelo alto risco de exacerbação grave e descompensação da hepatopatia, especialmente na ausência de soroconversão do HBeAg e em indivíduos com fibrose avançada ou cirrose⁷².

Não se recomenda a simplificação ou a modificação da Tarv para esquemas que não contenham TDF ou TAF em pacientes coinfectados HBV-HIV.

Pacientes coinfectados com contraindicação ao TDF podem substituí-lo por TAF, conforme critérios estabelecidos neste Protocolo.

O monitoramento clínico e laboratorial do HBV em indivíduos coinfectados e que estejam em supressão viral do HIV é o mesmo estabelecido para pacientes mono infectados. Nas situações de falha virológica para o HIV, recomenda-se o monitoramento mais frequente da função hepática. **Todos os indivíduos coinfectados HBV-HIV têm indicação de rastreamento semestral para CHC.** Na presença de elevações de ALT em indivíduos coinfectados, deve-se investigar a adesão ao tratamento e outras causas, como hepatotoxicidade medicamentosa ou infecções oportunistas associadas ao HIV^{166,167}.

22.1 Pessoas vivendo com HBV e uso de PrEP para HIV

Os indivíduos que desejam fazer uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) para HIV devem ser testados para HBsAg e ter sua documentação do esquema vacinal para hepatite B verificada. Aqueles com HBsAg não reagente e sem documentação do esquema vacinal completo devem ser encaminhados para vacinação.

As pessoas vivendo com infecção pelo HBV que iniciarão a PrEP precisam ser avaliadas em relação às indicações de tratamento para hepatite B. Se preencherem algum critério de tratamento, devem iniciar/manter o uso de TDF até que atinjam parâmetros para a interrupção segura do tratamento de hepatite B. Caso a PrEP seja suspensa e não haja parâmetro para interrupção do tratamento da hepatite B, o paciente deve continuar recebendo TDF e ser redirecionado para o fluxo de acesso aos tratamentos para hepatite B no SUS. Já na situação de suspensão da PrEP, está recomendada a manutenção do tratamento da hepatite B com TDF ou TAF, conforme critérios para seleção de AN preconizados neste Protocolo e também segundo o fluxo definido para acesso aos tratamentos da hepatite B no SUS.



Em virtude da exposição à entricitabina, que apresenta grande semelhança com a lamivudina, há possibilidade de desenvolvimento de resistência cruzada ao entecavir. Portanto, não está recomendado o uso de ETV em pacientes que vivem com infecção pelo HBV e que fizeram uso prévio de PrEP com TDF/FTC.

Nas situações de pacientes com HBsAg reagente que iniciaram PrEP sem a avaliação da necessidade de tratamento para hepatite B, podem-se utilizar critérios clínicos para a decisão sobre a manutenção ou não do uso de tenofovir ao término da PrEP. É importante observar que não se recomenda a realização de elastografia hepática para definição de tratamento após a introdução de antivirais com ação para o HBV. Nos casos em que se deseja interromper a PrEP e não há recomendação de tratamento da infecção pelo HBV, o indivíduo deve ser monitorado para exacerbações da hepatopatia após a suspensão do antiviral.

23

COINFECÇÃO HBV-HCV

As hepatites B e C possuem modos de transmissão e populações vulneráveis em comum. Portanto, a coinfeção pode ocorrer em locais de alta endemicidade e, especialmente, entre grupos de risco para transmissão parenteral¹⁶⁸.

A infecção aguda simultânea por HBV e HCV está relacionada a uso de drogas injetáveis, aparecimento tardio e breve de HBsAg, curso bifásico da elevação de transaminases e taxas de cronicidade semelhantes às de mono infectados^{169,170}. Já a coinfeção crônica por ambos os vírus está associada a progressão acelerada da fibrose hepática, predominância mais frequente do HCV e aumento dos riscos para cirrose, descompensação hepática e CHC, em comparação com a mono infecção por HBV ou HCV¹⁷¹.

Pacientes com infecção crônica pelo HBV que apresentam superinfecção pelo HCV possuem um risco aumentado de descompensação hepática¹⁷², que pode ser seguido por um clareamento do HBeAg e de HBsAg, ou pela persistência da infecção crônica pelo HBV. Por outro lado, a superinfecção pelo HBV em pacientes com hepatite C crônica é mais rara¹⁷³ e está associada, inicialmente, à supressão do HCV e a um risco de descompensação da hepatopatia, seguidos, geralmente, da cura funcional do HBV e da persistência da hepatite C crônica. Contudo, em cerca de 25% dos casos de hepatite B aguda grave, nota-se resolução da coinfeção com HCV^{174,175}.

Todos os indivíduos coinfectados HBV-HCV têm indicação de rastreamento semestral para CHC, mesmo após resposta virológica sustentada (RVS) do HCV ou cura funcional do HBV.



23.1 Superinfecção pelo HBV

A infecção oculta pelo HBV (HBV-DNA detectável em indivíduos com HBsAg não reagente) ocorre com maior frequência em indivíduos coinfectados pelo HCV (15% a 33%). Outros grupos com maior taxa de infecção oculta incluem PVHA, usuários de drogas injetáveis, pessoas em hemodiálise, pacientes com CHC, pacientes com cirrose criptogênica e candidatos a transplante hepático¹⁶¹. Portanto, os pacientes com infecção pelo HCV devem ser testados para HBsAg e anti-HBc total e, em caso de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente, devem seguir as orientações do fluxograma de orientações de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente (Figura 2).

O rastreamento da infecção pelo HCV é recomendado na presença da infecção pelo HBV e vice-versa, assim como a pesquisa para sífilis e HIV. Em indivíduos coinfectados (HBsAg reagente e HCV-RNA detectável), a identificação do vírus predominante pode ser feita pelos níveis de HCV-RNA e HBV-DNA. É relevante notar que o tratamento para um dos vírus pode levar à reativação do outro. Contudo, a reativação do HBV não interfere nas taxas de resposta virológica sustentada (RVS) no tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta (DAA)¹⁷⁶.

Em pacientes coinfectados, tratados com DAA para hepatite C, uma revisão sistemática com meta-análise apontou que os riscos de reativação do HBV e de exacerbação da hepatite são significativamente maiores em indivíduos com HBsAg reagente em comparação àqueles com anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) – 24% a 1,4% e 9% a 0,5%, respectivamente. Além disso, o risco de exacerbação da hepatite foi estatisticamente maior (em torno de cinco vezes) nos pacientes com HBsAg reagente e HBV-DNA detectável em relação àqueles com HBsAg reagente e carga viral indetectável^{176,177}. Os casos de reativação ocorrem, geralmente, entre quatro e 12 semanas do início do tratamento com DAA¹⁷⁸. Há descrição de raros casos de evolução para insuficiência hepática e necessidade de transplante e/ou com desfecho para óbito¹⁷⁹. Portanto, o tratamento da hepatite C em indivíduos coinfectados pelo HBV deve ser realizado, preferencialmente, por médico **especialista** com experiência no cuidado de hepatites virais – hepatologista, gastroenterologista ou infectologista –, garantindo-se o seguimento clínico após o término do tratamento com DAA, para avaliar a necessidade de manter ou introduzir o tratamento com AN para hepatite B.

Atualmente, orienta-se o tratamento de todos os indivíduos com infecção ativa pelo HCV (HCV-RNA detectável), tanto aguda como crônica, com raras exceções¹⁸⁰. As recomendações e orientações sobre tratamento da hepatite C estão disponíveis no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções e nas normativas vigentes.

23.2 Prevenção da reativação do HBV durante e após o tratamento com antivirais de ação direta

a) Pacientes com HBsAg reagente

Pacientes com hepatite C e HBsAg reagente devem ser avaliados quanto à necessidade de tratamento para infecção pelo HBV antes do início da terapia com DAA. Pelo fato de o HCV, geralmente, ser dominante em relação ao HBV, deve-se não apenas avaliar os níveis de HBV-DNA e ALT como critérios de tratamento, mas ter atenção especial a outros fatores, como estadiamento da doença hepática, sinais de cirrose, presença de manifestações extra-hepáticas e história familiar de CHC, entre outros. Na presença de indicação de **tratamento** para hepatite B, deve-se iniciar o uso de AN (TDF, ETV ou TAF, conforme a Figura 4 – fluxograma para seleção de AN) antes ou concomitantemente à introdução de DAA, e manter o análogo até atingir algum critério para interrupção de tratamento.

Por outro lado, em pacientes com HBsAg reagente que não têm indicação de tratamento da infecção pelo HBV, recomenda-se a **profilaxia** antiviral com AN (TDF, ETV ou TAF, utilizando os mesmos critérios de seleção em relação ao tratamento), iniciada logo antes ou simultaneamente ao DAA e mantida, pelo menos, até a coleta da carga viral de hepatite C para controle de RVS (**12 a 24 semanas** do término do DAA)^{176,177}.

Independentemente do uso de AN como tratamento ou profilaxia, devem-se monitorar os níveis de ALT (a cada quatro a oito semanas) e de HBV-DNA (a cada três a quatro meses e em caso de elevação de ALT $\geq 1,25x$ o valor pré-DAA), até seis meses após o término do DAA utilizado no tratamento da hepatite C¹⁷⁸.

