



World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: **Vacinação para Hepatite B**

Núcleo da Equipe:

Prof. M. Fried MD

Prof. G.N.J. Tytgat MD

Drs. J.H. Krabshuis

Seções:

- Definição
- Epidemiologia do VHB
- Grupos e fatores de risco para a infecção pelo VHB
- Diagnóstico e diagnóstico diferencial
- Vacinas e vacinação para o VHB
- Tratamento do VHB
- Websites úteis
- Membros do Comitê de Diretrizes WGO que ajudaram nesta Diretriz
- Questões e sugestões

Tradução:

- S.G. Jorge

1. Definição

A hepatite B é uma doença viral causada pelo vírus da hepatite B (VHB), endêmico em todo o mundo. O vírus está presente em todos os fluidos corporais de indivíduos com infecção aguda ou crônica, portadores assintomáticos ou não, e é transmitido principalmente por via parenteral, como na transfusão de sangue e por agulhas compartilhadas. O contato sexual é uma causa frequente de transmissão. Profissionais da área da saúde são um grupo de alto risco devido ao risco de acidentes com agulhas contaminadas. A transmissão por via oral é pouco efetiva.

2. Epidemiologia da hepatite B

Aproximadamente 30% da população mundial, ou cerca de 2 bilhões de pessoas, têm evidência sorológica de infecção pelo vírus da hepatite B. Destas, estima-se que 350 milhões tenham hepatite B crônica e pelo menos 1 milhão de portadores morram por cirrose hepática ou câncer hepático a cada ano.

A prevalência e a incidência do VHB variam muito em diferentes partes do mundo. O vírus é endêmico em todo o mundo, com áreas de maior endemicidade na China, no sudeste asiático, na África sub-saariana, na maioria das ilhas do Pacífico e na bacia do Rio

amazonas. Na América do Sul, o VHB tem baixa endemicidade. É raro em crianças e mais freqüente em grupos de alto risco.

Nos países desenvolvidos, é uma doença que afeta principalmente adultos de alto risco, enquanto que nas áreas mais pobres do mundo é altamente endêmica e disseminada em crianças. Qualquer programa de vacinação nessas áreas, portanto, deve ser focado na imunização de bebês e crianças, enquanto que no ocidente é melhor focar em adultos de grupos de alto risco como trabalhadores da área da saúde.

A infecção pelo VHB leva a uma de 4 condições:

- Hepatite fulminante
- Recuperação após infecção aguda
- Estado de portador crônico
- Hepatite B crônica

A extensão da influência de fatores imunológicos do hospedeiro ou de características do vírus na determinação do prognóstico da infecção pelo VHB é incerta. A idade em que ocorre a contaminação pelo vírus parece ser importante. Em bebês com menos de 1 ano de idade, desenvolve-se hepatite crônica em 80 a 90% dos casos; em crianças entre 1 e 5 anos, a probabilidade de infecção crônica é reduzida para 30 a 50%. Em adultos, 30 a 50% das contaminações são sintomáticas, mas apenas 2 a 6% desenvolvem a hepatite crônica.

3. Grupos e fatores de risco para a infecção pelo VHB

Grupos de risco em adultos para a infecção pelo VHB

- Trabalhadores da área de saúde
- Policiais
- Populações migratórias
- Viajantes freqüentes
- Asilados e refugiados
- Militares
- Turistas
- Estudantes
- Profissionais do sexo
- Usuários de drogas endovenosas
- Doadores de sangue
- Pacientes de hemodiálise
- Bombeiros
- Hemofílicos

Rotas de transmissão do VHB

- Perinatal (da mãe para o bebê ao nascimento)
- Entre crianças
- Através de transfusões ou injeções não seguras
 - Instrumentos cirúrgicos, agulhas de tatuagem, equipamento dentário e outros objetos afiados não esterilizados
- Contato sexual
 - Sexo não seguro (tanto heterossexual como homossexual)

O VHB é transmitido tanto por perfuração ou corte na pele quanto pelo contato da mucosa com sangue ou outros fluidos contaminados. O vírus é encontrado em concentrações mais altas no sangue e em exsudatos serosos.

