

Hepatite B

Setembro de 2008



Equipe de revisão

J. Heathcote (Presidente, Canadá),
Z. Abbas (Paquistão), A. Alberti (Itália), Y. Benhamou (França),
C. Chen (Taiwan), A. Elewaut (Bélgica), P. Ferenci (Áustria),
C. Hui (Hong Kong), V. Isakov (Rússia), H. Janssen (Holanda),
G. Lau (Hong Kong), S. Lim (Singapura), T. Okanoué (Japão),
S. Ono-Nita (Brasil), T. Pirasivuth (Tailândia), M. Rizzetto (Itália),
I. Sollano (Filipinas), W. Spearman (África do Sul),
M. Yuen (Hong Kong), J. Krabshuis (França)

Conteúdo

- 1 Introdução
- 2 Epidemiologia e transmissão da hepatite B
- 3 Patogênese e história natural
- 4 Diagnóstico laboratorial da hepatite B
- 5 Monitoramento a longo prazo e triagem da hepatite B crônica
- 6 Tratamento da hepatite B crônica
- 7 Vacina contra hepatite B
- 8 Buscas automáticas, guias, leituras adicionais e websites
- 9 Consultas e opiniões

1 Introdução

A hepatite B é uma doença provocada pelo vírus da hepatite B (VHB). O vírus, endêmico em todo o mundo, está presente em todos os líquidos corporais dos indivíduos portadores de uma infecção aguda ou crônica. Quando a transmissão é vertical (de mãe para filho) ou horizontal (entre crianças pequenas brincando) a infecção torna-se crônica. Pelo contrário, quando a transmissão ocorre em adolescentes/adultos—normalmente através do contato sexual, agulhas contaminadas (“objetos cortantes”) e, menos frequentemente, por transfusão de produtos sanguíneos—a infecção habitualmente se resolve, a não ser que o indivíduo tenha alterações em seu sistema imune (por exemplo, infecção pelo vírus de imunodeficiência humana). A educação sobre como evitar os comportamentos arriscados pode desempenhar um papel importante na prevenção.

Os profissionais da saúde são um grupo de risco por causa dos acidentes ocasionados por picada de agulha, e portanto todos devem ser vacinados antes de iniciar o trabalho.

Os indivíduos cronicamente infectados pelo VHB têm maior risco de desenvolver cirrose podendo evoluir para descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Embora a maioria dos pacientes com infecção pelo VHB não apresentem complicações hepáticas, existe a possibilidade de evoluir para uma doença grave no curso de sua vida, sendo mais provável que isso aconteça nos homens.

Cada indivíduo com infecção crônica pelo VHB constitui uma oportunidade para evitar outros casos. É importante levar o tempo necessário para educar os pacientes e explicar os riscos que a infecção apresenta para si mesmo e para outros.

A vacina contra hepatite B é altamente eficaz, sendo desejável fazer a vacinação universal na infância precoce. A vacinação deve ser oferecida, pelo menos, a todos os indivíduos em risco. A triagem do vírus da hepatite B no pré-natal de todas as gestantes é indicada para prevenir outra geração de portadores de infecção crônica.

As guias devem levar em conta os recursos disponíveis. Esta guia apresenta, portanto, seis cascatas fornecendo opções alternativas que levem em conta esses recursos para a prevenção e tratamento da hepatite B.

2 Epidemiologia e transmissão da hepatite B

Dois bilhões de pessoas no mundo têm evidência sorológica de infecção passada ou presente pelo VHB, e 350 milhões sofrem de infecção crônica e correm o risco de desenvolver hepatopatia relacionada ao VHB. Entre 15 e 40% dos pacientes com infecção crônica vão desenvolver cirrose podendo evoluir para insuficiência hepática e/ou CHC. A infecção pelo VHB é responsável de 500.000–1.200.000 mortes por ano.

A prevalência do VHB varia marcadamente entre as diferentes regiões do mundo (Fig. 1). Normalmente, a literatura estabelece uma distinção entre as áreas de endemicidade alta, média, e baixa; recentemente foi adicionado o conceito de “endemicidade muito baixa”. A prevalência da infecção crônica varia desde mais de 10% da população no Sudeste Asiático, China, Bacia Amazônica e África

Subsaariana, a menos de 1% na Europa Ocidental e América do Norte. Em termos gerais, cerca de 45% da população mundial vive em áreas altamente endêmicas. Os processos de globalização permitem que as pessoas com hepatite B que migram para áreas onde a taxa de infecção crônica pelo VHB é baixa passem despercebidos facilmente.

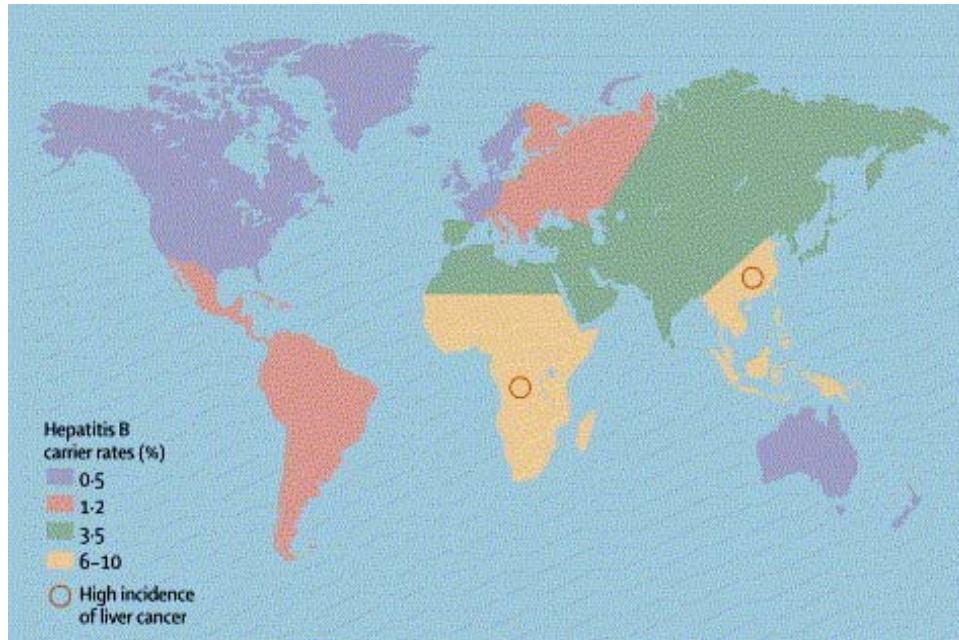


Fig. 1 Taxas de portadores de hepatite B nas diferentes regiões do mundo (gentileza de Dawson AJ, Lancet Inf Dis 2005;5;120–5).

As grandes variações na prevalência da infecção crônica pelo VHB estão, em grande parte, relacionadas com as diferenças de idade no momento da infecção. A probabilidade de a infecção aguda tornar-se crônica é de 70–90% para a infecção perinatal (vertical) e 20–50% para as infecções (horizontais) adquiridas na infância precoce (antes dos 5 anos). A probabilidade de desenvolver VHB crônica varia de 1% a 3% nas infecções pelo VHB adquiridas na idade adulta (a menos que o indivíduo seja imunossuprimido). Existem sete genótipos de vírus da hepatite B e essa classificação tem sua distribuição geográfica determinada (Tabela 1).

Tabela 1 Infecção causada pelo vírus da hepatite B por genótipo

Genótipo	Áreas geográficas	Modo principal de transmissão	Infecção crônica (%)	Mediana de idade da conversão HB _e
A	Europa Ocidental América do Norte África do Sul	Sexual, uso de drogas intravenosas	< 1	20
B	Extremo Oriente Sudeste Asiático	Vertical	1–12	40

Genótipo	Áreas geográficas	Modo principal de transmissão	Infecção crônica (%)	Mediana de idade da conversão HB _e
C	Extremo Oriente Sudeste Asiático	Vertical	1–10	30
D	Índia Oriente Médio Europa Meridional	Vertical/"objetos cortantes" sexual, nosocomial	< 1–5	20
E	África	Horizontal, nosocomial	3–25	< 10
F	América do Sul Polinésia	Sexual, vertical?	1	?

Adaptado de Allain JP. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *J Clin Virol* 2006;36 Suppl 1:S12–7.

Um número crescente de pacientes cronicamente infectados estão desenvolvendo variantes do VHB (causadas por mutações no gene core – ou nucleocapsídeo) que não expressam, ou expressam muito pouco, o antígeno da hepatite B (HB_eAg); esta hepatite B HB_eAg-negativa pode requerer um tratamento mais prolongado para reduzir a probabilidade de progressão da hepatopatia, apresentando recidivas quando o paciente não recebe tratamento. Faz-se uma distinção entre mutação pré-core e mutação do promotor do gene core. A prevalência das mutações pré-core é mais alta nos países mediterrâneos e predomina no genótipo D, enquanto as mutações do promotor do core são encontradas geralmente no genótipo C (no Extremo Oriente e Sudeste Asiático). No entanto, as manifestações clínicas são as mesmas.

A combinação de prevalência, via de transmissão, e fatores virais têm implicações para a estratégia de vacinação—vacinação de grupos de alto risco, vacinação de lactentes ou de adolescentes. Os estudos sugerem que a vacinação universal ao nascimento resulta conveniente nos países com uma prevalência alta e moderada, ao passo que na Europa e América do Norte, com muito baixas incidências, foi implementada a vacinação rotineira do lactente ou a vacinação dos recém-nascidos de mães com sorologia positiva para o antígeno de superfície da hepatite B (HB_sAg). Em alguns países é recomendada a vacinação rotineira dos adolescentes aos 10 anos de idade e a atualização da vacinação dos adultos em risco (é difícil identificar e/ou alcançar as pessoas que estão “em risco”), mas esta estratégia tem pouco efeito sobre a taxa de infecção crônica.