Após seis meses do fim do tratamento da hepatite C, em caso de suspensão do AN nos indivíduos em uso de profilaxia, deve-se manter o monitoramento preconizado neste Protocolo, com atenção aos parâmetros de indicação de tratamento, uma vez que, após a cura do HCV e a remoção do seu efeito supressor sobre o HBV, pode haver uma maior atividade deste último. De outro modo, em casos de tratamento vigente para HBV, orienta-se seguimento clínico mais regular e específico.

b) Pacientes com HBsAg não reagente e anti-HBc reagente

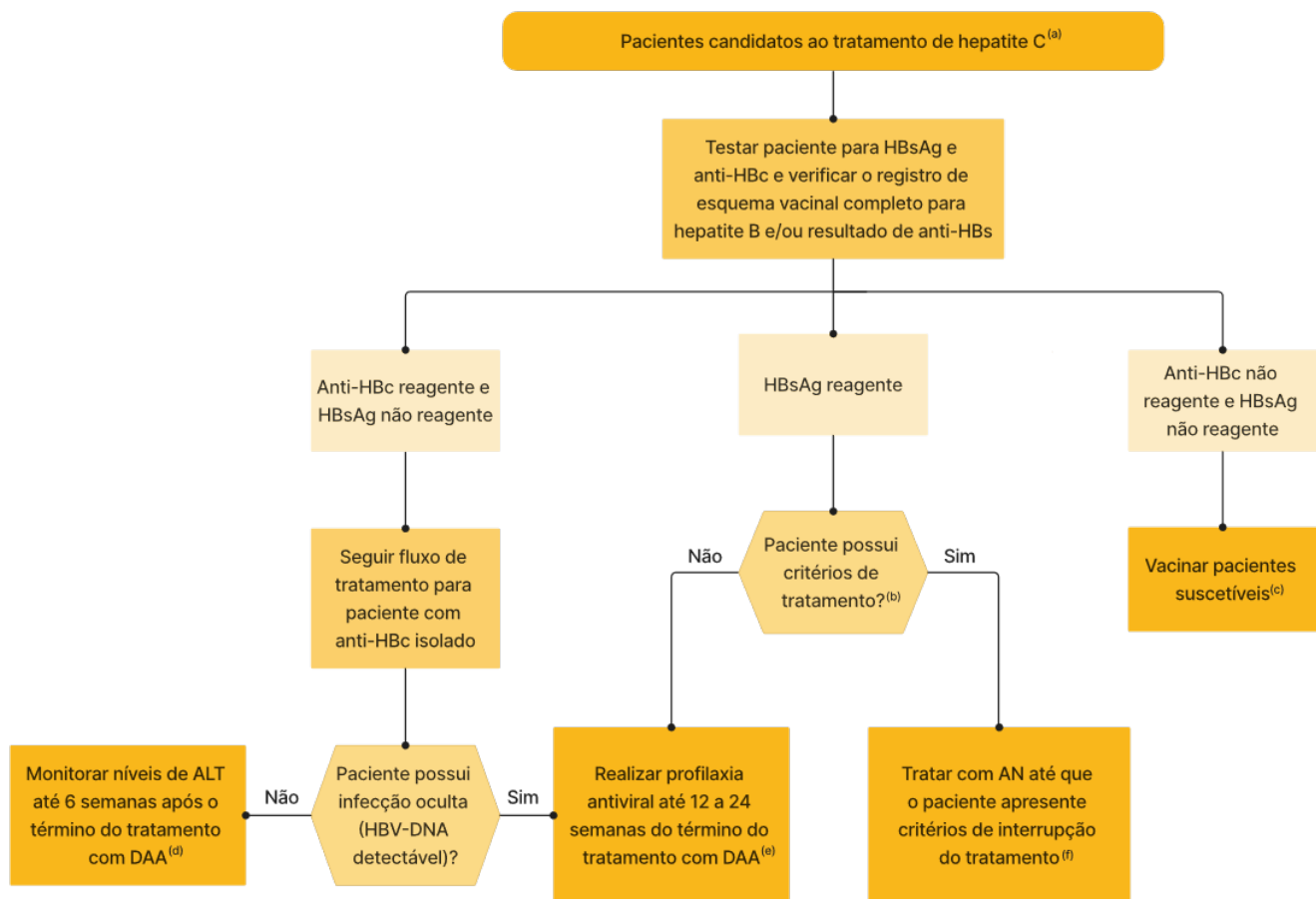
Os indivíduos diagnosticados com hepatite C que apresentem anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) devem ser avaliados conforme o resultado dos níveis de ALT e anti-HBs e seguir o mesmo fluxograma de orientações de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente (Figura 2) para pacientes sem coinfeção. Essas mesmas orientações são aplicáveis aos indivíduos com HBsAg reagente e HBV-DNA detectável.



Por outro lado, os indivíduos diagnosticados com hepatite C que apresentem anti-HBc reagente (HBsAg não reagente), com anti-HBs ≥ 10 UI/mL e/ou HBV-DNA não detectável, devem ser monitorados durante o tratamento com DAA e por seis meses após seu término, com dosagem de ALT a cada quatro a oito semanas. Caso o quadro evolua com elevação de pelo menos 1,25x o valor basal de ALT, devem-se solicitar HBsAg e HBV-DNA. Se houver sororreversão de HBsAg (HBsAg reagente em indivíduo previamente não reagente) ou detectabilidade do HBV-DNA, é necessário introduzir AN para tratamento da hepatite B. Por fim, em caso de ALT com elevações inferiores a 25% em relação ao nível basal, recomenda-se a repetição do exame entre duas a quatro semanas, para reavaliação^{177,178}.

As condutas frente à coinfeção HBV-HCV estão consolidadas na Figura 8.

Figura 8 – Fluxograma de condutas em coinfectados HBV-HCV



Fonte: elaboração própria.

Legenda: DAA = antivirais de ação direta; AN = análogos núcleos(t)ídeos.

^(a) Presença de HCV-RNA detectável na ausência de contraindicação ao tratamento³⁸¹.

^(b) Ver critérios para indicação de tratamento no Capítulo 9.

^(c) HBsAg e anti-HBc não reagentes e sem registro de esquema vacinal completo ou não soroc conversão pós-vacinal (utilizar até dois esquemas em imunocompetentes; não há limite de doses para imunossuprimidos).

^(d) Monitorar a cada quatro a oito semanas. Devem-se investigar valores de ALT $\geq 1,25$ x o nível pré-DAA com HBsAg, HBV-DNA e HCV-RNA.

^(e) Monitorar os níveis de ALT (a cada quatro a oito semanas) e HBV-DNA (a cada três a quatro meses e em caso de elevação de ALT $\geq 1,25$ x o valor pré-DAA), até seis meses do término do DAA.

^(f) Ver critérios de interrupção da terapia com AN na seção 12.3.

23.3 Critérios de suspensão da terapia com antivirais de ação direta para HCV em pacientes com coinfeccção com o HBV

A suspensão do tratamento com DAA na coinfeccção com hepatite C está indicada em caso de significativa elevação dos níveis de ALT ($\geq 10 \times$ LSN) e/ou sinais de descompensação hepática (BT > 3 mg/dL, INR $> 1,5$, desenvolvimento de ascite e/ou encefalopatia) em indivíduos **previamente compensados** da hepatopatia. Deve-se coletar amostra para exame de HBV-DNA e introduzir AN imediatamente (caso o paciente não esteja em uso do análogo), de acordo com os critérios de seleção preconizados neste Protocolo, até a disponibilidade de resultado de carga viral do HBV, para confirmação ou exclusão de descompensação hepática pela exacerbação da hepatite B. Outros critérios para suspensão do tratamento da hepatite C incluem identificação de gestação, não adesão ao tratamento e outros eventos adversos importantes¹⁸⁰.



COINFECCÃO HBV-HDV

O vírus da hepatite D ou Delta (HDV) depende da presença de infecção concomitante pelo vírus HBV para infectar um indivíduo, sendo que ambos os vírus possuem as mesmas vias de transmissão: parenteral e sexual¹⁸². A transmissão vertical do HDV, entretanto, é rara. Em populações com alta endemicidade, a infecção propaga-se principalmente pelo contato intrafamiliar e por iatrogenia, em associação com más condições sanitárias¹⁸³.

A coinfeccção pode ocorrer de duas formas: **coinfeccção aguda** simultânea pelos dois vírus ou **superinfecção** pelo HDV em pacientes com infecção crônica pelo HBV. A coinfeccção aguda se traduz em uma forma mais grave de hepatite aguda, durante a qual os níveis de transaminases costumam seguir um curso bifásico característico, correspondendo à propagação inicial do HBV, seguida pela do HDV. Está associada, ainda, a uma taxa maior de resolução espontânea de ambas as infecções (em torno de 98% em adultos imunocompetentes), embora a proporção de casos de coinfeccção simultânea que evoluem para insuficiência hepática aguda seja maior do que nos quadros de monoinfecção por hepatite B^{183,184}.

Já a superinfecção pelo HDV em indivíduos infectados cronicamente pelo HBV está associada a um episódio de agudização da hepatopatia, que pode ser confundida com uma exacerbação do HBV, e está associada a um risco particularmente elevado de insuficiência hepática¹⁸³. Além disso, mais de 80% dos indivíduos superinfectados pelo HDV progridem para a coinfeccção crônica HBV-HDV^{184,185}.

Superinfecção pelo HDV: situação de portador crônico do HBV infectado pelo vírus Delta.

A coinfeção HBV-HDV é considerada a forma mais grave de hepatite viral em humanos, estando associada a uma maior frequência de progressão para cirrose e de forma mais acelerada, até mesmo dentro de dois anos da infecção¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Estima-se que entre 10% e 15% dos indivíduos com infecção crônica pelo HDV possam desenvolver cirrose dentro dos primeiros cinco anos de infecção, 55% em 20 anos e aproximadamente 80% no decorrer de 30 anos^{184,189-191}. Além disso, nos pacientes com cirrose compensada, o risco de evolução para CHC, descompensação e mortalidade é em torno de 3,2, 2,2 e 2 vezes maior, respectivamente, em indivíduos coinfectados HBV-HDV em comparação com mono infectados pelo HBV¹⁸⁸.

A coinfeção HBV-HDV é considerada a forma mais grave de hepatite viral em humanos, com maior risco de progressão para cirrose.