Atividades seguras incluiriam

- Abraçar
- Apertar as mãos
- Preparar alimentos
- Nadar em piscinas

Não há qualquer evidência de uma possível conexão entre a vacinação pelo VHB e o desenvolvimento de esclerose múltipla.

4. Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O sintoma mais comum da hepatite B aguda é fadiga ou prostração. Também pode ocorrer febre, náuseas, dores musculares e articulares. Algumas pessoas podem observar escurecimento da urina (colúria) e coloração amarelada da pele (icterícia).

Sintomas principais

Fadiga e prostração

Mal estar

Icterícia

Febre

Dores musculares e articulares

Sintomas menos comuns

Perda de peso

Depressão

Ansiedade, irritabilidade

Cefaléia

Distúrbio do sono

Desconforto em hipocôndrio direito

Prurido

Náusea

Perda do apetite

O VHB é um dos 5 vírus hepatotrópicos conhecidos que causam hepatite em humanos (hepatites A, B, C, D, E) e o quadro clínico agudo causado por esses pode ser similar. Assim, são necessários testes diagnósticos específicos para determinar o agente causador. Diagnósticos diferenciais incluem citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr e da herpes.

Testes sorológicos estão disponíveis comercialmente para diversos antígenos e anticorpos associados à infecção pelo VHB. O diagnóstico de vírus mutantes (HBeAg negativos) em uma parcela dos pacientes é importante.

Para antígenos:

- Antígeno de superfície do VHB (HBsAg) para a presença do vírus
- O antígeno "e" do VHB (HBeAg) se correlaciona com replicação viral e infectividade

Para anticorpos:

- Anticorpo para o HBsAg (anti-HBs)
- Anticorpo para o antígeno "core" (núcleo) do VHB (anti-HBc); estes anticorpos podem ser do tipo IgM (resposta aguda) ou IgG (crônica)
- Anticorpo para o HBeAg (anti-HBe), indicando baixa infectividade e provavelmente recuperação

Outros marcadores seriam:

- DNA VHB = indica a presença do vírus
- DNA polimerase = determina a presença do DNA VHB
- HBsAg nos hepatócitos = coloração de Orcein = células de Shakata = HBsAg no interior dos hepatócitos

Os marcadores sorológicos da infecção pelo VHB variam dependendo se a mesma é aguda ou crônica.

- O diagnóstico da hepatite B aguda pode ser feito com base na detecção de anticorpos anti-HBc da classe IgM no soro; este anticorpo geralmente é detectável ao início do quadro clínico e diminui progressivamente para níveis abaixo dos indetectáveis em até 6 meses. O anti-HBc IgG persiste indefinidamente como marcador de infecção passada. O anti-HBs torna-se detectável em pacientes que não progridem para infecção crônica. A presença do anti-HBs após infecção aguda geralmente indica recuperação e imunidade contra reinfecção.
- Em pacientes com infecção crônica pelo VHB, tanto o HBsAg quanto o anti-HBc IgG permanecem persistentemente detectáveis, geralmente por toda a vida. Além disso, um teste negativo para o anti-HBc IgM em conjunto com um positivo para HBsAg geralmente indica que o paciente tem infecção crônica pelo VHB.

5. Vacinas e vacinação contra o VHB

Introdução

Desde a descoberta do VHB 35 anos atrás, a vacinação continua sendo o melhor modo de lidar com a condição, uma vez que a hepatite B é prevenível e a vacinação universal é provavelmente a melhor opção.

Há dois tipos de vacinas disponíveis contra a hepatite B.