3 Patogênese e história natural

Patogênese

A lesão hepática relacionada ao VHB é causada principalmente por mecanismos imunes, mediados pela lise dos hepatócitos infectados pelos linfócitos T citotóxicos. Recentemente foram identificados os mecanismos patogênicos responsáveis da hepatopatia necro-inflamatória crônica e aguda relacionada ao VHB e dos fatores virais e/ou do hospedeiro determinantes da gravidade da doença. A resposta imune do hospedeiro aos antígenos associados ao VHB é importante para determinar a evolução da infecção aguda pelo VHB. A intensidade da resposta imune do hospedeiro é crucial para eliminar o vírus, mas isto causa simultaneamente dano hepático (isto é, uma forma de “hepatite” manifestada por uma elevação das transaminases que ocorre antes do desaparecimento do vírus). Os sujeitos que contraem a infecção crônica são incapazes de sustentar uma resposta imune contra o VHB e sofrem assim episódios intermitentes de destruição hepatocítica (hepatite).

A maioria dos estudos da infecção aguda pelo VHB somente são iniciados uma vez aparecidos os sintomas, de modo que os primeiros eventos críticos que se seguem à infecção pelo VHB passam despercebidos. Um estudo seriado fez um perfil das alterações genômicas durante a entrada do vírus, sua disseminação e sua eliminação e mostrou que na primeira fase da infecção o VHB não induz nenhum gene regulado pelo interferon. Além disso, nenhum gene é ativado nem inibido na fase de latência da infecção ou durante a fase da disseminação viral (*up-regulate* ou *down-regulate*). Isto sugere que VHB não pode induzir uma resposta imune inata intrahepática. Portanto, VHB pode ser um vírus “oculto” no início da infecção.

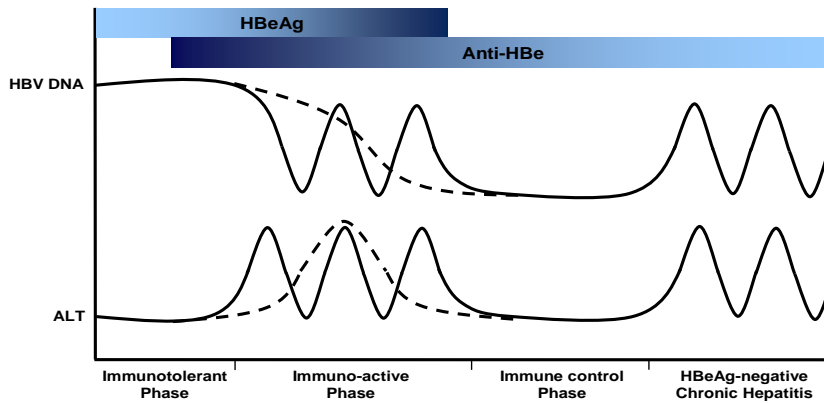
Quando um recém-nascido é infectado durante o parto se a mãe tem sorologia positiva para HB_eAg, a tolerância imunológica é induzida à medida que o feto tolera o antígeno e uma proteína viral solúvel que atravessa a placenta *in utero*. Esta fase de imunotolerância se estende durante anos a décadas. As crianças que nascem de mães com sorologia negativa para HB_eAg, mas apresentando replicação viral persistente, desenvolvem geralmente uma hepatite aguda no período neonatal, que se resolve sozinha. No entanto, a infectividade de muitas mulheres que têm sorologia negativa para HB_eAg é freqüentemente muito baixa, de modo que somente cerca de 20% transmitem hepatite B para a sua descendência.

Em resumo, a evolução da infecção pelo VHB depende em grande parte da interação hospedeiro-vírus, mediada pela resposta da imunidade adquirida. A resposta das células T específicas para os vírus é um dos fatores-chave na patogênese da infecção pelo VHB. Variantes virais podem influenciar o curso e o resultado da doença. Em geral, o efeito dos fatores do hospedeiro na progressão da doença é subestimado. Só muito raramente, o vírus da hepatite B se torna diretamente citopático (quando há imunossupressão profunda).

História natural (Tabela 2)

Tabela 2 Infecção aguda por hepatite B: o risco de cronicidade está relacionado com a idade da primo-infecção

Resultado	Neonatos	Crianças	Adultos
Infecção crônica	90%	30%	1%
Recuperação	10%	70%	99%



Buster, Neth J Med 2006

Fig. 2 Infecção crônica por hepatite B: fases da infecção (de Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? Neth J Med 2006;64:175–85).

A maioria dos casos de hepatite B crônica na fase de reativação são HBeAg negativos, mas uns poucos pacientes podem ser HBeAg positivos (Fig. 2). As taxas de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular, bem como as taxas de mortalidade correspondentes, são apresentadas na Fig. 3

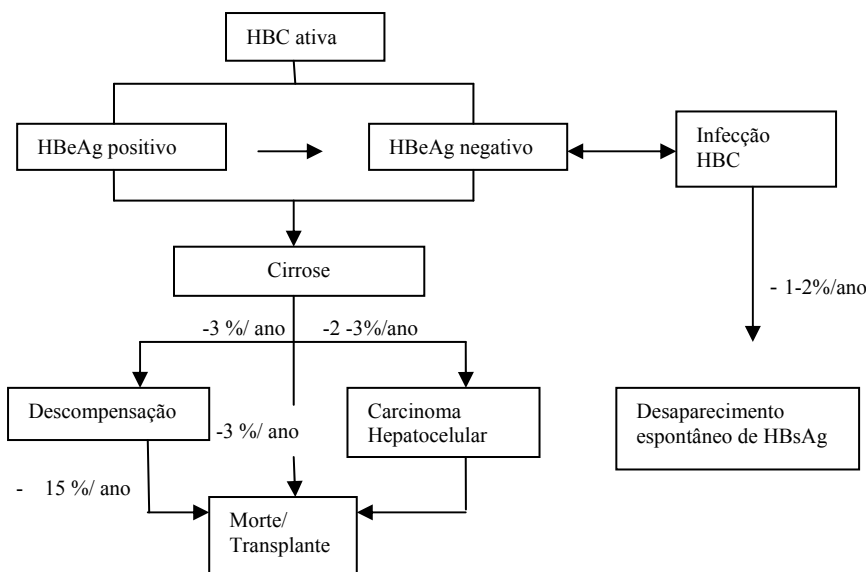


Fig. 3 Progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular, com taxas de mortalidade (adaptado de Franchis et al., EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version), J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3–25).

4 Diagnóstico laboratorial da hepatite B

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da *hepatite B aguda* se baseia na detecção do HB_sAg e anti-HB_c (IgM). Durante a fase inicial da infecção, também são encontrados marcadores de replicação do VHB—HB_eAg e VHB-DNA. A recuperação é acompanhada pelo desaparecimento do VHB-DNA, soroconversão do HB_eAg para anti-HB_e, e posteriormente o desaparecimento do HB_sAg com soroconversão para anti-HB_s com anti-HB_c (IgG). Tudo isso deveria acontecer dentro dos 3 meses do diagnóstico.

Raramente, os pacientes se apresentam durante o período de janela, quando o HB_sAg já se negativou mas o anti-HB_s ainda não é positivo. Nesta situação, que é mais comum nos pacientes com hepatite B fulminante, nos quais o desaparecimento viral tende a ser mais rápido, o IgM anti-HB_c é o único marcador de infecção aguda pelo VHB.

Cascata 1 Diagnóstico laboratorial da hepatite B aguda

Nível 1	HB _s Ag, anti-HB _c (IgM) e anti-HB _s ALT, bilirrubina, e INR
Nível 2	HB _s Ag, anti-HB _s , ALT
Nível 3	HB _s Ag, ALT

ALT, alanina aminotransferase; HB_c, hepatite B core (antígeno); HB_sAg, antígeno de superfície da hepatite B; IgM, imunoglobulina M; INR, razão normalizada internacional.

O diagnóstico diferencial da hepatite aguda HB_sAg-positiva inclui exacerbações da hepatite B crônica, que podem ocorrer em qualquer momento em qualquer indivíduo infectado cronicamente (nesse momento, pode haver uma nova reversão para anti-HB_c IgM). A hepatite aguda pode ocorrer após a cessação da terapia imunossupressora ou por super-infecção de uma pessoa com infecção crônica da hepatite B, seja pelo vírus da hepatite C e/ou D. A hepatite aguda superposta devida aos medicamentos e outras toxinas aplicadas a uma pessoa com hepatite B crônica “silenciosa” também pode apresentar-se como uma hepatite aguda. O fator precipitante algumas vezes não é identificado.

Infecção passada pelo VHB. A infecção prévia pelo VHB caracteriza-se pela presença do anti-HB_s e IgG anti-HB_c (anti-HB_s pode tornar-se indetectável depois de muitos anos). A imunidade contra a infecção pelo VHB depois da vacinação caracteriza-se pela presença só de anti-HB_s.