Estima-se que aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas no mundo vivam com coinfeção HBV-HDV, ou seja, cerca de 5% das pessoas com infecção pelo HBV^{186,187}. Entretanto, a prevalência global do HDV ainda é inexata, devido às estratégias de rastreamento heterogêneas e não padronizadas e à inacessibilidade dos testes em muitas das regiões endêmicas.

Apesar da disponibilidade da vacina para hepatite B há três décadas, a qual também protege contra a coinfeção com o HDV, os estudos demonstram que não houve declínio significativo na prevalência do vírus; alguns apontam, inclusive, uma tendência a um aumento de casos em países de alta renda, como Estados Unidos, Austrália e alguns países da Europa, e em grupos como usuários de drogas injetáveis, gays/homens que fazem sexo com homens e trabalhadores do sexo¹⁸².

No Brasil, a Região Amazônica (especialmente Amazonas e Acre) possui locais com elevada endemicidade para o HDV¹⁸⁶. Na América do Sul há o predomínio do genótipo 3, que parece estar associado a um curso mais grave durante a infecção aguda e a um risco maior de insuficiência hepática aguda¹⁹². Também foi descrita no país a presença dos genótipos 1^{193,194} e 8, possivelmente relacionada ao antigo tráfico de pessoas escravizadas¹⁹⁵.

24.1 Rastreamento e diagnóstico do HDV

O teste de escolha para o **rastreamento** da hepatite D é o anti-HDV (total), que geralmente pode ser identificado após a 4^a semana de infecção. O anti-HDV é detectável durante o curso da coinfeção aguda com o HDV em cerca de 85% dos pacientes e, naqueles que apresentam resolução de ambas as infecções, geralmente há um declínio do marcador até níveis indetectáveis, com o surgimento de anti-HBs reagente¹⁹⁶.



Em indivíduos que apresentaram cura funcional do HBV e resolução da coinfeção com o HDV, não há persistência de nenhum marcador da coinfeção pregressa com HDV, apenas dos marcadores de infecção resolvida pelo HBV (anti-HBc e anti-HBs reagentes). Por outro lado, aqueles que evoluem com infecção crônica pelo HDV apresentam perfil sorológico reagente para anti-HDV, HBsAg (marcador de infecção ativa pelo HBV) e anti-HBc total (anti-HBc IgM não reagente)¹⁹⁶.

Para a **confirmação** da infecção ativa ou da viremia pelo HDV, utiliza-se teste de biologia molecular pela metodologia de reação em cadeia da polimerase (**PCR**) para **HDV-RNA**¹⁸². Como resultado de uma complexa interação viral, a coinfeção com o HDV costuma levar à supressão da replicação do HBV, o que todavia não é a regra¹⁹⁷, podendo haver níveis flutuantes de HBV-DNA e HDV-RNA ao longo da infecção ativa. Nos casos em que o exame de biologia molecular não estiver disponível, os critérios para confirmação da infecção ativa seguem considerando apenas anti-HDV positivo e elevação de ALT.

*O rastreamento da hepatite D com **anti-HDV** está indicado para indivíduos com **HBsAg** reagente nas seguintes situações:*

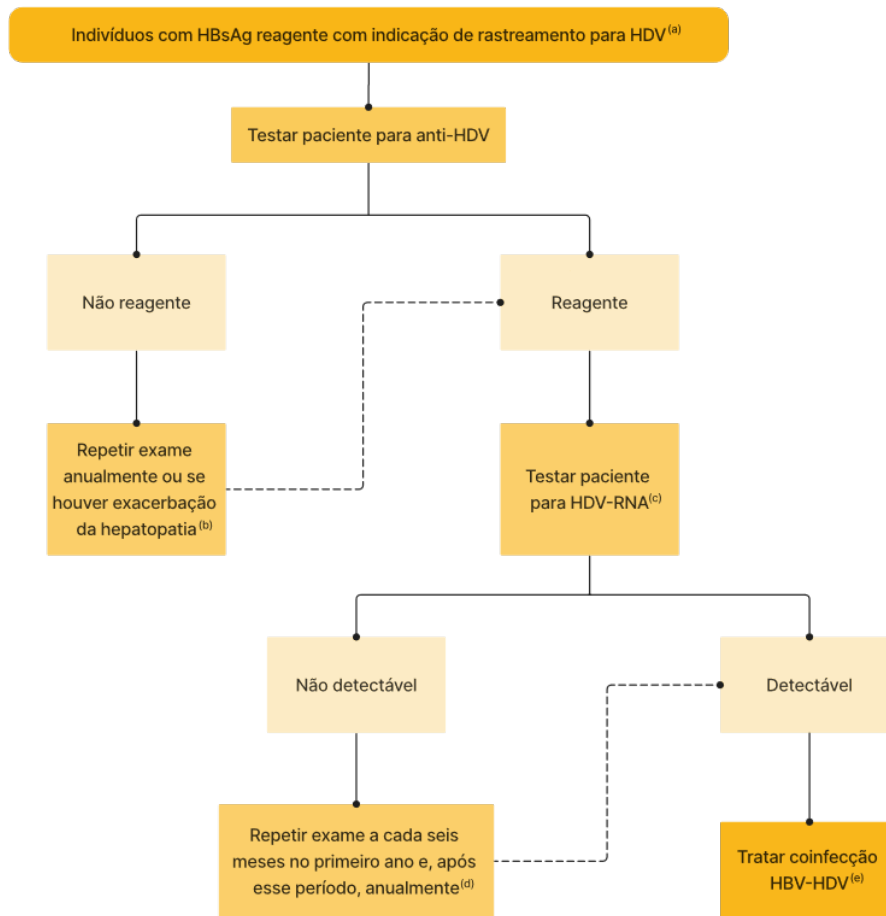
- › *em indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes dos estados da **Região Amazônica** ou que possuam algum vínculo epidemiológico com pessoas desses estados*;* ou
- › *em caso de exacerbação da hepatite B crônica em pacientes com HBV-DNA suprimido (> 2.000 UI/mL), sem outra etiologia identificada.*

* Os estados que compõem a Região Amazônica são: Amazonas (AM), Acre (AC), Roraima (RR), Rondônia (RO), Amapá (AP), Pará (PA), Tocantins (TO), Maranhão (MA) e Mato Grosso (MT).

Em caso de resultado não reagente para anti-HDV em indivíduos residentes na Região Amazônica, recomenda-se a repetição do teste com frequência **anual** nessas pessoas enquanto apresentarem **HBsAg reagente**. A repetição do exame também pode ser solicitada em caso de nova exacerbação da hepatite em indivíduos sob supressão do HBV e que não apresentam outra causa identificada para descompensação.

De outro modo, os indivíduos que apresentarem teste para anti-HDV reagente, porém com HDV-RNA não detectável, devem repetir o exame de biologia molecular (carga viral para HDV) com frequência **semestral** no primeiro ano e, caso o marcador permaneça não detectável, **anual** após o primeiro ano até detecção do HDV-RNA (para indicação de tratamento) ou indetecção de HBsAg (indicando cura funcional do HBV e eliminação do HDV). Além disso, recomenda-se repetir o HDV-RNA em caso de exacerbação da hepatopatia naqueles com anti-HDV reagente, mas com resultado para HDV-RNA não detectável previamente. Nos casos em que o exame de biologia molecular não estiver disponível, os critérios para rastreamento seguem considerando apenas anti-HDV positivo e elevação de ALT¹⁹⁷. O fluxograma para rastreamento e diagnóstico da coinfeção HBV-HDV está disposto na Figura 9.

Figura 9 – Fluxograma de rastreamento/diagnóstico para coinfeção HBV-HDV



Fonte: elaboração própria.

^(a) Indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes dos estados da Região Amazônica ou que possuam algum vínculo epidemiológico com pessoas desses estados (AM, AC, RR, RO, AP, PA, TO, MA, MT) ou na presença de exacerbação da hepatite B crônica em pacientes com HBV-DNA suprimido (< 2.000 UI/mL) sem outra etiologia identificada.

^(b) Até indetecção de HBsAg ou resultado reagente para anti-HDV. Para aqueles com indicação de rastreamento pelo vínculo epidemiológico, repetir apenas se continuarem residindo em um estado da Região Amazônica.

^(c) Nos casos em que o exame de biologia molecular não estiver disponível, os critérios para rastreamento seguem considerando apenas anti-HDV positivo e elevação de ALT.

^(d) Até indetecção do HBsAg ou resultado detectável para HDV-RNA e indicação de tratamento.

^(e) O tratamento do HDV é realizado com alfapeginterferona associada a AN para todos os pacientes.



24.2 Tratamento da coinfeção HBV-HDV

O principal objetivo do tratamento na coinfeção HBV-HDV é a supressão persistente da replicação do HDV, que geralmente é acompanhada pelas respostas bioquímica (normalização dos níveis de ALT) e histológica (decréscimo da atividade necroinflamatória na biópsia hepática). O desfecho **ideal**, assim como na monoinfeção pelo HBV, é a indetecção de HBsAg, que corresponde à eliminação do HDV e à cura funcional do HBV.

Métodos não invasivos para a avaliação do grau de fibrose ainda não estão validados ou não apresentam bom desempenho em pacientes coinfectados com o HDV. Assim, a biópsia hepática é considerada o método de escolha para o estadiamento da hepatopatia¹⁹⁸. A repetição da biópsia em indivíduos que apresentarem sinais clínicos e laboratoriais de piora da função hepática e que não possuam diagnóstico de cirrose deve ser individualizada. Recomenda-se alta suspeição de doença hepática avançada e, na presença de uma ou mais características clínicas, ultrassonográficas ou endoscópicas de doença hepática avançada, deve-se utilizar o escore de Child-Pugh para a decisão quanto ao tratamento apropriado.

Para a definição do tratamento, devem-se avaliar os níveis de HDV-RNA, a viabilidade do monitoramento da carga viral do HBV, o estadiamento hepático e a presença de contraindicações absolutas ao uso de alfapeginterferona.