- Vacinas recombinantes ou feitas por engenharia genética são realizadas usando HBsAg sintetizado em levedura (*saccharomyces cerevisiae*) ou em células de mamíferos nos quais o gene do HBsAg foi inserido. Ambos consistem de uma suspensão do antígeno de superfície do VHB. Cada país tem técnica e vacina diferentes.
- Vacinas derivadas de plasma humano (VDP) são preparadas com HBsAg purificado do plasma de indivíduos com infecção crônica pelo VHB. Há mais de 15 VDPs diferentes licenciadas ao redor do mundo.

Não há diferenças significativas entre estes dois tipos de vacina em relação a segurança, imunogenicidade ou eficácia.

Vacinas contra o VHB levarão à produção de níveis protetores de anticorpos (>10 UI/mL) para o HBsAg em 95% das crianças e 90% dos adultos . A revacinação é eficaz em 30 a 50% das pessoas que não responderam à vacinação primária. A revacinação de não-respondedores não é recomendada após duas séries de vacinação (6 doses).

Uma distinção deve ser feita entre vacinação pré e pós-exposição

Vacinação Pré-Exposição

É especialmente relevante em grupo de alto risco.

As duas vacinas recombinantes disponíveis são similares em eficácia, mas a dosagem difere:

Recombivax-HB (10 µg de HBsAg)

Criança < 11 anos com mãe HBsAg negativa	2.5 µg
Criança < 11 anos com mãe HBsAg positiva	5 µg
Criança 11 a 19 anos	5 µg
Adulto imunocompetente	10 µg
Paciente imunossuprimido	40 µg
Paciente em diálise	40 µg

Engerix-B (20 µg de HBsAg)

Criança < 10 anos	10 µg
Criança > 10 anos	20 µg
Adulto	20 µg
Paciente imunossuprimido	40 µg
Paciente em diálise	40 µg

Vacinação Pós-Exposição

É recomendada uma combinação da imunoglobulina para hepatite B (HBIG) com a vacinação.

Isso é de especial relevância em neonatos, onde o início imediato da imunização pós-exposição prevenirá a infecção perinatal em filhos de mães infectadas pelo VHB. É importante iniciar a imunização em até 24 horas após o parto. Não há evidências de efeito protetor se a vacina for aplicada após 7 dias.

Exposição direta (inoculação percutânea ou exposição transmucosa) a fluido corporal HbsAg positivo (por exemplo, acidente perfurante com agulha):

- HBIg em dose intramuscular única de 0,06 mL/kg (assim que possível)
- Seguir com vacinação completa contra o VHB (iniciar em até 7 dias)

Exposição direta por contato sexual com paciente portador do VHB:

- HBIg em dose intramuscular única de 0,06 mL/kg (em até 14 dias)
- Seguir com vacinação completa contra o VHB

Contra-Indicações e Efeitos Colaterais

Há poucas contra-indicações:

- Reação alérgica severa a doses anteriores
- Reação alérgica severa ao fermento de pão; a vacina derivada de plasma pode ser utilizada como alternativa
- Febre > 38,5°C

As seguintes **não são** contra-indicações à administração da vacina contra o VHB:

- Qualquer doença leve como infecção do trato respiratório ou diarreia com temperatura abaixo de 38,5°C
- Alergia ou asma
- Antibioticoterapia
- Infecção pelo HIV (são necessárias mais informações, no entanto, sobre a eficácia da vacinação em neonatos ou bebês infectados com o HIV)
- Amamentação
- Histórico de convulsões
- Doenças crônicas
- Condições neurológicas estáveis
- Prematuridade ou baixo peso ao nascer
- História de icterícia neonatal
- Gravidez

Dosagem e Esquema Vacinal

A vacinação de bebês, crianças, adolescentes e adultos envolve um processo de múltiplos passos, com as duas primeiras injeções aplicadas com um mês de intervalo e a terceira seis meses após a primeira.