Infecção crônica pelo VHB. O diagnóstico da infecção crônica pelo VHB é definido como a persistência do HB_sAg por mais de 6 meses. É preciso estabelecer se o indivíduo está na fase HB_eAg-positiva ou HB_eAg-negativa da infecção (Tabela 3). Estudos adicionais buscando marcadores de replicação do VHB—a saber, HB_eAg e dosagens seriadas do VHB-DNA sérico, além da alanina aminotransferase (ALT), devem ser feitos. Isto ajudará a determinar se o paciente deve ser considerado para tratamento do VHB. Todos os pacientes - HB_eAg-positivos e HB_eAg-negativos – embora apresentem níveis séricos normais de ALT (mulheres < 20 UI/L e homens < 30 UI/L) e/ou VHB-DNA indetectável, devem ser controlados por toda a vida, pois a condição pode mudar com o tempo, embora permaneçam assintomáticos. Entre os indivíduos com infecção crônica pelo HB_sAg, aqueles com concentrações séricas de ALT elevadas devem ser seguidos mais de perto, preferencialmente com dosagens seriadas do VHB-DNA. É importante conhecer os limites de detecção do método utilizado para medir o VHB-DNA, já que os valores persistentemente $\geq 10^3$ UI/mL vão levar a considerar a terapia antiviral. A decisão de iniciar a terapia depende de múltiplos fatores (isto é, não somente o nível de VHB-DNA e/ou ALT). Se a doença hepática parece estar progredindo (segundo a biópsia hepática ou marcadores não invasivos de inflamação e fibrose), o tratamento deve ser considerado. Também devem ser realizados estudos adicionais em busca de hepatite C e hepatite D para descartar super-infecção com outros vírus da hepatite, particularmente em pacientes com ALT elevada mas VHB-DNA não detectável.

Tabela 3 Diferenciação da infecção crônica pela hepatite B

HB _s Ag (≥ 6 meses)	ALT (faixa normal < 20 UI/L em mulheres, < 30 UI/L em homens)	HB _e Ag	Anti-HB _e	VHB-DNA LID < 6–12 UI/mL
HB _e Ag-positivo, Fase de imunotolerância	Normal	Positivo	Negativo	> 10 ⁸ c/mL > 10 ⁷ UI/mL
HB _e Ag-positivo Hepatite B crônica	Aumentado	Positivo	Negativo	> 10 ⁵ c/mL > 10 ⁴ UI/mL
Hepatite B crônica, fase de controle imune	Normal	Negativo	Positivo	< 10 ⁴ c/mL < 10 ³ UI/mL
Anti-HB _e -positivo hepatite B crônica	Aumentado (sustentado ou intermitente)	Negativo	Positivo	> 10 ⁴ c/mL > 10 ³ UI/mL
Hepatite D	Aumentado	+/-	+/-	Negativo/baixo
Co-infecção com hepatite C	Aumentado	+/-	+/-	Negativo/baixo (positivo para ARN do VHC)

ALT, alanina aminotransferase; c/mL, cópias por mililitro; HB_e, HB_eAg, antígeno e da hepatite ; HB_sAg, antígeno de superfície da hepatite B; LID, limite inferior de detecção.

Declaração: 1 UI/mL \approx 5 cópias/mL. No entanto, o erro no teste de carga viral \approx 3 vezes, ou 0.51 g. Para simplificar, para fins destas guias, consideramos 1 UI/mL \approx 10 cópias/mL.

VHB oculto e reativação do VHB

A infecção oculta pelo VHB pode ser definida como a persistência do VHB-DNA no tecido hepático (e em alguns casos no sangue) de indivíduos nos quais o antígeno de superfície da hepatite B (HB_sAg) não é detectável no sangue, com ou sem anti-HB_c.

A infecção VHB oculta é prevalente a nível mundial, mas sua frequência está relacionada com a prevalência da infecção visível do VHB em uma área geográfica específica. VHB é transmitido através de transfusões de sangue e transplante de órgãos.

- Produtos derivados do sangue devem ser testados, descartando a presença de HB_sAg, anti-HB_c e, em condições ideais, do VHB-DNA.
- Os órgãos de doadores com anti-HB_c e/ou anti-HB_s deveriam ser destinados preferencialmente aos receptores com testes positivos para anti-HB_s ou HB_sAg.

A infecção VHB oculta talvez seja um fator de risco adicional para CHC entre os pacientes anti-VHC positivos. Também pode estar relacionada à progressão da doença hepática crônica devido a outras causas que o VHB.

Reativação do VHB. A reativação da infecção crônica pelo VHB ocorre frequentemente por ação da quimioterapia oncológica e outros tratamentos imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, imunoterapia direcionada) e pode levar à hepatite subclínica, icterícia, inclusive fatal - aguda ou crônica agudizada.

O tratamento preventivo com análogos de nucleosídeo/nucleotídeo é recomendado nos pacientes HB_sAg-positivos que vão receber medicamentos anticancerosos ou imunossupressores.

A infecção VHB oculta pode ser reativada durante a quimioterapia oncológica e tratamento imunossupressor prolongados, tornando-se uma infecção crônica visível pelo VHB. Não é necessário fazer o tratamento prévio, mas estes pacientes devem ser controlados vigiando seu ALT e HB_sAg durante a terapia imunossupressora. Em resumo:

- Na atualidade, os benefícios do tratamento preventivo da reativação oculta do VHB parecem não estar muito claros.
- Antes de começar a quimioterapia ou tratamento imunossupressor ou imunomodulador, deve fazer-se uma triagem para HB_sAg e anti-HB_c.
- No caso de pacientes com evidência de infecção pelo VHB, confirmado por anti-HB_c positivo com ou sem anti-HB_s, é recomendado fazer uma avaliação geral regular buscando marcadores associados ao VHB, durante e depois da quimioterapia e do tratamento imunossupressor.

Os pacientes recebendo quimioterapia ou imunossupressão devem seguir as guias da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) e as guias da Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado (APASL) (Fig. 4).

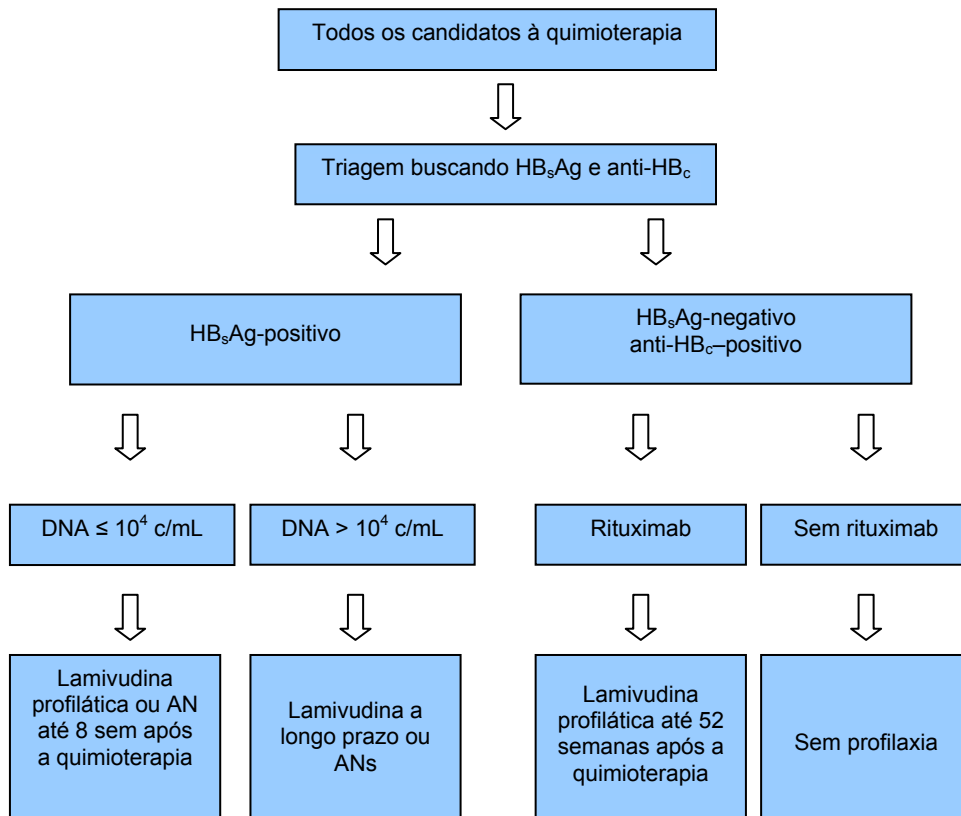


Fig. 4 Algoritmo da Associação Asia-Pacífico para o Estudo do Fígado em todos os candidatos à quimioterapia; c/mL, cópias/mL; AN, análogo de nucleotídeos.

5 Monitoramento a longo prazo e triagem da hepatite B crônica

Monitoramento após interrupção do tratamento (Tabela 4)

Avaliação inicial dos pacientes com infecção VHB crônica. Os indivíduos com infecção VHB crônica recém detectada devem entender que é necessária um monitoramento a longo prazo para descartar o aparecimento de hepatite crônica, cirrose, e CHC através de uma série de exames clínicos e provas de laboratório – ainda que seja assintomático. É importante verificar o estágio da hepatite B crônica (HBC) e decidir a frequência necessária para fazer os exames de controle. O exame inicial deve incluir:

- Anamnese e exame físico, especialmente exame da pele e do abdômen.
- Marcadores da infecção pelo VHB, incluindo HB_eAg/anti-HB_e e VHB-DNA para classificar a fase da infecção VHB crônica, bem como o genótipo do VHB se está contemplado fazer uma terapia antiviral com interferon.
- Exame completo da função hepática (ALT/AST para identificar inflamação ativa, e bilirrubina, tempo de protrombina, e albumina para avaliar a função sintética do fígado e determinar se existe insuficiência hepática).

- Hemograma completo, especialmente contagem de plaquetas como marcador substituto da hipertensão portal.
- Ecografia abdominal como triagem basal do CHC.
- Outros marcadores da infecção viral, incluindo VHC e VHD, particularmente se a ALT está elevada, mas o VHB-DNA está baixo ou indetectável.
- Antes de iniciar a terapia antiviral oral, todos os pacientes devem fazer o teste do vírus da imunodeficiência humana (VIH)
- Biópsia hepática caso seja necessária.