A alfapeginterferona 2a, na dose de 180 mcg/semana, associada ao AN, é o único tratamento disponível atualmente para o HDV no Brasil, estando indicada para todos os indivíduos com HDV-RNA detectável que não possuam contraindicação absoluta ao fármaco. Na presença de contraindicação relativa ao medicamento, recomenda-se obter o controle da comorbidade ou do cofator para permitir o tratamento do HDV com segurança.

Apesar de os AN não apresentarem ação direta contra o HDV, estudos demonstraram boa resposta com a associação de α pegINF e AN em indivíduos com genótipo 3 ou coinfectados com HIV^{199,200}. A escolha do AN (TDF, ETV ou TAF) deve-se basear nos mesmos critérios utilizados para a monoinfeção pelo HBV, sendo que a supressão persistente do HBV pode levar à redução gradual dos níveis de HBsAg e aproximar o indivíduo do desfecho ideal. Ademais, pessoas com cirrose descompensada devem utilizar ETV na dose de 1 mg/dia em monoterapia, pela contraindicação absoluta à α pegINF, e ser listadas para o transplante hepático.

A α pegINF-2a associada ao AN é o tratamento de escolha para o HDV no Brasil, sendo indicada para todo indivíduo com HDV-RNA detectável na ausência de contraindicação absoluta à interferona. A escolha do AN (TDF, ETV ou TAF) deve-se basear nos mesmos critérios para a monoinfeção pelo HBV.

A duração ideal do tratamento da hepatite Delta é desconhecida²⁰¹. Diferentemente do uso de α pegINF em pacientes mono infectados pelo HBV, não há regras bem definidas para a interrupção precoce da alfa peginterferona durante o tratamento da coinfeção com o HDV. Entretanto, a indetectabilidade do HDV-RNA na semana 24 de tratamento está associada à resposta sustentada no seguimento²⁰². Após 48 ou 96 semanas de tratamento, indica-se a interrupção da α pegINF em pacientes que obtiveram **resposta bioquímica** (níveis de ALT conforme valores de referência da normalidade para o sexo, pelo laboratório local) e **viroológica** (HDV-RNA indetectável), mantendo o uso do AN e seguindo os critérios para suspensão do análogo preconizados neste Protocolo.

*A duração habitual recomendada da terapia com α pegINF na coinfeção pelo HDV é de **48 a 96 semanas**.*

Alternativamente, para aqueles que alcançaram **apenas uma das respostas** (bioquímica ou virológica) após 96 semanas de tratamento, pode-se optar, a critério do médico especialista, pela manutenção do tratamento com α pegINF além de 96 semanas, observando-se a tolerabilidade do indivíduo e o possível desenvolvimento de alguma contraindicação absoluta a esse fármaco. Apesar da limitação representada pelo pequeno número de indivíduos incluídos, um estudo em pacientes que utilizaram alfa peginterferona por até cinco anos obteve 23% de taxa de indetectação de HBsAg²⁰³.

Entretanto, em caso de falha terapêutica – o não alcance de **nenhuma das respostas** (bioquímica ou virológica) na 96ª semana de tratamento – ou na identificação de evento adverso grave ou contraindicação absoluta, o uso de α pegINF deve ser interrompido.

*A extensão do tratamento com α pegINF na coinfeção pelo HDV **além de 96 semanas** pode ser realizada, a critério do médico especialista, em indivíduos com boa tolerabilidade e que tenham apresentado resposta bioquímica ou virológica ao tratamento*.*

*Define-se como resposta bioquímica a estabilização dos níveis de ALT para valores de normalidade segundo o sexo, pelo laboratório local, e como resposta virológica, a supressão do HDV-RNA a níveis indetectáveis.

Aqueles que alcançarem resposta bioquímica e virológica nas semanas 48 ou 96 (ou além da semana 96) de tratamento têm indicação de suspensão da α pegINF. Em caso de ausência de ambas as respostas na 96ª semana de tratamento, ou de identificação de evento adverso grave, ou de contraindicação absoluta ao fármaco, deve-se interromper o uso da alfa peginterferona.

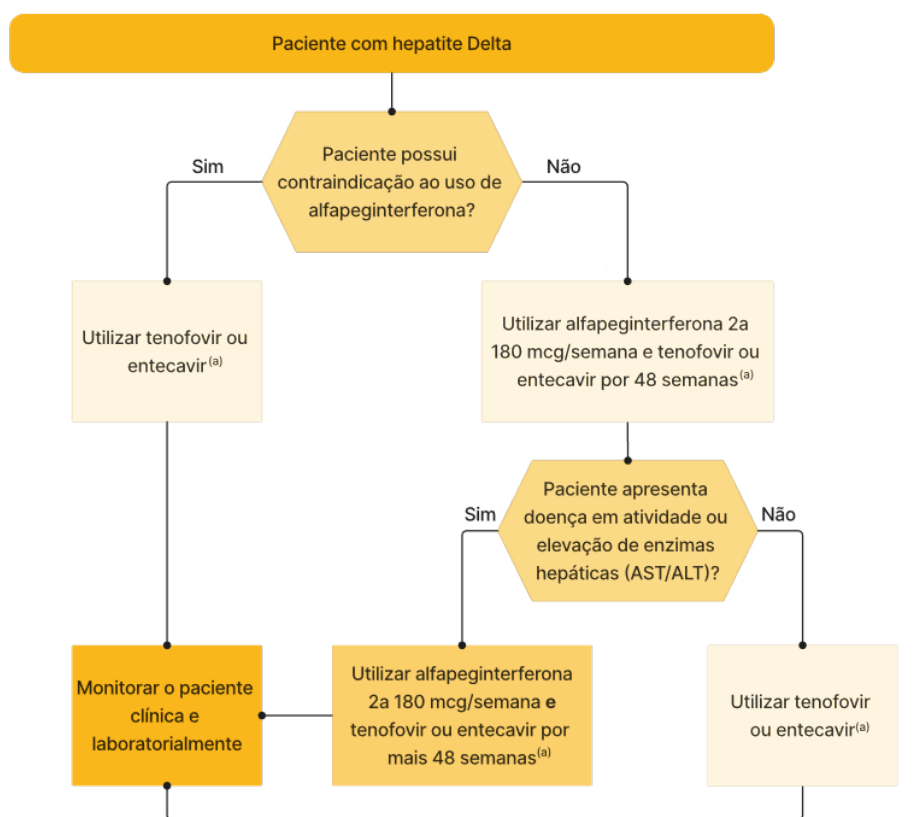
Por fim, indivíduos com coinfeção com o HDV que evoluem para cirrose descompensada devem ser listados para transplante hepático e receber ETV



1 mg/dia para supressão do HBV-DNA, reduzindo o risco de reinfecção do HBV e, conseqüentemente, do HDV. Por serem classificados como de alto risco para reinfecção no pós-transplante hepático, indica-se o uso de AN indefinidamente e de IGHAHB por um ano após o transplante. A profilaxia adequada da reinfecção do enxerto pelo HBV está associada a altas taxas de cura do HDV (acima de 95%) e a melhores taxas de sobrevida em comparação aos pacientes transplantados com monoinfecção pelo HBV.

O fluxograma de tratamento de indivíduos com coinfeção HBV-HDV está apresentado na Figura 10.

Figura 10 – Fluxograma de tratamento em indivíduos com coinfeção HBV-HDV



Fonte: elaboração própria.

^(a) A seleção do AN (TDF, ETV ou TAF) deve seguir as mesmas orientações aplicáveis a pacientes monoinfectados pelo HBV (ver fluxograma para seleção de AN – Figura 4).

Observações:

- > Contraindicações absolutas a α pegINF incluem: gestação; hepatite aguda; hepatite autoimune; insuficiência hepática grave; cirrose descompensada; reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia) à alfa interferona ou a outro componente da formulação.
- > Deve-se realizar monitoramento semestral de HBV-DNA durante a terapia com α pegINF e NA e monitorar semestralmente o HDV-RNA e níveis de ALT $\geq 1,25 \times$ LSN. Em caso de HDV-RNA detectável e na ausência de contraindicação absoluta a α pegINF, associar alfa interferona ao AN.

24.3 Monitoramento durante e após o tratamento

Em relação à pesquisa de coinfeções, aos exames de rotina e ao monitoramento da doença hepática, devem-se seguir as mesmas recomendações válidas para os mono infectados pelo HBV, a depender do tratamento instituído (ver seções 11.2 e 11.3 – Exames complementares para seguimento de pessoas em tratamento para hepatite B e Monitoramento clínico durante uso de α pegINF). Entretanto, existem algumas particularidades em relação ao seguimento na coinfeção com o HDV, como a não validade de métodos não invasivos para estadiamento hepático e a indicação de rastreamento semestral para CHC em todos os indivíduos.

Além disso, pessoas vivendo com hepatite D em uso de terapia com α pegINF e AN devem ter os níveis de HBV-DNA avaliados com frequência semestral.

Devido às baixas taxas de sucesso terapêutico com α pegINF – 20% a 30% para tratamentos de 48 semanas, considerando como resposta virológica sustentada a não detecção do HDV-RNA sérico 24 semanas após o término de tratamento²⁰⁴ – e às altas taxas de recidiva tardia da infecção pelo HDV (mais de 50% dos respondedores iniciais) após 24 semanas da interrupção do α pegINF²⁰⁵, é recomendado manter o monitoramento de HDV-RNA mesmo naqueles que responderam inicialmente ao tratamento. Desse modo, indica-se o seguimento com HDV-RNA a cada seis meses, durante e após o término do tratamento com α pegINF, até que ocorra a cura funcional do HBV (indeteção de HBsAg) – que também pode ser utilizada como critério de cura para o HDV²⁰⁶.

Recomenda-se o seguimento com HDV-RNA a cada seis meses durante e após o término do tratamento com α pegINF, até que ocorra a cura funcional.