A imunogenicidade é de 90% em adultos imunocompetentes, mas pode ser reduzida com a idade. É de 85% a partir dos 40 anos e de 75% a partir dos 60. A vacinação é menos efetiva em pacientes imunossuprimidos:

- HIV
- Quimioterapia
- Corticoterapia
- Diabetes
- Nefropatia crônica
- Cirrose
- Tabagismo
- Obesidade

Local e Via de Aplicação

Bebês:	Injeção intramuscular na face anterolateral da coxa
Crianças:	Injeção intramuscular no músculo deltóide
Adultos:	Injeção intramuscular no músculo deltóide

Equipamento de injeção:

- Seringa de 0,5 mL, 1,0 mL ou > 2,0 mL
- Agulha de 25 mm, 22G ou 23G

Segurança e Qualidade da Vacina

Termoestabilidade

- Vacinas contra o VHB nunca devem ser congeladas. O ponto de congelamento da vacina é - 0,5°C.
- A vacina é estável por pelo menos 4 anos se estocada entre 2 e 8°C.
- As vacinas são relativamente estáveis ao calor e têm apenas uma pequena perda de potência quando estocada por 2 a 6 meses em temperatura de 37°C.

O Teste da Sacudida

Se você vir a vacina congelada, está danificada. No entanto, ela também pode ter sido congelada antes e depois descongelada. O "teste da sacudida" pode ser utilizado para saber se a vacina foi danificada por um congelamento anterior.

- Compare a vacina suspeita com outra amostra do mesmo fabricante que você tem certeza que nunca foi congelada.
- Sacuda os frascos de vacina
- Observe atentamente o conteúdo
- Deixe os frascos lado a lado por 15 a 30 minutos para permitir a sedimentação
- Não utilize a vacina se houver sedimentação, deixando o solvente quase límpido

6. Tratamento do VHB

1. Tratamento da infecção aguda pelo VHB

Ocorre recuperação espontânea após a infecção aguda pelo VHB em 99% dos adultos previamente saudáveis. A terapia antiviral provavelmente não aumentaria a taxa de recuperação não sendo, portanto, indicada.

Na hepatite fulminante, o tratamento intensivo e meticuloso pode aumentar a taxa de sobrevivência. O transplante hepático ortotópico é o único tratamento que comprovadamente melhora o prognóstico do paciente.

2. Tratamento da infecção crônica pelo VHB

O tratamento da hepatite B crônica é difícil e limitada em termos de eficácia a longo prazo.

Há três opções de tratamento:

- Interferon- α em monoterapia

- Lamivudina ou outro análogo nucleosídeo (lobucavir, famciclovir, adefovir, dipivoxil, entecavir)
- Tratamentos combinados de interferon-a com um análogo nucleosídeo

A decisão de tratar deve ser baseada em uma combinação de:

- Dosagem de transaminases (aumento no nível sérico de AST e ALT)
- Exames virológicos (presença do HBeAg ou nível de DNA HBV >105 cópias/mL)
- Histologia hepática (atividade da doença e fibrose)
- Testes virológicos para excluir VHC, VHD e HIV

Se a doença estiver inativa ou leve é melhor não tratar e monitorizar os níveis de ALT.

Se a doença for moderada ou severa, o tratamento deve ser recomendado.

Quando se considera o tratamento, é importante distinguir entre hepatite B crônica HBeAg positiva e negativa.

Os níveis de ALT podem ser utilizados para decidir quando iniciar ou não tratamento em pacientes com hepatite B crônica HBeAg positiva.

Um nível de ALT até 35 UI/L pode ser considerado normal.

1. ALT muito elevada	(mais de 5 vezes o limite superior)
2. ALT moderadamente elevada	(2 a 5 vezes o limite superior)
3. ALT pouco elevada	(< 2 vezes o limite superior)

A taxa de resposta à lamivudina e interferon-a é maior que 50% no grupo 1 e 20 a 35% no grupo 2. Não recomenda-se tratamento para o grupo 3.