Tabela 4 Fatores de risco associados com a progressão da hepatite B crônica

Sexo masculino
Idade avançada
Hepatite com soropositividade HBeAg persistente
Elevação persistente do VHB-DNA em soro
Elevação persistente da ALT sérica
Co-infecção pelo VIH
Genótipos C e D do VHB
Co-infecção com VHC e VHD
Tabagismo
Excesso de ingestão alcoólica
História familiar de CHC
Polimorfismos genéticos do hospedeiro
Exposição às aflatoxinas

ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno e da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; CHC, carcinoma hepatocelular; VHC, vírus da hepatite C; VHD, vírus da hepatite D; VIH, vírus de imunodeficiência humana.

Monitoramento a longo prazo dos pacientes HBC. O objetivo do controle da HBC é avaliar a progressão da hepatopatia e esclarecer a indicação do tratamento. A avaliação da resposta ao tratamento, frequência dos controles e tipo de exames de laboratório a realizar vão depender da fase da HBC, severidade da doença e protocolo de tratamento.

Triagem do CHC

O objetivo é detectar tumores menores que 3 cm de diâmetro, e preferencialmente menores que 2 cm, para oferecer um tratamento potencialmente curativo. A triagem do CHC é recomendada para todos os pacientes cirróticos, pois correm maior risco de desenvolver CHC. No entanto, na África e no Sudeste Asiático, onde a infecção VHB é adquirida cedo na vida, o CHC pode aparecer em fígado não-cirrótico.

AASLD recomenda vigilância do CHC usando ecografia nos seguintes tipos de pacientes com hepatite B crônica:

- Homens asiáticos maiores de 40 anos e mulheres asiáticas maiores de 50 anos
- Todos os pacientes com cirrose, independentemente da idade

- Pacientes com história familiar de CHC; de qualquer idade
- Africanos maiores de 20 anos
- Qualquer indivíduo com co-infecção com VHB/VIH

Para os portadores de hepatite B não incluídos nesta lista, o risco de desenvolver CHC varia dependendo da severidade da hepatopatia subjacente e da atividade inflamatória hepática atual e passada. Os que têm altas concentrações de VHB-DNA e apresentam atividade inflamatória hepática contínua (evidenciada por valores elevados da ALT) têm maior risco de CHC.

6 Tratamento da hepatite B crônica

Introdução

Antes de começar qualquer forma de tratamento contra VHB, e preferencialmente no momento da apresentação inicial, o paciente deve ser informado sobre a história natural da infecção crônica da hepatite B, e o fato que a maioria das infecções permanece totalmente assintomática mesmo em sujeitos com doença grave. De modo que é preciso fazer um controle regular por toda a vida - e esta informação deve ser analisada junto com o paciente. A possível transmissão aos parceiros sexuais, o melhor momento para iniciar o tratamento, e a necessidade de cumprir cabalmente com os exames de controle, também devem ser explicadas, esteja o paciente recebendo ou não tratamento. Em mulheres em idade fértil só devem ser usados medicamentos considerados seguros na gravidez, uma vez que foi indicado um nucleosídeo o nucleotídeo não pode ser interrompido subitamente nos sujeitos que permanecem HB_eAg-positivos. O paciente deve entender que a interrupção do tratamento pode precipitar uma insuficiência hepática aguda mesmo na ausência de cirrose.

Padrões ouro e cascatas

Os padrões ouro atuais são apresentados nas Figs. 5 e 6 abaixo. A Tabela 5 oferece uma vista geral dos regimes de tratamento atualmente aprovados para a hepatite B crônica, e a Tabela 6 enumera os tratamentos recomendados. As cascatas que refletem as opções alternativas segundo os recursos disponíveis estão incluídas.

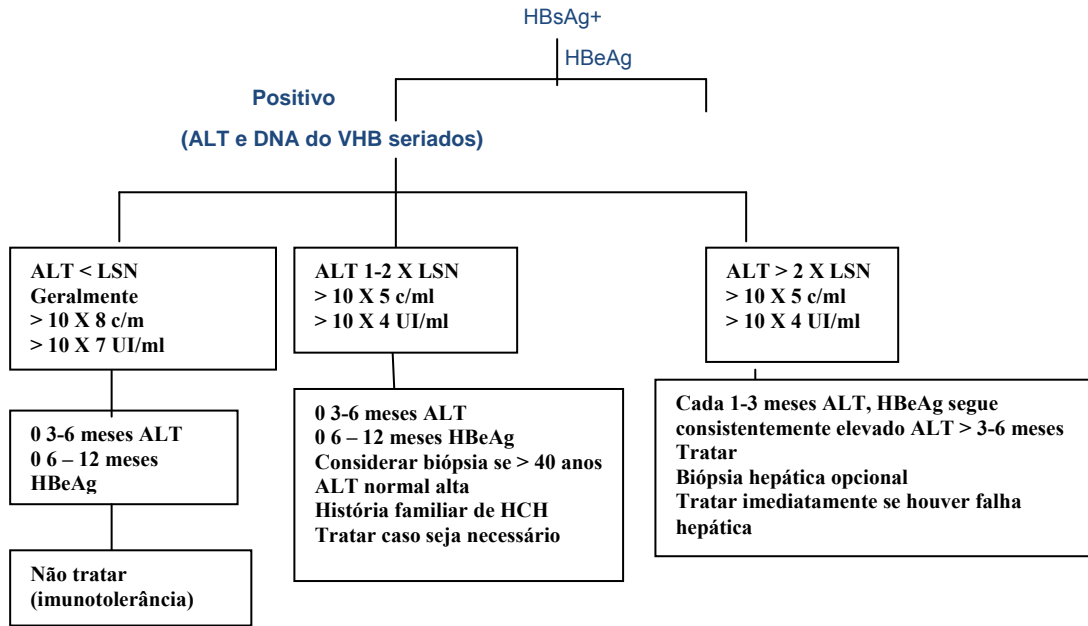


Fig. 5 Manejo da infecção crônica com sorologia positiva para HBeAg. Se indicada, fazer a vigilância do carcinoma hepatocelular (dependendo da idade, sexo, gravidade da doença hepática, e história familiar). (Adaptado de Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.) ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; CHC, carcinoma hepatocelular; LSN, limite superior normal.

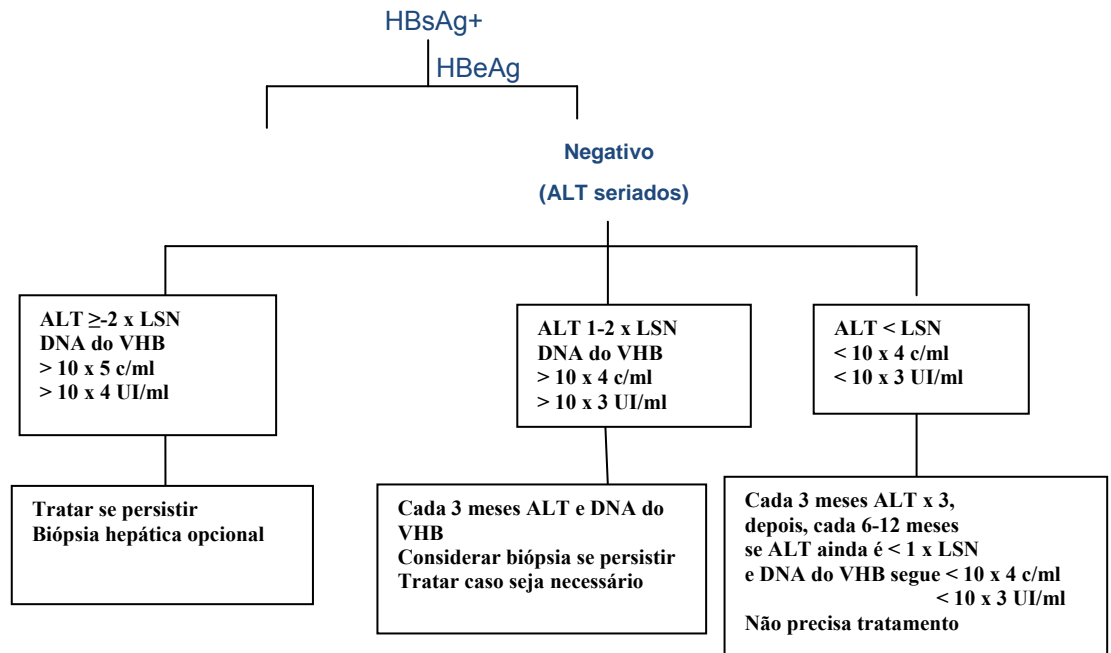


Fig. 6 Manejo da infecção crônica HBeAg-negativa. Se indicada, fazer a vigilância do carcinoma hepatocelular (dependendo de idade, sexo, gravidade da doença hepática, e história familiar). (Adaptado de Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.) ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno da hepatite b e; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; LSN, limite superior normal.

Nota. O limite superior normal para alanina aminotransferase (ALT) é 19 UI/L nas mulheres e 30 UI/L nos homens. O controle do VHB-DNA cada 3 meses em pacientes com ALT uma a

duas vezes o limite superior normal é caro e não é prático quando os recursos econômicos são limitados; ver nas cascatas abaixo as outras soluções possíveis.