Finalmente, indica-se o retratamento da infecção pelo HDV nos indivíduos com recidiva ou persistência do HDV-RNA após o término da terapia com α pegINF, desde que tenham apresentado resposta bioquímica e/ou virológica durante o tratamento e na ausência de contraindicação absoluta a α pegINF. Porém, classifica-se como **falha terapêutica** à α pegINF a ausência completa de resposta virológica (HDV-RNA detectável) e bioquímica (persistência de níveis de ALT acima do LSN para o sexo) após **96 semanas de tratamento** com α pegINF, sendo **contraindicado** o retratamento do HDV nessa situação.

25

REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, a verificação periódica das doses de medicamentos prescritas e dispensadas, a adequação do uso dos fármacos e o acompanhamento pós-tratamento.

Os pacientes com hepatite B e coinfeções devem ser atendidos em serviços especializados em infectologia para o adequado diagnóstico, a inclusão no protocolo de tratamento e o acompanhamento. Também devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses, caso necessário, e o controle de efeitos adversos.

É necessário verificar, na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente, em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar essas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

REFERÊNCIAS

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global hepatitis report, 2017**. Geneva: WHO, 2017. 83 P. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-repwort-2017>. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 2 BENZAKEN, A. S. *et al.* Hepatitis B Elimination in Brazil: revisiting the current strategy. **Hepatology**, v. 70, p. 251A–252A, 2019. Suppl.1.
- 3 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: 2020. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, n. esp., p. 1–80, jul. 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/boletim_epidemiologico/hepatites_virais_2020.pdf. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: 2022. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, n. esp., p. 1–84, jul. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hepatites-virais/boletim_hepatites-virais-2022-internet-003.pdf/view. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 5 WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Occupational Health Update Focus on Preventing the Acquisition of Infections with Pre-exposure Prophylaxis and Postexposure Prophylaxis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 729–757, set. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.04.008>. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 6 BOND, W. W. *et al.* Survival of Hepatitis B Virus After Drying and Storage for One Week. **Lancet**, v. 317, n. 8219, p. 550–551, 1981.
- 7 MCMAHON, B. J. *et al.* Acute Hepatitis B Virus Infection: Relation of Age to the Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of the Carrier State. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 151, n. 4, p. 599–603, abr. 1985. Disponível em: <https://www.jstor.org/>
- 8 LAI, C. L. *et al.* Viral hepatitis B. **Lancet**, v. 362, n. 9401, p. 2089–2094, 2003.
- 9 MCMAHON, B. J. Natural history of chronic hepatitis B. **Clinics in Liver Disease**, v. 14, n. 3, p. 381–396, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2010.05.007>. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 10 REALDI, G. *et al.* Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). **J. Hepatol.**, v. 21, n. 4, p. 656–666, 1994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814813>. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 11 CHIARAMONTE, M. *et al.* Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. **Cancer**, v. 85, n. 10, p. 2132–2137, 1999.



- 12 POH, Z. *et al.* Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: A 10-year follow-up of 673 patients. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 27, n. 6, p. 638–643, 2015.
- 13 FATTOVICH, G. *et al.* Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 97, n. 11, p. 2886–2895, 2002.
- 14 LAMPERTICO, P. *et al.* EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **J. Hepatol.**, v. 67, n. 2, p. 370–398, 2017.
- 15 COFFIN, C. S. *et al.* Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. **Can. Liver. J.**, v. 1, n. 4, p. 156–217, 2018. Disponível em: <https://canlivj.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/canlivj>. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 16 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. 5. ed., rev. e atual. Brasília, DF: MS, 2021. p. 1.126. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 17 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em IST, Aids e Hepatites Virais. **Nota Informativa Nº 55/2019-CGAE/.DIAHV/SVS/MS**. Orientações acerca dos critérios de definição de casos para notificação de hepatites virais. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Nota_Informativa_Hepatites_Virais.pdf. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites virais: instruções para preenchimento: ficha de investigação – Sinan NET**. [Brasília, DF: MS], 2008. 4 p. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Instrucional_HEPATITES_VIRAIS.pdf. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 19 FRANCO, T. B.; MAGALHÃES JÚNIOR, H. M. Integralidade na assistência à saúde: a organização das linhas do cuidado. In: MERHY, E. E. **O trabalho em saúde: olhando e experienciando o SUS no cotidiano**. 2. ed. São Paulo: HUCITEC, 2004.
- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de consolidação Nº 3, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 21 BRASIL. Ministério da Saúde. **Linhas de Cuidado Secretaria de Atenção Primária**. Página inicial do portal Linhas de Cuidado. Brasília, DF: MS, [202-]. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/>. Acesso em: 11 ago. 2023.

- 22 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Informática do SUS. **Estratégia de Saúde Digital para o Brasil 2020–2028**. Brasília, DF: MS, 2020. 128 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_saude_digital_Brasil.pdf. Acesso em: 11 ago. 2023.
- 23 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N° 2.546, de 27 de outubro de 2011**. Redefine e amplia o Programa Telessaúde Brasil, que passa a ser denominado Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes (Telessaúde Brasil Redes). Brasília, DF: MS, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2546_27_10_2011.html. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 24 ANJUM, Q. False Positive Hepatitis B Surface Antigen Due to Recent Vaccination. **Int. J. Health Sci. (Qassim)**, v. 8, n. 2, p. 189–193, 2014.
- 25 CALISTI, G. *et al.* Persistence of hepatitis B surface antigen in blood in a chronic haemodialysis patient following vaccination booster. **BMJ Case Reports**, jun. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/263054130_Persistence_of_hepatitis_B_surface_antigen_in_blood_in_a_chronic_haemodialysis_patient_following_vaccination_booster. Acesso em: 13 out. 2020.
- 26 RAIMONDO, G. *et al.* Occult hepatitis B virus infection. **J. Hepatol.**, v. 46, n. 1, p. 160–170, 2007.
- 27 TERRAULT, N. A. *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. **Hepatology**, v. 67, n. 4, p. 1560–1599, 2018.
- 28 SARIN, S. K. *et al.* Asian–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. **Hepatology International**, v. 10, n. 1, p. 1–98, 2016.
- 29 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Division of Viral Hepatitis. Hepatitis Serology Training. [S. l.: s. n.], 2015. 1 vídeo (9 min). Publicado pelo Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/training/serology/videos/HBV-CDC_SerologyTraining-2015_low.mp4. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 30 SHIFFMAN, M. L. Management of Acute Hepatitis B. **Clin. Liver Dis.**, v. 14, n. 1, p. 75–91, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2009.11.013>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 31 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico das hepatites virais**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_hepatites_virais.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 32 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília, DF: MS, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.



- 33 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Nota Informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2016. Brasília, DF: MS, 2015. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-1492015>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 34 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 35 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Anexo V – Instrução normativa referente ao Calendário Nacional de Vacinação 2020: vacina BCG**. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/calendario-vacinal-2020/instrucao-normativa_calendario-de-vacinacao-2020-1-1.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 36 ANDRADE, J. *et al.* **Guia de Imunização SBIm/SBI – 2016–2017**. São Paulo: SBIM, 2016. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-hiv-sbim-sbi-2016-2017-160915b-bx.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 37 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/manuais/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 38 SCHILLIE, S. *et al.* Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials). **MMWR E. Recomm Reports**, v. 67, n. 1, 2018.
- 39 SONG, Z. *et al.* Prophylactic strategy against de novo HBV infection for non-HBV related pediatric recipients with hepatitis B core antibody positive liver grafts. **Liver Transplant**, v. 27, n. 1, p. 96–105, 2021.
- 40 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_pos_exposicao_risco_infeccao_hiv_ist_hepatites_virais_2021.pdf. Acesso em: 21 ago. 2023.

- 41 SCHILLIE, S. *et al.* Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR Recomm Rep.**, v. 67, n. 1, p. 1–31, 2018.
- 42 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Nota Técnica N° 369/2020-CGAHV/.DCCI/SVS/MS**. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-tecnica-no-3692020-cgahvdccisvms>. Acesso em: 21 ago. 2023.
- 43 SONNEVELD, M. J. *et al.* Optimisation of the use of APRI and FIB-4 to rule out cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: results from the SONIC-B study. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 4, n. 7, p. 583–544, 2019.
- 44 BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria GM/MS N° 2.600, de 21 de Outubro de 2009**. Brasília, DF: MS, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 45 BELL, D. M. *et al.* Risk of hepatitis B and human immunodeficiency virus transmission to a patient from an infected surgeon due to percutaneous injury during an invasive procedure: estimates based on a model. **Infect. Agents Dis.**, v. 1, n. 5, p. 263–269, 1992.
- 46 LABRECQUE, D. R. *et al.* The risk of hepatitis B transmission from health care workers to patients in a hospital setting—A prospective study. **Hepatology**, v. 6, n. 2, p. 205–208, 1986.
- 47 HOLMBERG, S. D.; SURYAPRASAD, A.; WARD, J. W. Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus-Infected Health-Care Providers and Students. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 61, n. RR-03, p. 1–12, 2012.
- 48 LOK, A. S. F. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. **Hepatol. Commun.**, v. 3, n. 1, 2019.
- 49 FATTOVICH, G.; BORTOLOTTI, F.; DONATO, F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors q. **J. Hepatol.**, v. 48, n. 2, p. 335–352, 2008.
- 50 YIM, H. J.; LOK, A. S. F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. **Hepatology**, v. 43, n. 2, 2006. Suppl. 1.
- 51 WONG, V. W. S. *et al.* Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. **J. Clin. Oncol.**, v. 28, n. 10, p. 1660–1665, 2010.
- 52 CHEN, C. J. *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. **JAMA**, v. 295, n. 1, p. 65–73, 2006.