Tratamento com Interferon- α

Hepatite B crônica HBeAg negativa

- A hepatite B crônica HBeAg negativa está crescendo. Estes são em sua maior parte pacientes infectados com um vírus contendo um códon de parada na região pré-core (vírus mutante pré-core). São vírus mais resistentes ao tratamento, que invariavelmente recidivam quando este é interrompido.
- O tratamento com interferon-a não é recomendado para a hepatite B crônica HBeAg negativa (exceto se for utilizado por mais de 12 meses)

Hepatite B crônica HBeAg positiva

- Dose recomendada para o tratamento com interferon-a:
 - 5 milhões de unidades (MU) diariamente ou 10 MU 3 vezes por semana
 - 6 MU/m² 3 vezes por semana para crianças, por via subcutânea, por 16 semanas (pode haver benefício em tratamento por 32 semanas)

Vantagens

- Curta duração do tratamento
- Ausência de resistência antiviral (mas pode haver indução de mutantes pré-core por tratamento prévio com interferon)
- Excelente duração e qualidade da resposta

Desvantagens

- Caro
- Efeitos colaterais (o tratamento com interferon pode estar associado com "flares" - períodos de aumento na atividade da doença - que podem ser severos)
- A via parenteral é menos eficaz
- Descompensação da doença hepática

Contra-indicações

- doença psiquiátrica, em particular depressão e tendência suicida
- doença autoimune ou sistêmica
- trombocitopenia ou leucopenia severas

Nota: não use em pacientes com cirrose descompensada.

Interferon Peguilado

Novas formas de interferon estão sendo desenvolvidas nas quais o agente está ligado covalentemente ao polietilenoglicol (PEG). O interferon é lentamente liberado à medida que essas ligações covalentes se degradam. As formas peguiladas do interferon oferecem algumas vantagens em termos de facilidade de uso. Podem ser administradas apenas uma vez por semana e satisfazem melhor a necessidade de manter níveis contínuos circulantes da medicação.

Tratamento com lamivudina

O tratamento a longo prazo com lamivudina está recomendado para pacientes com cirrose descompensada e hepatite B crônica em atividade. O transplante pode se tornar necessário devido à deterioração da função hepática, desenvolvimento de resistência ou surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC).

Dose recomendada:

100 mg oral diária

150 mg duas vezes ao dia em pacientes co-infectados com HIV (e apenas em combinação com outros anti-retrovirais)

Vantagens

- Fácil de administrar e monitorizar
- Poucos efeitos colaterais
- Melhor resposta em grupos selecionados (>30% de eliminação do HBsAg)
- Efetivo em subpopulações não responsivas ao IFN

Desvantagens

- Durabilidade da resposta a longo prazo não tão boa quanto a do interferon-a
- O tratamento freqüentemente tem que ser mantido a longo prazo (>12 meses)
- Não leva à eliminação do HBsAg

- Desenvolvimento de resistência (novos nucleosídeos contra cepas de VHB resistentes à lamivudina incluem adefovir-dipivoxil, entecavir e fluorotiacitadina)

Tratamento combinado interferon-a + lamivudina

Terapias combinadas até o momento não têm se mostrado mais efetivas quando comparadas com monoterapia (interferon ou lamivudina). Estudos de tratamentos combinados com outros análogos nucleosídeos podem levar a melhores respostas e desenvolvimento mais tardio de resistência.

Recorrência do VHB após transplante hepático

Tanto a terapia imune quanto a antiviral tem suas limitações. A HBIg está associada a uma taxa de recorrência de 20 a 50% em pacientes com HBeAg ou altos níveis de DNA VHB. Altas doses de HBIg aplicadas endovenosamente são mais efetivas que doses padrão, mas isso é muito dispendioso. O uso de lamivudina sozinha seria mais conveniente e econômica, mas a sua eficácia a longo prazo é limitada, com taxa de recorrência de 25 a 30% após um ano.