Cascata 2a Fase de imunotolerância (sem tratamento)

Nível 1	VHB-DNA e HB _e Ag anual ALT cada 6 meses
Nível 2	HB _e Ag anual ALT cada 6 meses
Nível 3	ALT cada 6 meses

Cascata 2b Controle da fase imunoativa (sem tratamento)

Nível 1	ALT cada 3 meses e DNA do VHB HB _e Ag e hemograma completo cada 6 meses Antes de qualquer tratamento, fazer teste do VIH
Nível 2	ALT cada 3 meses HB _e Ag, DNA do VHB, e hemograma completo cada 6 meses Antes de qualquer tratamento, fazer teste do VIH
Nível 3	ALT cada 3 meses Voltar a controlar HB _e Ag e hemograma completo cada 6 meses Antes de qualquer tratamento, fazer teste do VIH

Cascata 2c Monitoramento da fase imunoativa (sem tratamento)

Nível 1	HB _s Ag e anti-HB _e Ag anual ALT, VHB-DNA e hemograma completo cada 6 meses
Nível 2	ALT, VHB-DNA e hemograma completo cada 6 meses
Nível 3	ALT e hemograma completo cada 6 meses
Nível 4	ALT e hemograma completo anual

Cascata 2d Fase de reativação, HB_eAg-negativo (sem tratamento)

Nível 1	ALT e VHB-DNA cada 3 meses Hemograma completo cada 6 meses Antes do tratamento, fazer teste do VIH
Nível 2	ALT e VHB-DNA cada 6 meses Hemograma completo cada 6 meses Antes do tratamento, fazer teste do VIH
Nível 3	ALT cada 6 meses Hemograma completo cada 6 meses Antes do tratamento, fazer teste do VIH

ALT, alanina aminotransferase; HC, hemograma completo; HB_eAg, antígeno e da hepatite B; HB_sAg, antígeno de superfície da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; VIH, vírus de imunodeficiência humana.

Tabela 5 Comparação dos tratamentos aprovados para a hepatite B crônica

	IFN ou PEGinterferon alfa	Lamivudina (LAM)	Adefovir (ADF)	Entecavir (ETV)	Telbivudina (LdT)	Tenofovir (TDF)
HB _e Ag+, ALT normal	Sem tratamento	Sem tratamento	Sem tratamento	Sem tratamento	Sem tratamento	Sem tratamento
Hepatite crônica HB _e Ag-positivo	Indicado	Indicado *	Indicado	Indicado	Indicado *	Indicado
Hepatite crônica HB _e Ag-negativo	Indicado	Indicado *	Indicado	Indicado	Indicado *	Indicado
<i>Duração do tratamento</i>						
Hepatite crônica HB _e Ag-positiva	4–12 meses †	Até HB _e Ab positivo ‡	Até HB _e Ab positivo ‡	Até HB _e Ab positivo ‡	Até HB _e Ab positivo ‡	Até HB _e Ab positivo ‡
Hepatite crônica HB _e Ag-negativa	1–2 anos	Não se sabe; ? até perda do HB _s Ag	Não se sabe; ? até perda do HB _s Ag	Não se sabe; ? até perda do HB _s Ag	Não se sabe; ? até perda do HB _s Ag	Não se sabe; ? até perda do HB _s Ag
Via	Subcutânea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Efeitos colaterais	Muitos	Negligenciável	Possível nefrotoxicidade	Negligenciável	Negligenciável	Negligenciável
Resistência aos medicamentos	Nenhuma	≈ 20%, ano 1 ≈ 70%, ano 5	Nenhuma, ano 1 29%, ano 5	< 1% a 1 ano ? 30% se o LAM-R	2–5% no ano 1; 8–22% ano 2; nunca dar para LAM-R	Nenhum a 1
Custo	Inicialmente alto (mas duração finita)	Mais baixo	Intermédio alto em particular porque é necessário tratamento a longo prazo	Muito alto, em particular porque é necessário tratamento a longo prazo	Intermédio alto em particular porque é necessário tratamento a longo prazo	Intermédio alto em particular porque é necessário tratamento a longo prazo

ALT, alanina aminotransferase; HB_eAb, anticorpo HB_e; HB_eAg, antígeno e da hepatite B; HB_sAg, antígeno de superfície da hepatite B; IFN, interferon; LAM-R, resistência a lamivudina/resistência.

* Existe uma alta taxa de resistência, particularmente nos pacientes com uma carga viral basal $\geq 10^4$ UI/mL, $\geq 10^5$ c/mL.

† PEGinterferon aprovado para 12 meses.

‡ Tratamento enquanto o paciente permanecer HB_eAg-positivo e durante pelo menos 6 meses após a soroconversão anti-HBe.

Tabela 6 Recomendações sobre quando tratar a hepatite B crônica

	VHB-DNA (PCR)	ALT	Estratégia de tratamento
HB _e Ag-positivo	≥ 10 ⁴ UI/mL ≥ 10 ⁵ c/mL	≤ 2 × LSN	Baixa eficácia com os tratamentos atuais —Observar; considerar tratamento quando ALT se tornar mais elevada —Considerar biópsia em pessoas > 40 anos, com ALT persistentemente elevada normal a 2 × LSN, ou história familiar de CHC —Tratamento se VHB-DNA ≥ 10 ⁴ ul/mL, ≥ 10 ⁵ c/mL e a biópsia mostra inflamação moderada/severa ou fibrose importante
	≥ 10 ⁴ UI/mL ≥ 10 ⁵ c/mL	> 2 × LSN	—Observar durante 3–6 meses e tratar se não houver perda espontânea de HB _e Ag. Considerar biópsia hepática antes do tratamento se não houver insuficiência hepática —Tratamento imediato da icterícia ou da descompensação clínica —IFN-α/PEG-IFN-α, LAM, ADV, ETC, LdT, ou TDF podem ser utilizados como terapia inicial (<i>não</i> usar IFN na doença descompensada) —LAM e LdT não são preferidos devido à taxa elevada de resistência aos medicamentos —Ponto final do tratamento: soroconversão do HB _e Ag a anti-HB _e —Duração do tratamento: <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α: 16–24 semanas; se não há resposta antiviral, interromper; se o VHB-DNA se tornar indetectável, suficiente • PEG-IFN-α: 24–48 semanas; se não há resposta antiviral, interromper; se VHB-DNA se tornar indetectável, suficiente • LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: mínimo 1 ano, continuar durante pelo menos 6 meses após a soroconversão HB_eAg; <i>não pode</i> ser interrompido a menos que ocorra soroconversão (n.b., TDF não está autorizado para monoinfecção de hepatite B em todo o mundo)
HB _e Ag-negativo	≥ 10 ⁴ UI/mL ≥ 10 ⁵ c/mL	> 2 × LSN	—Ponto final do tratamento não definido —É preferível fazer biópsia hepática antes de iniciar o tratamento para avaliar a gravidade da fibrose Duração do tratamento:* <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α/PEG-IFN-α: 1 ano ou mais • LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: até perda do HB_sAg
HB _e Ag-negativo	≥ 10 ³ UI/mL ≥ 10 ⁴ c/mL	1–2 × LSN	Considerar biópsia hepática e tratar se ela apresentar necro-inflamação moderada/severa
HB _e Ag-negativo	≥ 10 ³ UI/mL ≥ 10 ⁴ c/mL	≤ LSN	Observar; tratar se aparecer elevação da ALT ou do VHB-DNA
	Detectável < 10 ³ UI/mL < 10 ⁴ c/mL	≤ LSN	<i>Cirrose compensada: não tratar se ALT < LSN</i>
HB _e Ag-negativo	< 10 ³ UI/mL < 10 ⁴ c/mL	≤ LSN	<i>Cirrose descompensada: combinar tratamento com centro de transplante. Neste nível de VHB-DNA, qualquer nucleosídeo/nucleotídeo é aceitável (controlar a função renal cuidadosamente)</i>
HB _e Ag-	Não detectável	≤ LSN	<i>Cirrose compensada: observar</i>

VHB-DNA (PCR)	ALT	Estratégia de tratamento
negativo	Não detectável	≤ LSN
<i>Cirrose descompensada: referir para transplante hepático</i>		

ADV adefovir; ALT, alanina aminotransferase; ETV, entecavir; HBeAg, antígeno e da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; VHB, hepatite B; CHC, carcinoma hepatocelular; IFN- α , interferon alfa; LAM, lamivudina LdT, telbivudina; PCR, reação em cadeia da polimerase; PEG-IFN- α , PEGinterferon alfa; TDF, tenofovir (seu uso ainda não está autorizado para mono-infecção de hepatite B); LSN, limite superior normal.

* Nota: atualmente não há nenhuma evidência forte para o uso dos níveis de VHB-DNA no tratamento como uma regra para interromper a terapia de interferon ou PEGinterferon.

Cascata 3a Fase imunoativa: HB_eAg-positivo—controlar o paciente sob tratamento

Nível 1	ALT e VHB-DNA aos 3 e 6 meses Daí em diante cada 6 meses (a menos que haja cirrose; depois VHB-DNA cada 3 meses) HB _e Ag cada 6 meses Hemograma completo e creatinina anualmente
Nível 2	ALT cada 3 meses VHB-DNA aos 3 e 6 meses de começar o tratamento Depois cada 6 meses HB _e Ag anualmente Hemograma completo e creatinina anualmente
Nível 3	ALT cada 3 meses HB _e Ag anualmente Hemograma completo e creatinina anualmente

Cascata 3b Fase de reativação: Hepatite HB_eAg-negativa —monitoramento quando o paciente está sob tratamento

Nível 1	ALT e VHB-DNA aos 3 meses Daí em diante cada 6 meses (a menos que haja cirrose; depois cada 3 meses) HB _s Ag anualmente Hemograma completo e creatinina anualmente
Nível 2	ALT e VHB-DNA aos 3 meses Depois ALT cada 6 meses VHB-DNA anualmente HB _s Ag, Hemograma completo e creatinina anualmente
Nível 3	ALT cada 3 meses HB _s Ag, hemograma completo e creatinina anualmente

ALT, alanina aminotransferase; HB_eAg, antígeno e da hepatite B; HB_sAg, antígeno de superfície da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B.