- 53 CHAO, D. T. *et al.* Systematic review with metaanalysis: The proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. **Aliment Pharmacol. Ther.**, v. 39, n. 4, p. 349–358, 2014.
- 54 KUMAR, M. *et al.* Virologic and Histologic Features of Chronic Hepatitis B Virus-Infected Asymptomatic Patients With Persistently Normal ALT. **Clinical–liver, pancreas, and biliary tract**, v. 134, n. 5, p. 1376–1384, 2008.
- 55 KARIV, R. *et al.* Re-evaluation of sérum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. **Liver Int.**, v. 26, n. 4, p. 445–450, 2006.
- 56 KIM, C. H. *et al.* Papers Normal sérum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. **BMJ**, v. 328, n. 7446, p. 983, 2004.
- 57 YUEN, M. F. *et al.* Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. **Gut**, v. 54, n. 11, p. 1610, 2005.
- 58 ILOEJE, U. H. *et al.* Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. **Gastroenterology**, v. 130, n. 3, p. 678–686, 2006.
- 59 LAI, M. *et al.* The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. **J. Hepatol.**, v. 47, n. 6, p. 760–767, 2007.
- 60 PRATI, D. *et al.* Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. **Ann. Intern. Med.**, v. 137, n. 1, p. 1–9, 2002.
- 61 MARTIN, P. *et al.* A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 13, n. 1, p. 2071–2087, 2015.
- 62 NGUYEN, M. H. *et al.* Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 33, n. 2, 2020.
- 63 YUEN, M. F. *et al.* Hepatitis B virus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, 2018.
- 64 EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER; ASOCIACION LATINOAMERICANA PARA EL ESTUDIO DEL HIGADO. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **J. Hepatol.**, v. 63, n. 1, p. 237–264, 2015.
- 65 BATHEJA M. *et al.* Magnetic resonance elastography (MRE) in assessing hepatic fibrosis : performance in a cohort of patients with histological data. **Abdom. Imaging**, v. 40, n. 4, p. 760–765, 2015.
- 66 LOK, A. S. F. *et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, v. 63, n. 1, p. 284–306, 2016.

- 67 GUREL, S. *et al.* Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance 8 year results from two phase 3 trials. **Hepatology international**, v. 9, n. 1, 2015. Suppl. 1.
- 68 SINGAL, A. K.; FONTANA, R. J. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 35, n. 6, p. 674-689, 2012.
- 69 LIU, Y. *et al.* No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. **J. Viral Hepat.**, v. 24, n. 1, p. 68-74, 2017.
- 70 FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS. **Entecavir monidratado**: 0,5mg – bula do profissional. Belo Horizonte: FUNED, 2020. Disponível em: http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2021/03/2.BULT-0056-REV06_Profissional_entecavir_final.pdf. Acesso em: 25 ago. 2023.
- 71 SHERMAN, M. *et al.* Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. **Gastroenterology**, v. 130, n. 7, p. 2039-2049, 2006.
- 72 DHHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV**. [S. l.]: Department of Health and Human Services, [2021]. Disponível em: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf. Acesso em: 21 ago. 2023.
- 73 GILEAD SCIENCES FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. **Vemlidy® (tenofovir alafenamida)**: bula ao profissional de saúde. São Paulo: GILEAD, 2021. Disponível em: https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/other/vemlidy_bula-profissional-de-saude.pdf. Acesso em: 25 ago. 2023.
- 74 GLIDDEN, D. V. *et al.* Metabolic effects of preexposure prophylaxis with coformulated tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. **Clin. Infect. Dis.**, v. 67, n. 3, p. 411-419, 2018.
- 75 SHAHEEN, A. A. *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 46, n. 6, p. 599-604, 2017.
- 76 SUZUKI, K. *et al.* Tenofovir– disoproxil–fumarate modulates lipid metabolism via hepatic CD36/PPAR–alpha activation in hepatitis B virus infection. **J. Gastroenterol.**, v. 56, n. 2, p. 168-180, 2021.
- 77 CHAN, L. Y. H. *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg–positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double–blind, phase 3, non–inferiority trial. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 1, n. 3, p. 185-195, 2016.



- 78 BUTI, M. *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 1, n. 3, p. 196–206, 2016.
- 79 AGARWAL, K. *et al.* 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. **J. Hepatol.**, v. 68, n. 4, p. 672–681, 2018.
- 80 VENTER, W. D. F. *et al.* Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 9, 2019.
- 81 CID-SILVA, P. *et al.* Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.**, v. 124, n. 4, p. 479–490, 2019.
- 82 OGBUAGU, O. *et al.* Longer-term safety of F/TAF and F/TDF for Hiv PrEP: discover trial week-96 results. *In*: CROI 2020: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 2020, Boston. **Abstract eBook**. [S. l.]: IAS-EUA, 2020. Disponível em: <https://www.croiconference.org/abstract/longer-term-safety-of-f-taf-and-f-tdf-for-hiv-prep-discover-trial-week-96-results/>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 83 JEONG, J. *et al.* Tenofovir alafenamide treatment may not worsen the lipid profile of chronic hepatitis B patients: A propensity score-matched analysis. **Clin. Mol. Hepatol.**, v. 28, n. 2, 2022.
- 84 SUZUKI, K. *et al.* Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. **PLOS ONE**, v. 17, n. 1, 2022.
- 85 OGAWA, E. *et al.* Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 56, n. 4, p. 713–722, 2022.
- 86 UNIVERSITY LIVERPOOL. HEP Drug Interactions. **Prescribing Resources**. [S. l.]: University of Liverpool, [2023]. Disponível em: https://www.hep-druginteractions.org/prescribing_resources. Acesso em: 2 jun. 2022.
- 87 FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 3, p. 743–752, 2015.
- 88 PAPTAEODORIDIS, G. *et al.* PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. **J. Hepatol.**, v. 64, n. 4, p. 800–806, 2016.
- 89 HANSEN, B. E. *et al.* Prediction of the Response to Peg-Interferon-Alfa in Patients With HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Using Decline of HBV DNA During Treatment. **Antivir. Ther.**, v. 82 p. 1135–1142, 2006.

- 90 PAPTAEODORIDI, M.; PAPTAEODORIDIS, G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? **J. Viral. Hepat.**, v. 26, n. 8, p. 936–941, 2019.
- 91 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 92 TRÉPO, C.; CHAN, H. L. Y.; LOK, A. Hepatitis B virus infection. **Seminar**, v. 384, n. 9959, p. 2053–2063, 2014.
- 93 TILLMANN, H. L.; PATEL, K. Therapy of Acute and Fulminant Hepatitis B. **Intervirolgy**, v. 57, n. 3–4, p. 181–188, 2014.
- 94 BENHAMOU, J. P. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions, causes, prognosis, and results of liver transplantation. **Chinese J. Gastroenterol.**, v. 10, n. 4, p. 351–358, 1993.
- 95 WILLIAMS, R.; SCHALM, S. W.; O'GRADY, J. G. Acute liver failure: redefining the syndromes. **Lancet**, v. 342, n. 8866, p. 273–275, 1993.
- 96 LOOMBA, R.; LIANG, T. J. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. **Gastroenterology**, v. 152, n. 6, p. 1297–1309, 2017.
- 97 CHOLONGITAS, E. *et al.* Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. **Ann. Gastroenterol.**, v. 31, n. 4, p. 480–490, 2018.
- 98 PERRILLO, R. P.; GISH, R.; FALCK-YTTER, Y. T. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. **AGA SECTION**, v. 148, n. 1, p. 221–244, 2015.
- 99 MALLET, V. *et al.* Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: Recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). **Lancet Infect. Dis.**, v. 16, n. 5, p. 606–607, 2016.
- 100 LAU, G. *et al.* APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. **Hepatol. Int.**, v. 15, p. 1030–1048, 2021.
- 101 BALLALAI, I. *et al.* Guia de Imunização SBIm / ABTO – Transplante de Órgãos 2019–2020. São Paulo: SBIm: ABTO, 2019. Disponível em: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias/1128-transplante-de-orgaos-sbim-e-abto-2019-2020>. Acesso em: 15 ago. 2023.



- 102 JORGENSON, M. R. *et al.* **Hepatitis B Prophylaxis for Non-Thoracic Solid Organ Transplant – Adult – Inpatient Clinical Practice Guideline.** [S. l.]: University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority, c2019. Disponível em: <https://www.uwhealth.org/cckm/cpg/infection-and-isolation/Hepatitis-B-Prophylaxis-for-Non-Thoracic-Solid-Organ-Transplant---Adult---Inpatient-190822-.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 103 NATIONAL Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver2 Transplantation-June 20–23, 1983. **Hepatology**, v. 4, p. 107S–110S, 1984. Suppl. 1.
- 104 GANE, E. J. Is hepatitis B immune globulin still needed after liver transplantation for chronic hepatitis B? **Hepatology**, v. 66, n. 4, p. 1023–1025, 2017.
- 105 SAMUEL, D. Liver Transplantation in european patients with the hepatitis B surface antigen. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 25, p. 1842–1847, 1993.
- 106 YOSHIDA, E. M. *et al.* Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. **Liver Transplant Surg.**, v. 5, n. 6, p. 520–525, 1999.
- 107 YAO, F. Y. *et al.* Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. **Liver Transplant Surg.**, v. 5, n. 6, p. 491–496, 1999.
- 108 ANGUS, P. W. *et al.* Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. **Liver Transplant**, v. 6, n. 4, p. 429–433, 2000.
- 109 FUNG, J. *et al.* Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. **Hepatology**, v. 66, n. 4, p. 1036–1044, 2017.
- 110 CHOLONGITAS, E.; PAPTAEODORIDIS, G. V. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: A systematic review. **Am. J. Transplant.**, v. 13, n. 2, p. 353–362, 2013.
- 111 ZHOU, K.; TERRAULT, N. Management of hepatitis B in special populations. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 31, n. 3, p. 311–320, 2017.
- 112 FOX, A. N.; TERRAULT, N. A. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. **J. Hepatol.**, v. 56, p. 1189–1197, 2012.
- 113 GANE, E. J. *et al.* Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. **Liver Transplant**, v. 19, n. 3, p. 268–274, 2013.