7. Links para Websites Úteis

The American Association for the Study of Liver Diseases	www.aasld.org/
The Virus Hepatitis Network	www.hepnet.com
The American Liver Foundation	www.liverfoundation.org
American College of Gastroenterology	www.acg.gi.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.ilsts.org
Hepatitis Foundation International	www.hepfi.org/
The Viral Hepatitis Prevention Board	www.vhpb.org
SIGN (Safe Injection Global Network)	www.injectionsafety.org

8. Membros do Comitê de Diretrizes Práticas da WGO que Auxiliaram nessa Diretriz

Prof. RN Allan	Allan, B15 2TH, Birmingham	Robert.Allan@university-b.wmids.nhs.uk
Prof. Franco Bazzoli	Bazzoli, 40138, Bologna	bazzoli@alma.unibo.it
Dr. Philip Bornman	Bornman, 7925, Cape Town	bornman@curie.uct.ac.za
Dr Ding-Shinn Chen	Chen, 10016, Taipei	gest@ha.mc.ntu.edu.tw
Dr. Henry Cohen	Cohen, 11600, Montevideo	hcohen@chasque.apc.org
Prof. A. Elewaut	Elewaut, 9000, Gent	andre.elewaut@rug.ac.be

Dr. Suliman S. Fedail	Fedail, , Khartoum	fedail@hotmail.com
Prof. Michael Fried	Fried, 8091, Zürich	michael.fried@dim.usz.ch
Prof. Alfred Gangl	Gangl, 1090, Wien	alfred.gangl@univie.ac.at
Prof. Joseph E. Geenen	Geenen, 53215, Milwaukee	giconsults@aol.com
Dr. Saeed S. Hamid	Hamid, 74800, Karachi	saeed.hamid@aku.edu
Dr. Richard Hunt	Hunt, L8N 325, Hamilton / Ontario	huntr@fhs.mcmaster.ca
Prof. Günter J. Krejs	Krejs, 8036, Graz	guenter.krejs@kfunigraz.ac.at
Prof. Shiu-Kum Lam	Lam, , Hong Kong	mcwong@hkucc.hku.hk
Dr. Greger Lindberg	Lindberg, 14186, Huddinge //Stockholm	greger.lindberg@medhs.ki.se
Prof. Juan-R. Malagelada	Malagelada, 08035, Barcelona	malagelada@hg.vhebron.es
Prof. Peter Malfertheiner	Malfertheiner, 39120, Magdeburg	peter.malfertheiner@medizin.uni-magdeburg.de
Prof. Roque Saenz	Saenz, , Las Condes Santiago de Chile	schgastr@netline.cl
Dr. Nobuhiro Sato	Sato, 113-8421, Tokyo	nsato@med.juntendo.ac.jp
Prof. Mahesh V. Shah	Shah, , Nairobi	mv@wananchi.com
Dr. Pateek Sharma	Sharma, MO 64128, Kansas City	psharma@kumc.edu
Dr. Jose D. Sollano	Sollano, 1008, Manila	jsollano@metro.net.ph
Prof. Alan B.R. Thomson	Thomson, AB T6G 2C2, Edmonton	alan.thomson@ualberta.ca
Prof. Guido N. J. Tytgat	Tytgat, 1105 AZ, Amsterdam	g.n.tytgat@amc.uva.nl
Dr. Nimish Vakil	Vakil, 53233, Milwaukee , WI	nvakil2001us@yahoo.com
Dr. Hou Yu Liu	Yu Liu, 200032, Shanghai	hyliu@online.sh.cn

9. Questões e sugestões

Convite para Comentários

O Comitê de Diretrizes Práticas agradece quaisquer comentários, dúvidas e sugestões. Por favor, não hesite em clicar no botão abaixo e compartilhar conosco suas opiniões e experiência com essa condição. Juntos, podemos fazer melhor!

guidelines@worldgastroenterology.org