Hepatite HB_eAg-positivo (Tabelas 7, 8)

Recomendações. Como regra geral, os pacientes HB_eAg-positivos com ALT persistente $\geq 2 \times$ limite superior do normal e com VHB-DNA $\geq 10^4$ UI/mL ou $\geq 10^5$ c/mL devem ser considerados para tratamento.

- O tratamento deve ser iniciado para pacientes cuja biópsia hepática mostre inflamação moderada a severa ou fibrose importante.
- O tratamento deve ser iniciado para aqueles que têm cirrose e aqueles que apresentarem exacerbação aguda da hepatite B.
- Qualquer tratamento aprovado pode ser escolhido, e a decisão sobre a escolha de tratamento deve incluir uma avaliação da eficácia, segurança, e barreira genética (baixa taxa de resistência).
- Os pacientes devem ser controlados regularmente durante o tratamento, em intervalos de 3–6 meses, ou mais freqüentemente se estão recebendo tratamento baseado em interferon para vigiar sua eficácia, segurança, e evidência precoce de resistência (só se estão recebendo análogos de nucleosídeos/nucleotídeos).
- O ideal é monitorar os níveis de ALT, HB_eAg, anti-HB_e, e VHB-DNA, mas isso não é possível nos países onde esses exames não estão disponíveis ou são proibitivamente caros; nesse caso ALT deveria ser suficiente.
- *Breakthrough virológico*: um aumento > 1 logaritmo do VHB-DNA por cima do nadir depois de alcançar uma resposta virológica durante o tratamento contínuo (para análogos de nucleosídeos/nucleotídeos).
- *Breakthrough bioquímico*: um aumento da ALT acima do limite superior do valor normal após a normalização foi alcançado durante o tratamento continuado.
- Os pacientes com resistência devem ser considerados para tratamento de resgate com nucleosídeos/nucleotídeos que não apresentam perfil de resistência cruzada (LAM, LdT, ETV o mesmo perfil).
- Deve-se continuar com os agentes orais até pelo menos 6 meses após o ponto final da soroconversão HB_eAg na hepatite HB_eAg-positiva.
- As terapias baseadas no interferon têm a vantagem de um ciclo fixo de tratamento, melhor do que contar com a ocorrência da soroconversão do HB_eAg, dado que a soroconversão pode acontecer até 6 meses após a suspensão do interferon. A vantagem do interferon é que pode ser interrompido subitamente sem temor de exacerbação (por exemplo, em mulheres em idade fértil, com as quais se deve ser cauteloso com a terapia antiviral oral já que alguns agentes parecem ser mais seguros do que outros).
- É recomendado fazer um controle de perto depois de interromper ou retirar o tratamento oral.
- É aconselhável verificar co-infecção pelo VIH antes do tratamento.

Tabela 7 Respostas às terapias antivirais orais aprovadas pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) em pacientes com hepatite B crônica HB_eAg-positivos virgens de tratamento

	Lamivudina 100 mg/dia 48– 52 semanas	Adefovir dipivoxil 10 mg/dia 48 semanas	Entecavir 0.5 mg/dia 48 semanas	Telbivudina 600 mg/dia 52 semanas	Placebo
Perda do VHB-DNA sérico*	44%	21%	67%	60%	0–16%
Redução do VHB-DNA sérico desde o início	5 logaritmos	4 logaritmos	7 logaritmos	6 logaritmos	0–0.6 logaritmos
Normalização da ALT sérica	41–75%	48%	68%	77%	7–24%
Melhora histológica	49–56%	53%	72%	65%	25%
Perda do HB _e Ag	17–32%	24%	22%	26%	6–11%
Soroconversão do HB _e Ag	16–21%	12%	21%	22%	7%

* as percentagens para lamivudina foram determinadas usando um ensaio de hibridização com cadeia ramificada, e os de adefovir e telbivudina mediante ensaio de reação em cadeia da polimerase.

Tabela 8 Resposta ao final do tratamento em pacientes HB_eAg-positivos com hepatite B crônica tratados com PEGinterferon alfa como monoterapia ou terapia combinada (adicionando lamivudina)

	PEGinterferon alfa 2a durante 48 semanas	PEGinterferon alfa 2b durante 52 semanas	PEGinterferon alfa 2b mais lamivudina
Perda do VHB-DNA no sangue	25%	NA	33%
Redução sérica do VHB-DNA desde o início	4 logaritmos	2 logaritmos	5 logaritmos
Normalização da ALT sérica	32–44%	46%/44%*	51%/35%*
Melhora histológica	38%	53%	33%
Perda do HB _e Ag	30%/34%*	40%/49%*	44%/35%*
Soroconversão do HB _e Ag	27%/32%*	30%/39%*	25%/29%*

* Respostas ao final do tratamento/ao final do seguimento (24 semanas após a suspensão do tratamento).

Hepatite HB_eAg-negativa

HB_eAg-negativo representa uma fase tardia no curso da infecção crônica pelo VHB.

Recomendações para tratamento do VHB

VHB-DNA $\geq 10^4$ UI/mL ou $\geq 10^5$ c/mL e ALT sérico $> 2 \times$ LSN

- Considerar biópsia hepática em pacientes com VHB-DNA $\geq 10^4$ UI/mL ou $\geq 10^5$ c/mL e ALT sérico $< 2 \times$ LSN ou VHB-DNA $\geq 10^3$ UI/mL ou $\geq 10^4$ c/mL e ALT sérico $>$ LSN; tratar se a biópsia hepática mostra necro-inflamação moderada/severa ou fibrose importante
 - VHB-DNA $\geq 10^3$ UI/mL ou $\geq 10^4$ c/mL em pacientes com cirrose compensada
 - VHB-DNA detectável em pacientes com cirrose descompensada
- 1 O regime de tratamento pode ser interferon convencional (não em presença de insuficiência hepática), PEGinterferon alfa, ou análogos de nucleosídeo/nucleotídeo.
 - 2 Nos pacientes com contra-indicações ao interferon, cirrose descompensada ou doença auto-imune, é recomendado fazer análogos de nucleosídeo/nucleotídeo orais.
 - 3 A duração do tratamento com interferon ou PEGinterferon é de 1 ano.
 - 4 Para a terapia antiviral, é preferível usar agentes com baixa taxa de resistência como adefovir, entecavir, ou tenofovir, particularmente em pacientes com cirrose. No entanto, se houver limitações econômicas importantes, a terapia pode ser iniciada com lamivudina (ou telbivudina), adicionando adefovir quando a resistência ao medicamento é detectada ou quando o VHB-DNA permanece $\geq 10^4$ UI/mL ou $\geq 10^5$ c/mL na semana 24 do tratamento.
 - 5 A duração ideal da terapia antiviral para HBC HB_eAg-negativo não foi determinada, mas, sim é sabido que é necessário um tratamento a longo prazo por mais de 1 ano—possivelmente por toda a vida ou até a perda do HB_sAg.
 - 6 É recomendado controlar a bioquímica e o VHB-DNA cada 3–6 meses para avaliar a resposta ao tratamento e para uma detecção precoce da resistência ao medicamento.
 - 7 Quando é detectada resistência a um medicamento deve-se mudar o medicamento ou adicionar um medicamento que não produz resistência. É preferível adicionar tratamento, particularmente em pacientes com fibrose avançada ou com VHB-DNA $\geq 10^5$ UI/mL ou $\geq 10^6$ c/mL.
 - 8 Antes de iniciar o tratamento com análogos de nucleosídeo/nucleotídeo, o paciente tem que fazer o teste do VIH.

Resistência ao medicamento

As seguintes estratégias podem ser usadas para evitar a resistência:

- Para tratamento de primeira linha, escolher medicamentos antivirais potentes e/ou com baixa incidência de resistência (alta barreira genética) com o passar do tempo.
- Durante o tratamento, a carga viral deve ser controlada frequentemente (cada 3–6 meses), e uma prova de resistência (genótipo) deve ser feita no caso de rebote viral ou supressão viral sub-ótima, para detectar a resistência genotípica antes de desenvolver conseqüências clínicas.

- Se o VHB-DNA é $> 10^5$ UI/mL ou $\geq 10^6$ c/mL e/ou ALT é elevada quando a resistência é detectada inicialmente, é preferível adicionar outro agente antiviral do que mudar para outro antiviral. (Não foi descrita nenhuma resistência ao interferon, embora alguns indivíduos não mostrem redução do DNA do VHB, nesse caso o tratamento deve ser interrompido.)

Co-infecção

VHB–VHD. O vírus da hepatite D (VHD) é um vírus defeituoso com genoma de ARN circular e uma proteína com estrutura única, o antígeno delta da hepatite. O vírus necessita do antígeno de superfície VHB para envolver seu antígeno delta. Esta função de ajuda do VHB é importante para montagem e propagação do VHD. Até 5% da população mundial está infectada pelo VHB, e provavelmente 5% dos infectados cronicamente pelo VHB estão também infectados pelo VHD. No entanto, algumas áreas endêmicas no mundo em desenvolvimento podem ter taxas muito mais altas. O vírus produz co-infecção concomitante pelo VHB, ou super-infecção em sujeitos já cronicamente infectados pelo VHB. A co-infecção evolui para a cronicidade somente em 2%, enquanto a super-infecção leva a uma doença progressiva e cirrose em mais de 80% dos casos. A cirrose aparece em uma idade mais jovem que nos pacientes com mono-infecção crônica pelo VHB.

Recomendações

- A vacinação universal contra o VHB deve ser implementada para evitar a infecção pelo VHD na comunidade e diminuir, portanto, sua prevalência.
- Os pacientes HB_sAg-positivos devem ser avaliados para descartar infecção pelo VHD, particularmente se a hepatite apresenta pouca ou nenhuma replicação viral VHB (isto é, baixa carga viral do VHB).
- A infecção pelo VHD pode ser diagnosticada mediante detecção do ARN do VHD no soro mediante PCR, ou indiretamente, detectando anticorpos contra o antígeno da hepatite D (anti-HD) das classes IgG e IgM.
- A hepatite D crônica deve ser tratada com interferon (preferencialmente interferon peguilado) durante pelo menos 12 meses.

VHB–VHC. Infecção pelos vírus do VHB e hepatite C (VHC) pode ocorrer, já que os fatores de risco e modos de transmissão são similares. Como consequência, a co-infecção com os dois agentes ocorre bem frequentemente, particularmente em áreas geográficas onde ambos agentes são mais endêmicos. Pelas mesmas razões, nas populações de alto risco pode observar-se co-infecção pelo VHB e VHC e inclusive a tripla infecção pelo VHB, VHC e VIH e potencialmente quádrupla (VHD também).

Os interferones (e interferones peguilados) são agentes terapêuticos bem estabelecidos para VHB e VHC e representam o tratamento de escolha para os pacientes co-infectados (na ausência do VIH). Quando predomina VHC (ARN do VHC detectável e VHB-DNA baixo ou indetectável) é recomendado fazer tratamento com PEGinterferon e ribavirina. Quando VHB predomina (níveis altos de DNA do VHB), a hepatite C é frequentemente eliminada (isto é, ARN do VHC indetectável). A monoterapia com PEGinterferon pode ser preferível. No caso de contra-indicações ao tratamento baseado no interferon, podem ser usados nucleosídeos/nucleotídeos orais ativos contra VHB, quando é o último que está replicando ativamente.

Monitoramento regular da ALT e do ARN do VHC e do VHB-DNA deve ser feito durante e depois do tratamento, já que a supressão do vírus dominante graças à terapia antiviral pode levar à reativação de vírus previamente suprimido.

VHB–VIH. Estima-se que há 40 milhões de pessoas no mundo infectadas pelo VIH. A infecção crônica pelo VHB pode aparecer devido às modalidades comuns de transmissão dos vírus—parenteral, vertical, e sexual.

A prevalência da infecção pelo HBC entre as pessoas infectadas pelo VIH pode ser mais de dez vezes superior àquela da população geral. Em termos gerais a infecção crônica pelo VHB ocorre em 6–14% das pessoas infectadas pelo VIH na Europa Ocidental e nos Estados Unidos. Nos grupos de risco, as taxas de infecção são 4–6% entre heterossexuais, 9–17% dos homens que têm sexo com homens, e 7–10% dos usuários de drogas injetáveis.

A ausência de ensaios controlados e a atividade dupla de alguns agentes complicam o manejo da infecção pelo HBC em pacientes com co-infecção pelo VIH. Os regimes de tratamento dependem da situação clínica do VIH e VHB, mas a monoterapia com um agente eficaz contra VIH e VHB deve ser evitada, já que de não fazê-lo poderia aparecer rapidamente resistência a ambos (VIH e VHB). Portanto, todos os pacientes com HBC deveriam sempre descartar a presença de co-infecção pelo VIH antes de iniciar a terapia antiviral.

Os principais objetivos do tratamento anti-VHB (Figs. 7, 8) são deter ou diminuir o avanço da doença hepática, e evitar a cirrose e o CHC. A soroconversão para anti-HBe não é uma meta realista nos pacientes co-infectados pelo VIH. A supressão prolongada da replicação do VHB leva à melhora histológica, uma diminuição importante ou normalização das aminotransferases, e a evitar a progressão para cirrose e doença hepática terminal.

O controle viral sustentado requer uma terapia de manutenção a longo prazo. A interrupção do tratamento em particular pode ser acompanhada de uma reativação com VHB e exacerbações da ALT. A desvantagem de um tratamento longo é o risco de resistência do VHB. Para reduzir a resistência aos medicamentos, a maioria dos pacientes co-infectados necessita uma terapia de combinação contra o VHB.

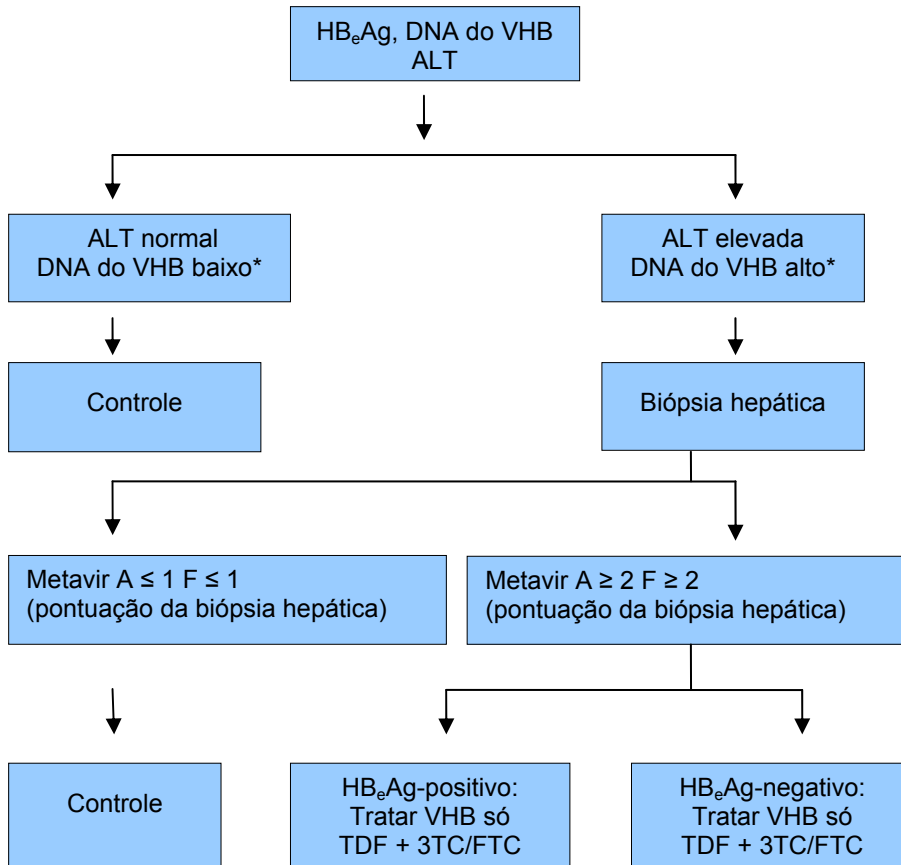


Fig. 7 Algoritmo de tratamento resumido para hepatite B crônica em pacientes co-infectados pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH). Pacientes *sem* indicação de terapia anti-VIH. ALT, alanina aminotransferase; FTC, emtricitabina; HB_eAg, antígeno e da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir.

* DNA do VHB: $\geq 10^4$ UI/mL (o $> 10^5$ c/mL) em pacientes HB_eAg-positivos ou HB_eAg-negativos.

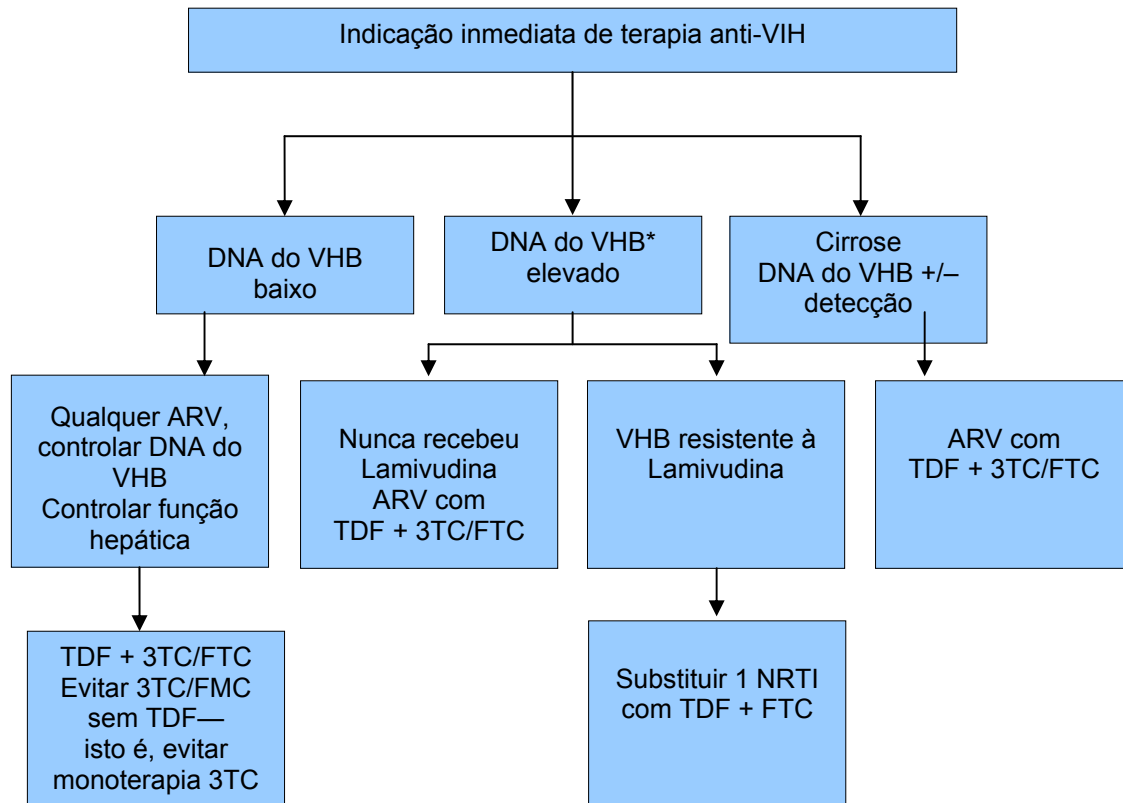


Fig. 8 Indicação imediata para terapia anti-VIH. ARV, agente anti-retroviral; FTC, emtricitabina; VHB, vírus da hepatite B; VIH, vírus de imunodeficiência humana; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir.

* DNA do VHB: $\geq 10^4$ UI/mL (ou $> 10^5$ c/mL) em pacientes HB_eAg-positivos ou HB_eAg-negativos.

7 Vacina contra hepatite B

Introdução

Um programa de vacinação universal de todos os recém-nascidos é um passo-chave para um controle eficaz infecção pelo VHB em todo o mundo. A vacinação contra hepatite B tem muito boa relação custo-efetividade, pois evita a infecção pelo VHB, e reduz, portanto, a incidência de hepatite crônica, cirrose, e CHC na população vacinada.

Vacinação ativa com vacina contra hepatite B

O HB_sAg é o antígeno usado na formulação da vacina da hepatite B. Ele é produzido a partir de uma levedura, utilizando tecnologia do DNA recombinante. Está disponível como preparação com um agente único ou em combinação fixa com outras vacinas.

Vacinação passiva com imunoglobulina contra hepatite B (HBIg)

HBIg é preparada a partir do plasma de indivíduos que têm altas concentrações de anti-HBs. A dose padrão de HBIg em adultos é de 0.06 mL/kg para todas as aplicações. Em doses padrão, ela oferece proteção transitória (isto é, durante aproximadamente 3–6 meses) contra a infecção pelo VHB. HBIg é aplicada através de injeção intramuscular, preferencialmente no deltóides ou no músculo glúteo. Se dada com a vacina contra hepatite B, a vacina HBIg deve ser aplicada em lugar diferente.

Profilaxia pré-exposição

Uma estratégia integral para eliminar a transmissão do VHB deve começar com um programa de vacinação antes da exposição. Isto deveria incluir a vacinação universal de:

- Todos os recém-nascidos no momento do nascimento, particularmente aqueles filhos de gestantes que testarem positivo para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg).
- Imunoprofilaxia pós-exposição em crianças nascidas de mães cujo estado HBsAg é desconhecido.
- Atualização da vacina para todas as crianças e adolescentes que não foram vacinados previamente.
- Vacinação de adultos não vacinados expostos a riscos de infecção VHB (no entanto, habitualmente os indivíduos de “alto risco” costumam não ter acesso nem informação sobre as dependências de saúde; portanto, é necessária a vacinação infantil universal).

Esquemas de vacinação

- A vacinação primária consiste em três ou mais doses intramusculares de vacina contra hepatite B aplicada ao 0, 1, e 6 meses; com isto são alcançadas respostas de anticorpos positivas em 30–55% dos adultos com idades ≤ 40 anos depois da primeira dose, 75% depois da segunda dose, e $> 90\%$ depois da terceira dose. Estas taxas de resposta diminuem quando a vacina é aplicada a indivíduos mais velhos (por exemplo, $< 90\%$ em pessoas > 40 anos, 75% nos maiores de 60 anos).
- Outros esquemas de vacinação inovadores (por exemplo, 0, 1, e 4 meses ou 0, 2, e 4 meses) alcançam taxas de proteção específicas para as doses e taxas de proteção finais similares às obtidas com o esquema 0, 1, 6 meses, e podem ser mais práticas para os recém-nascidos.
- É sabido que existem fatores associados ao hospedeiro (como tabagismo, obesidade, cirrose, fatores genéticos, imunossupressão, insuficiência renal, etc.) que reduzem a resposta à vacina.
- Para os sujeitos ≥ 18 anos de idade que não moram em uma área onde a hepatite A seja endêmica, tanto hepatite A quanto B, está disponível uma vacina combinada contra hepatite A–hepatite B (Twinrix).

Profilaxia pós-exposição

A profilaxia posterior à exposição deve ser considerada para os indivíduos que tiveram exposição recente ao sangue ou outros líquidos corporais (seja parenteral ou sexual), se pudesse ser realizada de maneira oportuna. Antes de administrar a vacina o estado do antígeno de superfície da hepatite B da fonte infectante e o estado anti-HB_s da pessoa exposta deve ser avaliado. Os indivíduos sem vacinação prévia devem receber tanto HBIg como a vacina contra hepatite B imediatamente após a exposição (preferencialmente dentro das 24 horas). Quando a vacina contra hepatite B é aplicada simultaneamente com HBIg, a injeção deve ser aplicada em lugar diferente. A série de vacinas contra hepatite B deverá ser completada ao 0, 1, e 6 meses.

As pessoas que estão em processo de vacinação (mas que ainda não completaram a série de vacinas) devem receber a dose correspondente de HBIg e se lhes deve recomendar que completem a série de vacinas contra hepatite B.

Os respondedores à vacina tendem a manter níveis protetores de anti-HB_s durante muito tempo. Os indivíduos que respondem à vacinação contra hepatite B estão protegidos durante pelo menos 20 anos (talvez por toda a vida), mesmo aqueles vacinados que não apresentam níveis detectáveis de anti-HB_s no momento de uma exposição recente.

Portanto, as pessoas imunocompetentes que é sabido responderam à vacinação contra hepatite B com concentrações anti-HB_s de ≥ 10 mIU/mL (preferencialmente um valor mais elevado) não necessitam imunização adicional passiva nem ativa depois de uma exposição a VHB. Também não necessitam de exames periódicos para avaliar as concentrações anti-HB_s.

As *doses de reforço* de rotina não são recomendadas para os indivíduos imunocompetentes que receberam a vacina como lactentes, adolescentes, ou adultos. Do mesmo modo, não é recomendado fazer testes sorológicos para valorar as concentrações de anticorpos para nenhum grupo de idade, exceto talvez em certas circunstâncias—por exemplo, deve ser aplicada uma dose de reforço quando o nível do anti-HB_s é < 10 mIU/mL. É prudente recomendar dose de reforço para os indivíduos com risco contínuo de infecção pelo VHB (por exemplo, quando o parceiro sexual apresenta sorologia HB_sAg positiva, ou profissionais da saúde).

Gravidez

A aplicação da vacina contra hepatite B em gestantes não apresenta riscos teratogênicos ou de outro tipo para o feto. Não existem contra-indicações para vacinação contra hepatite B ou aplicação do HBIg em gestantes ou mães que amamentam.

8 Buscas automáticas, guias, leituras adicionais e websites

Introdução e buscas automáticas para PubMed

Esta seção oferece as melhores opções para obter informação adicional e ajuda sobre a hepatite B.

PubMed/Medline (www.pubmed.org) é a melhor fonte para manter atualizadas as novas evidências sobre hepatite B. Os dois links a seguir são buscas automáticas pré-programadas de publicações baseadas na evidência disponíveis em PubMed sobre hepatite B dos últimos 3 anos (Link #1) e dos últimos 3 meses (Link #2). Simplesmente clique no link.

- Link 1: [Hepatite B nos últimos 3 anos](#)
- Link 2: [Hepatite B nos últimos 3 meses](#)

Guias e declarações de consenso

Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in VIH co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–24 (PMID: 15916745).

Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36 (PMID: 16250051).

de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S3–25 (PMID: 14708673).

Liaw YF. 2008 APASL [Asian-Pacific Association for the Study of the Liver] guidelines for VHB management [provisional] (available at: <http://www.apasl.info/pdf/GuidelinesVHB.pdf>, accessed 30 August 2008).

Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, *Hepatology* 2007;45:507–39 (available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Practice%20Guidelines/chronichepBcorrecti on.pdf>, accessed 30 August 2008).

Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1–31 (available at http://www.ngc.org/summary/summary.aspx?doc_id=8526, accessed 30 August 2008).

Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1–33; quiz CE1–4 (available at: http://www.ngc.org/summary/summary.aspx?doc_id=10245, accessed 30 August 2008).

World Gastroenterology Organisation. World Digestive Health Day 29 May 2007. Vade mecum: hepatitis B (available at <http://www.worldgastroenterology.org/videmecum/>, accessed 30 August 2008).

Leituras adicionais

Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787–98 (PMID: 17109678).

Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329–39 (PMID: 16259217).

Lavanchy D. Worldwide epidemiology of VHB infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:1–3 (PMID: 16461208).

Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679–93 (PMID: 15535405).

Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39 (PMID: 17256718).

Marcellin P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Boyer N. Natural history of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:63–75 (PMID: 15756147).

Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112–25 (PMID: 16754644).

Websites

- American Association for the Study of Liver Diseases
www.aasld.org/
- International Association for the Study of the Liver
<http://www.iaslonline.com/>
- Viral Hepatitis Prevention Board
www.vhpb.org
- American Liver Foundation
www.liverfoundation.org
- Hepatitis Foundation International
www.hepfi.org/
- American Hepato-Pancreato-Biliary Association
www.ahpba.org
- European Association for the Study of the Liver
www.easl.ch
- International Liver Transplantation Society
www.ilts.org
- Safe Injection Global Network (SIGN)
www.injectionsafety.org
- World Health Organization hepatitis B information
http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index1.html
- Centers for Disease Control and Prevention
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/>
- Hepatitis B Foundation
<http://www.hepb.org/>
- Advanced Immunization Management (AIM)/ Program for Appropriate Technology in Health(PATH): hepatitis B-specific resources
<http://aim.path.org/en/vaccines/hepb/resources/hepb/index.html>

9 Consultas e opiniões

O Comitê de Guias Práticas agradece os comentários e consultas dos leitores. ¿Você sente que temos descuidado algum aspecto deste tema? ¿Pensa que algum procedimento apresente algum risco adicional? Conte-nos sobre sua experiência. Por favor, clique no link a seguir e dê seu parecer.