- 114 DEGERTEKIN, B. *et al.* Impact of Virologic Breakthrough and HBIG Regimen on Hepatitis B Recurrence after Liver Transplantation. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.
- 115 WONG, S. N. *et al.* Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. **Liver Transplant**, v. 13, n. 3, p. 374–381, 2007.
- 116 SINGER, G. A. *et al.* Limited hepatitis B immunoglobulin with potent nucleos(t)ide analogue is a cost-effective prophylaxis against hepatitis B virus after liver transplantation. **Transplant Proc.**, v. 47, n. 2, p. 478–484, 2015.
- 117 RADHAKRISHNAN, K. *et al.* Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. **Transplantation**, v. 101, n. 9, p. 2079–2082, 2017.
- 118 WADHAWAN, M. *et al.* Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. **Liver Transplant**, v. 19, n. 9, p. 1030–1035, 2013.
- 119 RIBEIRO, M. S. *et al.* Transient liver elastography in normal pregnancy—a longitudinal cohort study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 54, n. 6, p. 761–765, 2019.
- 120 AMMON, F. J. *et al.* Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia Observational Study. **World J. Gastroenterol.**, v. 24, n. 38, p. 4393–4402, 2018.
- 121 GILES, M. *et al.* Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. **Gut**, v. 64, n. 11, p. 1810–1815, 2015.
- 122 JOSHI, D. *et al.* Liver disease in pregnancy. **Lancet**, v. 375, n. 9714, p. 594–605, 2010.
- 123 LIU, J. F.; CHEN, T. Y.; ZHAO, Y. R. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. **Chin. Med. J.**, v. 134, n. 23, p. 2825–2831, 2021.
- 124 WU, Y. *et al.* Efficacy and safety of antiviral therapy for HBV in different trimesters of pregnancy: systematic review and network meta-analysis. **Hepatol. Int.**, v. 14, p. 180–189, 2020.
- 125 SCHILLIE, S. *et al.* Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. **Pediatrics**, v. 135, n. 5, 2015.
- 126 BEASLEY, R. P. *et al.* Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v. 39, n. 6, p. 367–369, 1984.
- 127 LEE, C. *et al.* Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, 2006. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/332/7537/328>. Acesso em: 15 ago. 2023.



- 128 ZOU, H. *et al.* Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. **J. Viral Hepat.**, v. 19, n. 2, p. 18-25, 2012.
- 129 PARK, J. S.; PAN, C. Q. Viral factors for HBV mother-to-child transmission. **Hepatol. Int.**, v. 11, n. 6, p. 476-480, 2017.
- 130 CHANG, C. Y. *et al.* Serum Aminotransferase Flares in Pregnant and Postpartum Women with Current or Prior Treatment for Chronic Hepatitis B. **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 52, n. 3, p. 255-261, 2018.
- 131 NGUYEN, V. *et al.* Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: Extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 39, n. 10, p. 1225-1234, 2014.
- 132 CALVIN, Q. *et al.* Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, p. 2324-2334, 2016.
- 133 JOURDAIN, G. *et al.* Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, p. 911-923, 2018.
- 134 CASTILLO, E.; MURPHY, K.; VAN SCHALKWYK, J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. **SOGC Clinical Practice Guideline**, v. 39, n. 3, p. 181-190, 2017.
- 135 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, DF: MS, 2022. 252 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 15 ago. 2023.
- 136 GOYAL, A.; MURRAY, J. M. The Impact of Vaccination and Antiviral Therapy on Hepatitis B and Hepatitis D Epidemiology. **PLOS ONE**, v. 9, n. 10, 2014.
- 137 CHIU, Y. C. *et al.* Factors Affecting the Natural Decay of Hepatitis B Surface Antigen in Children with Chronic Hepatitis B Virus Infection during Long-Term Follow-Up. **J. Pediatr.**, v. 165, p. 767-772, 2014.
- 138 XUE, M. M.; GLENN, J. S.; LEUNG, D. H. Hepatitis D in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 61, n. 3, p. 271-281, 2015.
- 139 INDOLFI, G. *et al.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 4, n. 6, p. 466-476, 2019.
- 140 INDOLFI, G. *et al.* Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 70, n. 4, p. 527-538, 2020.

- 141 MOGUL, D. B. *et al.* Characteristics of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma in children: A multi-center study. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 67, n. 4, p. 437–440, 2018.
- 142 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes**. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>. Acesso em: 22 ago. 2023.
- 143 LIANG, T. J. Hepatitis B: The virus and disease. **Hepatology**, v. 49, p. 13–21, 2009. Suppl. 5.
- 144 Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. **Liver Int.**, v. 38, n. 1, p. 23–32, 2018.
- 145 LEVY, M; CHEN, N. World wide perspective of hepatitis B-associated glomerulonephritis in the 80s. **Kidney Int. Suppl.**, v. 35, p. S24–33, 1991.
- 146 MICHALAK, T. Immune Complexes of Hepatitis B Surface Antigen in the Pathogenesis of Periarteritis Nodosa: A Study of Seven Necropsy Cases. **Am. J. Pathology**, v. 90, n. 3, 1978.
- 147 SEPANLOU, S. G. *et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 5, n. 3, p. 245–266, 2020.
- 148 D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, v. 44, p. 217–231, 2006.
- 149 JANG, J. W. *et al.* Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. **Hepatology**, v. 61, n. 6, p. 1809–1820, 2015.
- 150 PENG, C. Y.; CHIEN, R. N.; LIAW, Y. F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. **J. Hepatol.**, v. 57, n. 2, p. 442–450, 2012.
- 151 SHIM, J. H. *et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. **J. Hepatol.**, v. 52, n. 2, p. 176–182, 2010.
- 152 CHOLONGITAS, E. *et al.* The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis. **Annals of Gastroenterology**, v. 28, p. 109–117, 2015.
- 153 PARK, J. *et al.* Effects of Entecavir and Tenofovir on Renal Function in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated and Decompensated Cirrhosis. **Gut and Liver**, v. 11, n. 6, p. 828–834, 2017.



- 154 KIM, S. S. *et al.* Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: Comparison between compensated and decompensated cirrhosis. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 109, n. 8, p. 1223–1233, 2014.
- 155 CHILD, C. G; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. **Major Probl. Clin. Surg.**, v. 1, p. 1–85, 1964.
- 156 SURG, T. J. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br. J. Surg.**, v. 60, n. 8, p. 1971–1974, 1973.
- 157 VILSTRUP, H. *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. **Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 715–735, 2014.
- 158 GILSON, R. J. C. *et al.* Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men. **AIDS**, v. 11, n. 5, p. 597–606, 1997.
- 159 SINGH, K. P. *et al.* HIV–Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. **AIDS**, v. 31, n. 15, p. 2035–2052, 2017.
- 160 THIO, C. L. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. **Hepatology**, v. 49, p. 138–145, 2008. Suppl. 5.
- 161 RAIMONDO, G. *et al.* Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. **J. Hepatol.**, v. 71, n. 2, p. 397–408, 2019.
- 162 KONOPNICKI, D. *et al.* Hepatitis B and HIV: Prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. **AIDS**, v. 19, n. 6, p. 593–601, 2005.
- 163 BICA, I. *et al.* Increasing Mortality Due to End-Stage Liver Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. **Clin. Infect. Dis.**, v. 32, n. 3, p. 492–497, 2001.
- 164 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view. Acesso em: 22 ago. 2023.
- 165 BENHAMOU, Y. *et al.* Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus–infected patients. **Hepatology**, v. 30, n. 5, p. 1302–1306, 1999.
- 166 SULKOWSKI, M. S. *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 283, n. 1, p. 74–80, 2000.

- 167 Brinker, M. D. *et al.* Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. **AIDS**, [S. l.], v. 14, n. 18, p. 2895-2902, 2000. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2000/12220/hepatitis_b_and_c_virus_co_infection_and_the_risk.11.aspx. Acesso em: 30 abr. 2021.
- 168 KONSTANTINOU, D.; DEUTSCH, M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. **Annals of Gastroenterology**, v. 28, p. 221-228, 2015.
- 169 MIMMS, L. T. *et al.* Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. **BMJ**, v. 307, p. 1095-1097, 1993.
- 170 YAN, B. M.; LEE, S. S. Acute coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses. **Can. J. Gastroenterol.**, v. 19, n. 12, p. 729-730, 2005.
- 171 LIU, C. J. *et al.* Dual chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. **Hepatol. Int.**, v. 3, p. 517-525, 2009.
- 172 WU, J. C. *et al.* Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: Application and limitations of the polymerase chain reaction. **Hepatology**, v. 19, n. 4, p. 836-840, 1994.
- 173 LIAW, Y. F. *et al.* Impact of Acute Hepatitis C Virus Superinfection in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. **Gastroenterology**, V. 126, P. 1024-1029, 2004.
- 174 COFFIN, C. S. *et al.* Profound suppression of chronic hepatitis C following superinfection with hepatitis B virus. **Liver Int.**, v. 27, n. 5, p. 722-726, 2007.
- 175 SAGNELLI, E. *et al.* HBV superinfection in HCV chronic carriers: A disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. **Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 1090-1097, 2009.
- 176 MÜCKE, M. M. *et al.* Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 3, n. 3, p. 172-180, 2018.
- 177 JIANG, X. W. *et al.* Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. **World. J. Gastroenterol.**, v. 24, n. 28, p. 3181-3191, 2018.
- 178 CHEN, G. *et al.* Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and metaanalysis. **Hepatology**, v. 66, n. 1, p. 13-26, 2017.
- 179 BERSOFF-MATCHA, S. J. *et al.* Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: A review of cases reported to the U.S. Food and drug administration adverse event reporting system. **Ann. Intern. Med.**, v. 166, n. 11, p. 792-798, 2017.



- 180 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view. Acesso em: 22 ago. 2023.
- 181 OUSEPH, R. *et al.* Review of the use of hepatitis B core antibody-positive kidney donors. **Transplant. Rev.**, v. 24, n. 4, p. 167-171, 2010.
- 182 NOUREDDIN, M.; GISH, R. Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery. **Curr. Gastroenterol. Rep.**, v. 16, p. 365, 2014.
- 183 FARCI, P.; NIRO, G. A. Clinical Features of Hepatitis D. **Semin. Liver Dis.**, v. 32, p. 228-236, 2012.
- 184 YURDAYDIN, C. *et al.* Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. **J. Viral Hepat.**, v. 17, n. 11, p. 749-756, 2010.
- 185 BOTELHO-SOUZA, L. F. *et al.* Hepatitis delta: virological and clinical aspects. **Virology Journal**, v. 14, p. 177, 2017.
- 186 RIZZETTO, M. The adventure of delta. **Liver Int.**, v. 36, p. 135-140, 2016. Suppl. 1.
- 187 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis D**. [homepage]. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>. Acesso em: 22 ago. 2023.
- 188 FATTOVICH, G. *et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. **Gut**, v. 46, p. 420-426, 2000.
- 189 MENTHA, N. *et al.* A review on hepatitis D: From virology to new therapies. **J. Adv. Res.**, v. 17, p. 3-15, 2019.
- 190 ROMEO, R. *et al.* A 28- Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 136, p. 1629-1638, 2009.
- 191 NEGRO, F. *et al.* Chronic HDV (hepatites delta virus) hepatitis. **J. Hepatol.**, v. 6, n. 1, p. 8-14, 1988.
- 192 GOMES-GOUVÊ, M. S. *et al.* Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. **J. Gen. Virol.**, v. 90, p. 2638-2643, 2009. Pt 11.
- 193 SCARPONI, C. F. *et al.* Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, na area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 114, p. 1-7, 2019.
- 194 BOTELHO-SOUZA, L. F. *et al.* Characterization of the Genotypic Profile of Hepatitis Delta Virus: Isolation of HDV Genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. **Intervirol**, v. 58, n. 3, p. 166-171, 2015.

- 195 SANTOS, M. D. C. *et al.* The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. **Virus Research**, v. 224, p. 6–11, 2016.
- 196 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Division of Viral Hepatitis. **Hepatitis D**. [homepage]. Atlanta: CDC, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hdv/index.htm>. Acesso em: 22 ago. 2023.
- 197 SCHAPER, M. *et al.* Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. **J. Hepatol.**, v. 52, n. 5, p. 658–664, 2010.
- 198 LUTTERKORT, G. L. *et al.* Noninvasive fibrosis score for hepatitis delta. **Liver Int.**, v. 37, n. 2, p. 196–204, 2017.
- 199 MARIA, L. *et al.* Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 46, p. 82–88, 2016.
- 200 SORIANO, V. *et al.* Efficacy of prolonged tenofovir therapy on Hepatitis delta in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 28, n. 16, p. 2389–2394, 2014.
- 201 HEIDRICH, B.; MANN, M. P.; WEDEMEYER, H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. **Curr. Infect. Dis. Rep.**, v. 15, n. 1, p. 31–38, 2013.
- 202 KESKIN, O. *et al.* Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 13, n. 13, p. 2342–2349, 2015.
- 203 Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. **Semin. Liver Dis.**, v. 32, n. 3, p. 245–255, 2012.
- 204 ABBAS, Z. *et al.* Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: A real-world experience. **Antivir. Ther.**, v. 19, n. 5, p. 463–468, 2014.
- 205 HEIDRICH, B. *et al.* Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. **Hepatology**, v. 60, n. 1, p. 87–97, 2014.
- 206 WRANKE, A. *et al.* Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. **Hepatology**, v. 65, n. 2, p. 414–425, 2017.
- 207 JORGENSON, M. R.; HAGER, D.; VANDERLOO, J. **Hepatitis B Prophylaxis for Non-Thoracic Solid Organ Transplant – Adult – Inpatient Clinical Practice Guideline**. [S. l.]: University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority, 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

ESCOPO E FINALIDADE DO PROTOCOLO

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite B e Coinfecções, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão). Tem como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor das presentes diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob a coordenação do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Dathi/SVSA/MS). O painel incluiu médicos infectologistas, hepatologistas, especialistas em transplante hepático, pediatria e transplante hepático infantil, hepatite Delta, medicina da família e comunidade e imunização.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, enviado ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e Hepatites Virais do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (CGAHV/Dathi/SVSA/MS).

Os participantes das reuniões de elaboração e atuantes na organização da atualização do PCDT estão descritos no Quadro A.

Quadro A. Participantes de reuniões e/ou atuantes na organização da atualização do PCDT de Hepatite B e Coinfecções

Participantes/Atuantes	
Adalgisa de Souza Paiva ¹	Juan Miguel Villalobos Salcedo ¹
Alice Tung Wan Song ¹	Karen Cristine Tonini ²
Aline Almeida da Silva ²	Kycia Maria Rodrigues do Ó ¹⁴
Ana Cristina Garcia Ferreira ^{12,3}	Leticia Cancelli Nabuco ¹
Ana Catharina de Seixas Santos Nastro ¹	Lino Neves da Silveira ²
Ana Mônica de Mello ²	Loraine Melissa Dal-Ri ²
Ana Paula Maciel Gurski ²	Lucimeire Neris Sevilha da Silva Campos ²
Antônio Alci Barone ¹	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa ¹
Bruno Pinheiro dos Santos ²	Maria Clara Gianna Garcia Ribeiro ³
Carlos Alberto de Albuquerque Almeida Júnior ²	Maria Fernanda Badue Pereira ¹
Carlos Eduardo Brandão Mello ¹	Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz ¹
Carlos Norberto Varaldo ⁴	Mário Guimarães Pessoa ¹
Cirley Maria de Oliveira Lobato ¹	Mário Peribanez Gonzalez ¹
Cristiane Pereira de Barros ²	Mário Reis Álvares da Silva ¹
Cristiane Valle Tovo ¹	Marcelo Simão Ferreira ¹
Dráurio Barreira Cravo Neto ³	Mayra Santos Mourão Gonçalves ⁵
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto ¹	Patrícia Lofego Goncalves ¹
Edson Abdala ¹	Paula Pezzuto ²
Elton Carlos de Almeida ²	Paulo Roberto Abrão Ferreira ¹²
Fernanda Fernandes Souza ¹	Raquel Stucchi ¹
Fernanda Gonçalves Ferreira Salvador ²	Raymundo Paraná Ferreira Filho ¹
Francisco José Dutra Souto ¹	Ronaldo Campos Hallal ³
Gilda Porta ¹	Simone Monzani Vivaldini ²
Gerson Fernando Mendes Pereira ³	Suzane Kioko Ono ¹
Gláucio Mosimann Júnior ¹²	Tania Queiroz Reuter ¹
Irene Kazue Miura ¹	Themis Reverbel da Silveira ¹
Jeová Pessin Fragoso ⁴	Tiago Dahrug Barros ¹²
José David Urbabz Brito ¹	Thor Oliveira Dantas ¹
José Boullosa Alonso Neto ²	Vencelau Jackson da Conceição Pantoja ⁵
José Nilton Neris Gomes ²	

¹Especialista; ²Áreas Técnicas do Ministério da Saúde; ³Gestor; ⁴Sociedade Civil; ⁵Conselho Federal de Enfermagem (Cofen).

AVALIAÇÃO DA SUBCOMISSÃO TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A proposta de atualização do PCDT de Hepatite B e Coinfecções foi apresentada na 104ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 22 de novembro de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (Sctie); da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (Saes); da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (Saps); e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).



CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública n.º 94/2022, referente ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções, realizou-se entre os dias 14/12/2022 e 02/01/2023. Foram recebidas três contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/cp_conitec_094_2022_protocolo_clinico_e.pdf.

BUSCA DA EVIDÊNCIA E RECOMENDAÇÕES

Para a atualização das recomendações do PCDT de Hepatite B e Coinfecções, foram realizadas buscas sistematizadas por diretrizes clínicas, revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados sobre o tema, conforme as especificidades das seções. A partir de uma análise prévia das evidências, realizou-se a comparação destas com as atuais recomendações do PCDT vigente no SUS e foram elencados os pontos de divergência, as tecnologias mais recentes aplicáveis ao contexto da hepatite B, as estratégias atuais de enfrentamento a essa doença e as condutas em relação ao monitoramento clínico e profilaxias.

Com isso, foi possível destacar os principais pontos para a atualização do PCDT e elaborar a primeira proposta de escopo para motivar a discussão com o painel de especialistas. A primeira reunião do painel de especialistas ocorreu em novembro de 2019, de maneira híbrida, com participações presenciais e *on-line*. Previamente, os especialistas receberam a proposta inicial do escopo de atualização, elaborada pela CGAHV/Dathi/SVSA/MS, que elencava os pontos-chave para a atualização do PCDT. Complementarmente, durante o processo, foi aplicada uma adaptação do método Delphi para obter o consenso dos especialistas sobre recomendações específicas que apresentavam diferenças de parâmetros na literatura. Foi realizada uma série de painéis de discussão com cada grupo de especialistas para tratar dos temas específicos do PCDT. A proposta final foi discutida em um painel ampliado, com a participação dos especialistas de todas as áreas citadas anteriormente. As discussões que permearam as reuniões para a atualização do PCDT contemplaram todas as etapas da linha de cuidado e suas especificidades, considerando a complexidade da infecção pelo HBV e as particularidades das populações mais vulneráveis.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. [Clique aqui](#) e responda à pesquisa.



DISQUE
SAÚDE **136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsm.s.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal