

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

PABLO PIGNATON BAPTISTA

**REATIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B DURANTE  
IMUNOSSUPRESSÃO**

Vitória

2017

PABLO PIGNATON BAPTISTA

**REATIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B DURANTE  
IMUNOSSUPRESSÃO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Infectologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria da Penha Zago Gomes.

Vitória  
2017

PABLO PIGNATON BAPTISTA

**REATIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B DURANTE  
IMUNOSSUPRESSÃO**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Infectologia.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Maria da Penha Zago Gomes

Prof<sup>a</sup> do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Orientadora

---

Carlos Urbano Gonçalves Ferreira Jr

Médico Infectologista do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)

---

Ana Carolina de Mattos Pimentel Oliveira

Médica Hepatologista do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)

## **AGRADECIMENTOS**

**“Agradeço a Deus pela oportunidade e perseverança que me foram oferecidas , a todos os colegas e professores envolvidos nestes tantos anos de aprendizado e a Dra Penha Zago pela disposição e generosidade em me auxiliar na conclusão deste trabalho” .**

*"Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que fez tua rosa tão importante".*

**O Pequeno Príncipe**

## RESUMO

Acredita-se que aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo tenham tido contato com vírus da Hepatite B, com quase 1 milhão de mortes anualmente. A reativação da Hepatite B após imunossupressão está associada a significativa morbidade e mortalidade como consequência de descompensação da hepatopatia crônica ou falência hepática aguda. O risco de reativação depende basicamente do perfil sorológico do paciente e do tipo de imunossupressão instituída. Tem sido relatada uma prevalência de 20 a 50% de reativação durante quimioterapia convencional e mais de 80% quando associado Rituximabe ao esquema quimioterápico. Para evitar esse desfecho trágico, deve-se identificar os pacientes em risco e iniciar terapia profilática.

Palavras-chave: Hepatite B. Reativação da Hepatite B. Imunossupressão.

## **ABSTRACT**

It is believed that approximately 2 billion people in the world have had contact with Hepatitis B virus, with nearly 1 million of deaths annually. The reactivation of Hepatitis B after immunosuppression is associated with significant morbidity and mortality as a consequence of chronic hepatopathy descompensation or acute hepatic failure. The risk of reactivation depends basically on the serologic profile of the patient and the type of immunosuppression instituted. A prevalence of 20 to 50% reactivation during convencional chemotherapy has been reported and more than 80% when Rituximab has been associated with the chemotherapeutic regimen. To avoid this tragic outcome, it is necessary to identify patients at risk and initiated prophylactic therapy.

Keywords: Hepatitis B. Reactivation of Hepatitis B. Immunosuppression.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 1</b> - Representação esquemática do ciclo de vida do VHB .....	<b>18</b>
<b>Quadro 1</b> - Risco de cronicidade e idade no momento da primo-infecção .....	<b>19</b>
<b>Figura 2</b> - Marcadores e história natural da infecção crônica.....	<b>20</b>



## LISTA DE SIGLAS

**ALT** - Alanina aminotransferase

**AgHbc** - Antígeno HBc

**AgHbe** - Antígeno HBe

**AgHbs** - Antígeno HBs

**AntiHbc** - Anticorpo antiHBc

**Anti-Hbs** - Anticorpo antiHBs

**CccDNA** - *Covalently closed circular DNA*) - DNA circular covalente fechado

**CHC** - Carcinoma Hepatocelular

**DNA** - *Desoxirribonucleic Ácid* - Ácido desoxirribonucléico

**EASL** - *European Association for the Study of the Liver* - Associação Européia de Estudo do Fígado

**IFN** – Interferon

**LAM** - Lamivudina

**MS** - Ministério da Saúde

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PCR** - *Polymerase Chain Reaction* - Reação em Cadeia da Polimerase

**RNA** - *Ribonucleic Ácid* - Ácido Ribonucleico

**VHB** - Vírus da Hepatite B

**WHO** - *World Health Organization* - Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

Resumo

Lista de figuras e tabelas

Lista de siglas

Sumário

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 JUSTIFICATIVA .....	13
3 OBJETIVO .....	14
4 MATERIAL E MÉTODO .....	15
5 HEPATITE B.....	16
5.1 Epidemiologia .....	16
5.2 Características biológicas do VHB.....	16
5.3 História natural da infecção crônica pelo VHB .....	18
6 IMUNOSSUPRESSÃO E QUIMIOTERAPIA.....	23
6.1 Soroconversão reversa e reativação do VHB .....	23
6.1.1 Alto risco .....	24
6.1.2 Risco moderado .....	24
6.1.3 Risco baixo .....	25
6.2 Reativação do VHB após terapia Anti célula B.....	25
6.3 Reativação do VHB após terapia com Anti TNF alfa .....	26

7 PROPEDEÚTICA .....	27
7.1 Indicação de tratamento baseado nos consensos atuais .....	27
7.1.1 Associação Americana de Gastroenterologia .....	28
7.1.2 Ministério da Saúde do Brasil .....	28
7.1.3 Associação Europeia de Estudo do Fígado .....	29
7.1.4 Associação Ásia-Pacífico para Estudo do Fígado .....	29
8 VACINAÇÃO .....	29
9 CONCLUSÃO.....	30
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus da Hepatite B (VHB) é um grande problema de saúde pública, mesmo com a vacinação instituída na saúde pública a partir da década de 90. A infecção pelo VHB acomete mais de um terço da população mundial, com mais de 400 milhões sendo portadores da infecção crônica (FELD, 2013).

O VHB pode reativar e esta é uma complicação muito bem estabelecida na literatura, ocorrendo principalmente em pacientes que são submetidos a imunossupressão. Existem relatos de hepatite fulminante e até mesmo necessidade de interrupção do tratamento da doença que motivou a imunossupressão, como por exemplo, em pacientes com neoplasia em uso de quimioterápicos (FELD, 2013).

A reativação do VHB é uma complicação clínica de grande morbidade e mortalidade. Pode ocorrer tanto em pacientes soropositivos para o antígeno de superfície da Hepatite B (HBsAg positivo) como para aqueles com infecção viral resolvida (que não possuem o antígeno de superfície mas expressam o anticorpo contra o antígeno core - HBsAg negativo e Anti HBc positivo) (KUSUMOTO E TOBINAI, 2014). O risco de reativação varia com o padrão sorológico e com o tipo de imunossupressão (REDDY, 2015).

Ainda existem muitas dúvidas a respeito da propeidêutica para se evitar a reativação do VHB em pacientes que serão submetidos à imunossupressão, como: a população que deve ser submetida ao rastreio, qual melhor agente terapêutico, a duração da profilaxia, o tipo e a duração da monitorização em pacientes que não estão em uso de profilaxia (REDDY, 2015).

O presente trabalho se propõe a fazer uma revisão de literatura sobre reativação do vírus da Hepatite B durante imunossupressão, com ênfase no manejo clínico do paciente.

## **2 JUSTIFICATIVA**

O estado do Espírito Santo foi considerado nas décadas de 80 e 90 como uma região de moderada a alta prevalência do vírus B (GONÇALVES e PEREIRA, 1983). Após a implantação da vacina, a taxa de incidência reduziu drasticamente, porém muitos adultos e idosos já tinham sido expostos ao vírus. Esta população em especial apresenta uma maior susceptibilidade à doenças que necessitam de imunossupressão, como por exemplo neoplasias e collagenoses. Diante do exposto, fica evidente a necessidade de o Infectologista que atua no Estado estar preparado para conduzir casos de reativação do vírus B durante imunossupressão, bem como identificar os candidatos à quimioprofilaxia.

### **3 OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a reativação do vírus da Hepatite B em pacientes que serão submetidos à imunossupressão, incluindo o seu manejo, indicação de profilaxia e as complicações.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto, foi feita uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health) - disponível em [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) em junho de 2017 - realizando-se a busca com o seguinte localizador: “Reactivation of Hepatitis B virus”. Nessa busca foram encontrados 1557 artigos, sendo selecionados pelo autor 13 artigos da língua inglesa e portuguesa que discutiam os aspectos epidemiológicos, clínicos e formas de profilaxia da reativação. Além disso, foi realizada busca em *homepage* de Sociedades Médicas para orientações conceituais e dados estatísticos.

## 5 HEPATITE B

### 5.1 EPIDEMIOLOGIA

A Hepatite B é uma infecção causada pelo vírus da Hepatite B (VHB), cuja vacina, desenvolvida desde 1982 (disponibilizada pelo SUS a partir da década de 1990), previne cerca de 95% a chance de infecção e suas principais complicações: hepatopatia crônica e o carcinoma hepatocelular (CHC) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017, LOPES e SCHINONI, 2010). Ainda é um grande problema de saúde pública e sabe-se que aproximadamente 02 bilhões de pessoas no mundo apresentam evidência de exposição prévia ao VHB (FELD, 2013). Só em 2015, o VHB resultou em 887.000 mortes, a maioria devido à cirrose hepática e CHC; e existe estimativa de que 257 milhões de pessoas são portadoras do HBsAg (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Em relação à distribuição geográfica, o VHB tem maior prevalência na região do Pacífico Ocidental e na África, onde 6,2% e 6,1% da população adulta está infectada, respectivamente (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Para reduzir a morbidade e mortalidade pelo VHB é necessário identificar os indivíduos candidatos ao rastreamento, prevenir a infecção através da vacinação em massa, bem como realizar o monitoramento e avaliar tratamento dos pacientes infectados pelo VHB com risco de complicações (TERRAULT e cols, 2015).

### 5.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO VHB

O VHB é classificado como protótipo de um vírus pertencente à família *hepadnaviridae* devido ao tropismo pela célula hepática, sendo o homem o hospedeiro natural (FELD, 2013). A lesão hepática decorre da resposta imune do hospedeiro, pois o vírus não tem atividade citopática (FONSECA, 2007). Apesar da preferência pela célula hepática, já foram observadas partículas de DNA (ácido desoxirribonucleico) de *hepadnavirus* nos rins, pâncreas e células mononucleares. O vírus sobrevive até 01 semana fora do corpo humano (ambiente externo). No plasma a vida média é de 01 a 03 dias, enquanto nos hepatócitos a sobrevivência varia de 10 a 100 dias com uma taxa



de replicação de vírions em torno de  $10^{11}$  por dia (LOPES e SCHINONI, 2010, FONSECA, 2007).

O VHB é muito infectivo e sabe-se que uma única partícula viral é capaz de infectar o homem (LOPES e SCHINONI, 2010). A transmissão pode ocorrer por via vertical (durante nascimento), via sexual, por meio de ferimento ou exposição cutâneos, compartilhamento de seringas e agulhas por usuários de drogas, por transfusão de sangue ou hemoderivados e por acidentes com materiais biológicos (LOPES e SCHINONI, 2010).

Quatro antígenos são produzidos pelo genoma do VHB: 1) antígeno de superfície do VHB (HbsAg), 2) antígeno e do VHB (HbeAg), 3) antígeno central (core) (HbcAg) e 4) antígeno X do VHB (HbxAg). A exata função do antígeno X e sua função sobre a carcinogênese não estão bem estabelecidas, mas acredita-se que ele possa influenciar na transformação celular e processo de carcinogênese (FONSECA, 2007, LOPES e SCHINONI, 2010).

O vírus B é formado por um invólucro externo (o qual contém a glicoproteína de superfície viral – antígeno de superfície) e uma estrutura interna (núcleo ou core) que compreende o antígeno nuclear da Hepatite B, o DNA viral e a proteína DNA polimerase (LOPES e SCHINONI, 2010). O genoma é uma cadeia de fita dupla parcial e circular e o ciclo de vida é caracterizado pela síntese do DNA de fita dupla parcial, através da transcriptase reversa. A replicação começa com a ligação do vírion com o hepatócito. Dentro do núcleo do hepatócito, a síntese da fita positiva de DNA do VHB é completada e o genoma viral é convertido para a forma de DNA circular, conforme demonstrado na figura 1. O DNA circular (cccDNA) serve como modelo para transcrição de diversas espécies de RNAs genômicas, sendo o componente estável do ciclo de replicação, que é relativamente resistente à ação de antivirais (LOPES e SCHINONI, 2010).

A meia-vida do cccDNA ainda não foi claramente definida, mas estudos *in vitro* indicaram que o mini cromossomo viral é muito estável dentro do hepatócito, onde parece sobreviver durante toda vida útil da célula. Sendo assim, a eliminação do cccDNA do fígado infectado representa um grande desafio e parece exigir a destruição do hepatócito infectado ou a indução de desestabilização do cccDNA. Essa informação é especialmente importante nos paciente com Hepatite B resolvida, sem

carga viral detectável e que serão submetidas à imunossupressão, podendo levar a recaída da atividade viral (ALLWEIS e DANDRI, 2017).

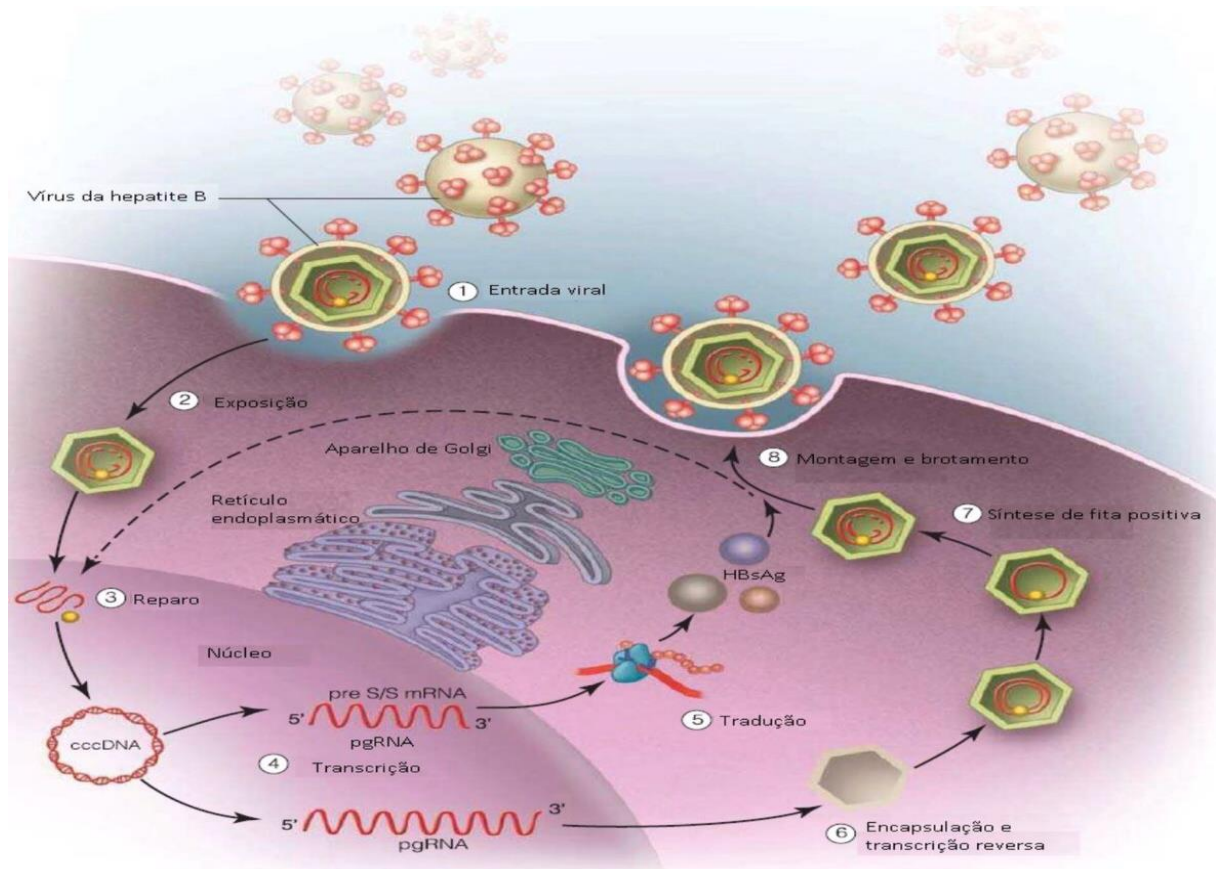


Fig 1: Representação esquemática do ciclo de vida do Vírus B (Reproduzido por: SCHAEFER, EAK; DIENSTAG, JL. Viral Hepatitis. ACP Medicine. 2012).

Apresentando uma diversidade viral complexa, o VHB apresenta diferentes subtipos e genótipos. Diferenças antigênicas no HbsAg estabelecem 4 subtipos: *adw*, *ayw*, *adr* e *ayr*. Oito diferentes genótipos (A – H) foram identificados, representando uma divergência do DNA viral de pelo menos 08%, isto é, diferentes mutações nas regiões dos genes pré core e promoter core basal durante a soroconversão do HbeAg para anti-Hbe (FONSECA, 2007, LOPES e SCHINONI, 2010). A prevalência dos genótipos varia de acordo com a região. Os genótipos A e B respondem melhor ao tratamento com Interferon (IFN) quando comparados ao C e D. O genótipo B é associado a altas taxas de soroconversão do HbeAg para anti-Hbe quando comparados ao genótipo C (FONSECA, 2007). As mutações na região pré core são mais comuns nos genótipos B, C e principalmente no D (LOPES e SCHINONI, 2010). Portadores do VHB mutante

pré core ou promotor core basal (hepatite crônica B HbeAg negativo) com genótipo D apresentam resistência significativa a Lamivudina (LAM) (LOPES e SCHINONI, 2010).

### 5.3 HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B

A infecção aguda pelo vírus da Hepatite B costuma ser benigna na maioria das vezes. Dois terços dos indivíduos infectados apresentam formas assintomáticas e evoluem para resolução. Um terço tem manifestações clínicas e, desses, apenas 10% tornam-se portadores crônicos do vírus, podendo evoluir para Hepatite B crônica, cirrose hepática e CHC (LOPES e SCHINONI, 2010). Porém o risco de cronicidade está relacionado com a idade da primo-infecção, como pode ser vista no quadro 01:

Resultado	Recém nascidos	Crianças	Adultos
Infecção crônica	90%	30%	1 – 5%
Recuperação	10%	70%	95 – 99%

Quadro 01: Risco de cronicidade e idade no momento da primo-infecção (Modificado de World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. Hepatite B. Versão 2.0, fevereiro de 2015. Worldgastroenterology.org).

A Hepatite B crônica (CHB) é tradicionalmente dividida em 4 fases que refletem a relação dinâmica entre a evolução e replicação viral e a resposta imune do hospedeiro (TERRAULT e cols, 2016). Essas fases não são necessariamente sequenciais e para caracterizá-las é fundamental identificar os níveis do HBV DNA, da alanina aminotransferase (ALT) e da presença ou não do HbeAg (FOURATI e PAWLITSKY, 2016). Isso é especialmente importante devido à “zona cinza” em que os níveis de HBV DNA e de ALT não estão na mesma fase (TERRAULT e cols, 2016).

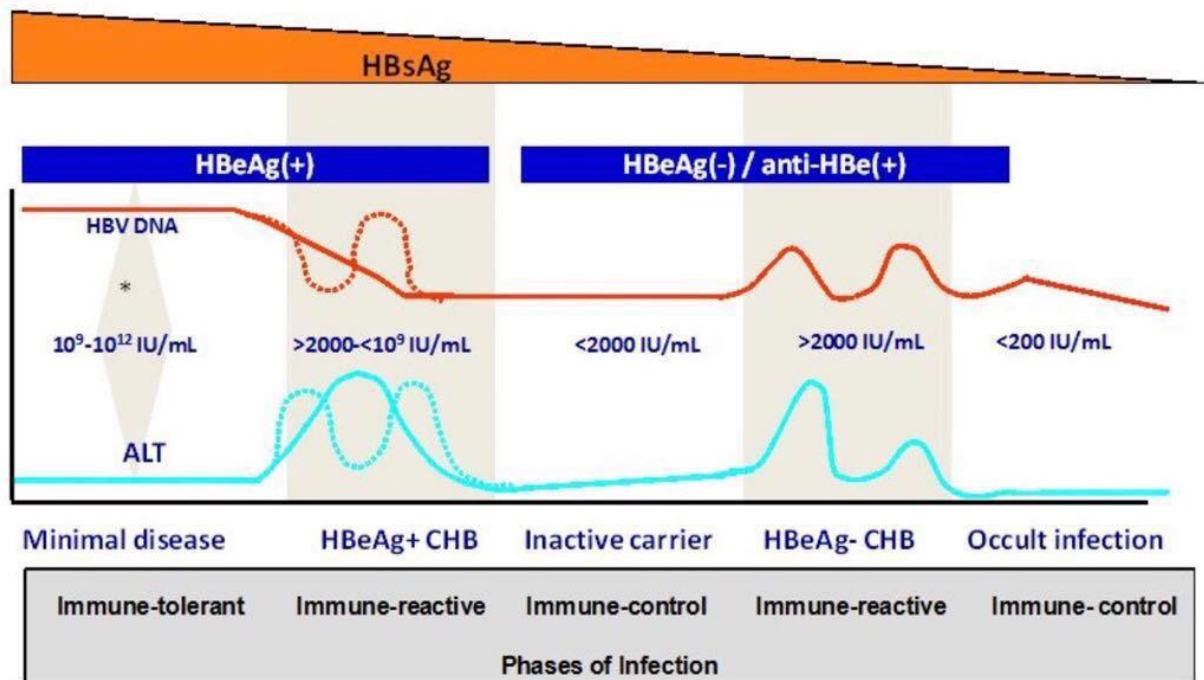


Figura 2: Marcadores e história natural da infecção crônica pela Hepatite B (Reproduzido de World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. Hepatite B. Versão 2.0, fevereiro de 2015. Worldgastroenterology.org).

- I. Fase não inflamatória (antiga fase de imunotolerância) – Essa fase é classicamente observada nas primeiras duas a três décadas após infecção perinatal (FOURATI e PAWLOTSKY, 2016). É caracterizada pela positividade do HbeAg, altos níveis de HBV DNA, altos níveis de replicação viral (maior que 20.000 UI/ml) sem evidência de agressão hepatocelular e com níveis normais ou baixos de aminotransferases (ALT menor que 19 U/L para mulheres e menor que 30 U/L para homens), ligeira ou nenhuma necroinflamação hepática e lenta ou nenhuma progressão para fibrose (TERRAULT e cols, 2016, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Os pacientes são altamente contagiosos nessa fase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).
  
- II. Fase inflamatória (antiga fase Imunorreativa) - Os pacientes entram nessa fase depois de um tempo variável, dependendo da idade em que aconteceu a infecção pelo VHB (TERRAULT e cols, 2016). Ela pode ocorrer após transmissão horizontal entre crianças ou adultos, ou tardiamente, naqueles que adquiriram por

transmissão vertical (FONSECA, 2007). A fase imunoativa pode durar de várias semanas a vários anos e é alcançada mais rapidamente nos pacientes que foram infectados durante a idade adulta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). É caracterizada pela positividade do HbeAg (VHB selvagem) ou do AntiHbe (VHB selvagem residual ou mutante pré core), relativamente menor nível de replicação viral (VHB) com baixos níveis ou níveis flutuantes de HBV DNA, aumento da atividade do sistema imunológico com maior necroinflamação hepática (moderada ou grave) em comparação à fase anterior, níveis aumentados ou flutuantes de ALT e progressão mais rápida da fibrose (TERRAULT e cols, 2016, FONSECA, 2007). Essa fase termina com a soroconversão para AntiHbe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Essa soroconversão ocorre em 50% das crianças e adultos após 5 anos e 70% após 10 anos (FONSECA, 2007).

- III. Fase inativa (portador inativo) - A transição para esta fase, como resultado da fase imunoativa, está marcada pela soroconversão do HbeAg para Anti-Hbe (ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2012). O momento da soroconversão é influenciada por diversos fatores, incluindo a idade de aquisição do vírus e o genótipo, podendo ser induzida por terapia antiviral (FOURATI e PAWLOTSKY, 2016). A frequência anual de soroconversão espontânea é menor que 02% nos pacientes cronicamente infectados antes dos 03 anos; esse valor aumenta para 12% durante a idade adulta (FOURATI e PAWLOTSKY, 2016). Os níveis séricos de HBV DNA são indetectáveis ou muito baixos (menor que 2.000 UI/ml), aminotransferases normais e desaparecimento da necroinflamação hepática. É necessário haver um seguimento mínimo de 1 ano dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) a cada 3 - 4 meses e dos níveis de HBV DNA sérico antes de classificar um doente como portador inativo do VHB (ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2012). O acompanhamento desses pacientes é *ad eternum* com determinações da ALT a cada 6 meses após o primeiro ano e com avaliação periódica dos níveis de HBV DNA, sendo mais intenso nos casos com níveis de HBV DNA acima de 2.000 UI/ml e abaixo de 20.000 UI/ml, nos quais a avaliação não invasiva de fibrose hepática poderá ser útil e a biópsia hepática poderá ser considerada (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA, 2015). A terceira fase

pode persistir indefinidamente, terminar com a soroconversão do HbsAg (Hepatite B resolvida) ou pode ocorrer a reativação viral (fase IV) (LOPES e SCHINONI, 2010). O acompanhamento regular permite rápida detecção de escape viral, resultado de imunossupressão ou de mutações que conferem ao vírus a capacidade de evadir da resposta imune do hospedeiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Aproximadamente 70 a 90% dos pacientes que estão nessa fase permanecem inativos durante toda a vida (FONSECA, 2007). A reversão espontânea para HbeAg-positivo pode ocorrer em até 08% dos pacientes (FOURATI e PAWLOTSKY, 2016).

- IV. Fase de escape imune (Fase de reativação imune - HbeAg negativo) - É caracterizada por níveis flutuantes de ALT e persistência da replicação viral com níveis de HBV DNA classicamente menores que a fase II com alto risco de fibrose hepática (FOURATI e PAWLOTSKY, 2016). Entre os que soroconvertem para antiHbe, 10 – 30% continuam a ter níveis aumentados de ALT e HBV DNA (subsequente a fase II), e aproximadamente 10 – 20% dos portadores inativos podem ter reativação da replicação e exacerbação da hepatite após anos quiescente (anos após a fase III) (TERRAULT e cols, 2016). Esses pacientes, em geral, são portadores de mutantes do vírus B (com mutações nas regiões pré core e/ou promotora do core do genoma viral) (LOPES e SCHINONI, 2010). Por esses motivos, é preciso seguimento continuado antes de classificar um paciente com ALT normal e níveis baixos de HBV DNA como portador inativo. Evidência surgida recentemente sugere que títulos baixos do HBV DNA (menor que 2.000UI/ml) combinado com títulos baixos de HBsAg (menor que 1.000 UI/ml) pode ajudar a identificar os portadores inativos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA, 2015).

Um pequeno grupo de pacientes pode persistir no estado de infecção oculta (alguns autores também a chamam de fase V), que é definida como uma longa persistência do genoma (HBV-DNA) nos tecidos hepáticos (em alguns casos no soro também) em indivíduos HBsAg-negativo com ou sem o AntiHBs, podendo o hepatócito funcionar como reservatório vírico (SERÔDIO, 2014, ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2012). A reativação vírica e clínica da infecção oculta pelo VHB têm sido observada repetidamente em diferentes condições clínicas, incluindo doenças

hematológicas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplante de células do tronco hematopoéticas e transplantes de órgãos (SERÔDIO, 2014).

Infecção resolvida é definida pelo *clearance* do HbsAg e aquisição do antiHbs. Esta situação pode ocorrer de forma espontânea em 01 a 03% dos casos anualmente (ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2012). Geralmente o HBV DNA sérico é indetectável (presente apenas no núcleo do hepatócito), enquanto o anticorpo AntiHbc, com ou sem o antiHbs, é detectável. A perda do HbsAg, prévio ao desenvolvimento de cirrose hepática, é associada à redução da descompensação e do CHC (ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2012). A importância desse conhecimento se deve principalmente no caso de imunossupressão, em que poderá ocorrer a reativação do vírus com reaparecimento do HbsAg (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA, 2015).

## **6. IMUNOSSUPRESSÃO E QUIMIOTERAPIA**

Pacientes infectados pelo HBV no período perinatal ou infância tem risco de 90% de evoluírem para infecção crônica, inicialmente com transaminases e histologia normais a despeito da intensa replicação do HBV, fase não inflamatória ou de imunotolerância. Eventualmente alguns pacientes apresentam reativação da resposta imune, levando à reativação (*flares*) de hepatite com potencial de dano hepático progressivo (FELD, 2013). Por fim, a maioria dos pacientes imunocompetentes ganha controle imunológico contra o HBV, com supressão da replicação viral, normalização das transaminases e perda do HbeAg (FELD, 2013). Entretanto, a replicação viral pode persistir cronicamente no hepatócito mesmo nos indivíduos com Anti-HBs positivo, isso porque o DNA circular permanece como modelo estável para replicação do VHB, podendo levar à reativação viral no caso de imunossupressão (KUSUMOTO e TOBINAI, 2014).

A reativação da Hepatite B pode ser definida pelo retorno da replicação do HBV DNA com aumento maior ou igual a 02 log acima da linha de base ou novo aparecimento do HBV DNA maior que 100 UI/ml em pacientes com níveis prévios indetectáveis, ou ainda, a detecção de HBV DNA acima de 20.000 UI/ml quando não se sabe o valor de base (SARIN e cols, 2016).

Pode-se considerar reativação viral o reaparecimento do HBV DNA em pacientes com viremia inicialmente indetectável e a sororreversão do HBsAg em pacientes antes HBsAg não reagentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; EASL, 2017)

### **6.1 SOROCONVERSÃO REVERSA E REATIVAÇÃO DO VHB**

O *clearance* do HBsAg é um potente indicador de controle imunológico. A re-emergência da infecção ativa com reaparecimento do HBsAg (soroconversão reversa) pode ocorrer após intensa imunossupressão, como o que ocorre nos pacientes portadores de neoplasia, em especial as hematológicas, e na síndrome da imunodeficiência humana em fase avançada. Soroconversão reversa pode levar a *flares* de HBV ou até mesmo a hepatopatia crônica progressiva (FELD, 2013). As manifestações clínicas da reativação variam, podendo ser assintomáticas até quadros de hepatite fulminante (KUSUMOTO e TOBINAI, 2014).

Existe um espectro sorológico que indica se a Hepatite B está em curso ou se foi resolvida, e a reativação do vírus vai depender do tipo de imunossupressão proposta (REDDY, 2015). Muitos aspectos da prevenção da Hepatite B ainda permanecem incertos, incluindo a melhor população para *screening*, os candidatos à terapia antiviral como profilaxia, o melhor agente terapêutico, a duração da profilaxia e o tipo e a duração da monitorização durante a profilaxia (REDDY, 2015). A reativação do HBV tem sido mais bem estudada com Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa), com relato de ocorrência tanto em HBsAg positivo como em HBsAg negativo com AntiHBc positivo (FELD, 2013).

A frequência de reativação entre os pacientes HBsAg positivo que recebem quimioterapia é de 40% aproximadamente e, dentre aqueles que reativaram, o risco de falência hepática é 13% e morte é de 16% (LOOMBA e cols, 2008).

A estimativa agrupada de cinco estudos randomizados e controlados para avaliação da profilaxia antiviral em que 139 pacientes com HBsAg positivo ou AntiHBc positivo foram comparados com 137 pacientes controle (para os quais foi oferecido tratamento no caso de reativação) mostrou que a profilaxia estava associada a uma redução do risco relativo de 87% de reativação (95% de intervalo de confiança, 70%-94%) e uma redução do risco relativo de 84% de *flares* de Hepatite (95% de confiança, 58%-94%) (REDDY, 2015).



Embora esses resultados justifiquem a profilaxia, os autores observaram que o risco de reativação tem correlação não só com o padrão sorológico, mas também com o tipo de imunossupressor e por isso dividiram os agentes terapêuticos em baixo, médio e alto risco para reativação (REDDY, 2015).

#### **6.1.1 Pacientes de alto risco para reativação do HBV: definido como risco de reativação maior que 10%.**

São os pacientes HBsAg positivo/AntiHBc positivo ou HBsAg negativo/AntiHBc positivo que estão em uso de agentes que atuam contra o Linfócito B (Rituximabe e Ofatumumabe); HBsAg positivo/AntiHBc positivo em uso de derivados da Antraciclina (Doxorrubicina) e os pacientes HBsAg positivo/AntiHBc positivo tratados com doses moderadas (10-20 mg prednisona dia ou equivalente) a altas (maior que 20 mg prednisona por dia ou equivalente) de corticóide por mais de 04 semanas (REDDY, 2015).

#### **6.1.2 Pacientes de moderado risco para reativação do HBV: definido como risco de reativação de 1 a 10%.**

Pacientes HBsAg positivo/Anti-HBc positivo ou HBsAg negativo/AntiHBc positivo tratados com anti TNF alfa (Adalimumabe, Etanercept, Infliximabe, Certolizumabe), inibidores de citocinas e integrinas (Abatacept, Ustequinumabe, Vedolizumabe) e inibidores de tirosina quinase (Imatinibe, Nilotinibe). Pacientes HBsAg positivo/AntiHBc positivo tratados com dose baixa de corticóide (menor que 10mg de prednisona por dia ou equivalente) por mais de 04 semanas. Os HBsAg negativo/Anti-HBc positivo tratados com dose moderada (10-20 mg prednisona dia ou equivalente) a alta de corticóide (maior que 20 mg prednisona por dia ou equivalente) por mais de 04 semanas ou derivados da antraciclina (Doxorrubicina) (REDDY, 2015).

#### **6.1.3 Pacientes de baixo risco para reativação do HBV: definido como risco de reativação menor que 1%.**

Pacientes HBsAg positivo/Anti-HBc positivo ou HBsAg negativo/AntiHBc positivo tratados com imunossupressores tradicionais (Azatioprina, 6-mercaptopurina,

Metotrexate), HBsAg positivo/AntiHBc positivo ou HBsAg negativo/AntiHBc positivo tratados com corticóide intra-articular ou qualquer dose oral de corticóide por menos de 01 semana, e paciente HBsAg negativo/AntiHBc positivo tratado com dose baixa (menor que 10mg dia de prednisona ou equivalente) de corticóide por mais de 04 semanas (REDDY, 2015).

## **6.2 REATIVAÇÃO DO VHB APÓS TERAPIA ANTI CÉLULAS B**

O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin e por mais de 25 anos o regime de quimioterapia com Ciclosporina, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona (CHOP) tem sido usado como tratamento padrão ouro (HUANG e cols, 2014). Porém, o desfecho clínico com a associação do Rituximabe (R-CHOP) tem sido muito mais satisfatório, sendo o novo padrão ouro do tratamento (HUANG e cols, 2014).

O controle imunológico da infecção pelo VHB é feito por células T citotóxicas com ação específica contra o vírus. O papel das células B ainda não está bem elucidado (KUSUMOTO e TOBINAI, 2014), portanto, o mecanismo de reativação associado com terapia anti-célula B ainda não foi completamente esclarecido (KUSUMOTO e TOBINAI, 2014).

Em 2014 foi publicado um estudo chinês que comparou o uso de Lamivudina (LAM) *versus* Entecavir para profilaxia de reativação do VHB em pacientes submetidos a quimioterapia R-CHOP e que apresentavam HBsAg positivo, com um total de 121 pacientes, em que todos completaram o tratamento para linfoma difuso de grandes células B com uma média de 06 ciclos de R-CHOP. Dos 60 pacientes que fizeram uso da LAM, 12 tiveram sua terapia profilática modificada (devido reativação ou hepatite relacionada ao VHB) e 48 seguiram o protocolo com LAM. Dezoito (30%) tiveram reativação viral e 14 (23,3%) desenvolveram Hepatite, sendo 08 casos associados ao VHB e 06 à quimioterapia. Dos 08 pacientes que desenvolveram Hepatite associada ao VHB, 02 tiveram a profilaxia modificada para Entecavir, 02 associaram Adefovir à LAM e 01 paciente recebeu Entecavir mais Adefovir. Outros 03 pacientes apresentaram Hepatite após troca para Entecavir e 01 evoluiu com falência hepática. Em contrapartida, 61 pacientes receberam Entecavir como profilaxia, sendo que 05 desenvolveram Hepatite (todos associados à quimioterapia) e 04 tiveram reativação

viral. Desses 04, apenas 02 tiveram sua terapia antiviral modificada, com aumento da dose do Entecavir e associação com Adefovir. A média de tempo para ocorrência de reativação foi de 3,2 meses, sendo o risco de desenvolvimento de Hepatite muito maior no grupo que usou LAM como profilaxia (HUANG e cols, 2014).

Uma análise multivariada mostrou que o esquema de quimioterapia com Rituximabe associado à esteroides é fator de risco independente para reativação do VHB quando comparado outros esquemas de quimioterapia (KUSUMOTO e TOBINAI, 2014).

### **6.3 REATIVAÇÃO DO VHB APÓS TERAPIA COM ANTI TNF ALFA**

Milhões de doses de anti TNF alfa são prescritas anualmente para tratamento de doenças autoimunes, incluindo Artrite Reumatóide, Espondilite Anquilosante, Doença Inflamatória Intestinal e Psoríase (PERRILLO, 2015). Há muito tempo tem sido descrito a reativação do VHB associado à terapia anti TNF em pacientes carreadores de HBsAg e, menos comum, nos indivíduos com Hepatite B resolvida (Anti-HBc positivo) (PERRILLO, 2015).

Foi proposto que o TNF alfa seria uma das principais citocinas envolvidas no controle da infecção pelo VHB. Níveis aumentados de TNF alfa e receptor p75 TNF tem sido encontrados no soro e no fígado de pacientes infectados pelo VHB (PÉREZ-ALVAREZ e cols, 2011). Alguns estudos sugerem um papel fundamental do TNF alfa em suprimir a replicação viral do VHB através de um efeito sinérgico com IFN (Interferon). O TNF alfa, ao inibir a expressão do gene supressor do VHB, estimula células T citotóxicas, que por sua vez secretam IFN gama e, por fim, induz a apoptose do hepatócito infectado por esse vírus (PÉREZ-ALVAREZ e cols, 2011).

O Infliximabe é um anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico mais potente, com grande citotoxicidade complemento-dependente (CARROL e FORGIONE, 2010). Já o Etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores de superfície celular e é menos capaz de ativar a citotoxicidade complemento-dependente quando comparado ao IFX (Infliximabe) (CARROL e FORGIONE, 2010). O Certolizumabe não tem nenhuma citotoxicidade complemento-dependente (CARROL e FORGIONE, 2010).

Estudos observacionais com inibidores de TNF tem sugerido baixa frequência de reativação em pacientes HBsAg positivo (0 – 08%) e ainda mais baixas naqueles com

Hepatite B resolvida (0 – 02%), porém alguns resultados são conflitantes (PERRILLO, 2015). Uma revisão de literatura encontrou 39% de reativação nos pacientes HBsAg positivo contra 05% naqueles com Hepatite B resolvida, mas deve-se levar em consideração que dois terços daqueles que reativaram foram tratados com mais de um imunossupressor (PERRILLO, 2015).

Outro estudo publicado em 2010 mostrou uma prevalência de reativação de 36% dos 25 pacientes com HBsAg positivo, apesar de que grande parte fez uso de terapia combinada (Corticóide, Azatioprina e Infliximabe) (LORAS e cols, 2010).

## **7. PROPEDEÚTICA**

Os pacientes com indicação de terapia imunossupressora ou quimioterapia devem realizar testes sorológicos com pesquisa de HBsAg e Anti-HBc antes de iniciar o tratamento. Os que tiverem resultados positivos, devem submeter-se à quantificação do HBV-DNA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A indicação de terapia profilática é baseada no perfil sorológico e no esquema imunossupressor proposto, conforme especificado acima (REDDY e cols, 2015).

### **7.1 INDICAÇÃO DE TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS EM PACIENTES QUE SERÃO SUBMETIDOS A IMUNOSSUPRESSÃO, BASEADO NOS CONSENSOS ATUAIS**

Tanto o consenso americano, lançado em 2015, como o brasileiro, de 2017, orientam o uso de antivirais de alta barreira de resistência, como o Entecavir, para uso profilático nos pacientes com risco alto (REDDY e cols, 2015, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Se optado pelo início da LAM, o Ministério da Saúde do Brasil orienta seu uso por apenas 04 meses e o HBV-DNA deve ser indetectável (caso não ocorra negatificação, o tratamento deve ser substituído por Entecavir ou Tenofovir o mais rápido possível) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A profilaxia deve ser iniciada o mais rápido possível; todavia, não se deve retardar o início do tratamento oncológico ou de doenças com manifestações graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A terapia antiviral profilática (antes da reativação) ou preemptiva (após a reativação) deve ser mantida por 06 a 12 meses após o término do tratamento imunossupressor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Em alguns casos, em que o esquema utiliza Rituximabe ou nos grupos de alto risco (maior que 10%), é orientado estender a profilaxia por 18 meses (ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2012). Caso a imunossupressão seja por tempo indefinido (pós transplante, por exemplo), a terapia antiviral deve ser mantida *ad eternum* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A terapia preemptiva, comum nos paciente de baixo e moderado risco, é baseada na monitorização de HBsAg e/ou HBV-DNA a cada 01 a 03 meses durante e após a imunossupressão. Caso haja soroconversão do HBsAg ou detecção do HBV-DNA, deve-se iniciar tratamento, independente nos níveis de transaminases (ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2017).

#### **7.1.1 Associação Americana de Gastroenterologia (AGA, 2015):**

O tratamento deve ser efetuado em todos os pacientes com risco moderado a alto.

#### **7.1.2 Ministério da Saúde do Brasil (MS, 2017):**

O tratamento deve ser efetuado em todos os pacientes com risco alto. Os pacientes com risco baixo ou moderado podem iniciar a terapia antiviral tanto no início da imunossupressão ou no caso de reativação.

O tratamento deve ser efetuado em todos quando não for possível a monitorização contínua.

#### **7.1.3 Associação Europeia de Estudo do Fígado (EASL, 2017):**

O tratamento profilático está indicado para todos HBsAg positivo, independente do tipo de imunossupressão.

Os pacientes HBsAg negativo e Anti-HBc positivo devem receber profilaxia se for esquema de alto risco de reativação (uso de Rituximabe ou transplante de células tronco, por exemplo), porém se viremia identificada, segue-se o protocolo igual dos pacientes HBsAg positivo.

Nos pacientes que serão submetidos a longa duração de imunossupressão, casos em que há dificuldade na monitorização ou risco desconhecido de reativação viral para novos biológicos, o tratamento profilático está indicado.

#### **7.1.4 Associação Ásia-Pacífico para Estudo do Fígado (APASL, atualização 2015):**

Está indicado profilaxia em todos os pacientes HBsAg positivos, portadores de câncer e que irão se submeter à terapia citotóxica ou imunossupressora.

Os pacientes HBsAg negativo mas com Anti-HBc positivo e HBV DNA sérico detectável, deve ser conduzido de forma igual ao paciente HBsAg positivo.

## **8. VACINAÇÃO**

O Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde recomenda a aplicação da primeira dose da vacina de hepatite B em recém-natos nas primeiras 12 a 24 horas do nascimento, o que resulta em alta eficácia na prevenção da transmissão vertical (LOPES e SCHINONI, 2010). O esquema de vacinação recomendado é a aplicação de 01 dose de vacina no dia zero, 01 mês e 06 meses. A vacina está indicada para todos os pacientes soronegativos, sendo que altas doses ou dose de reforço podem ser necessárias para se conseguir o Anti-HBs em pacientes imunocomprometidos (ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE ESTUDO DO FÍGADO, 2017).

## **9. CONCLUSÃO**

A reativação do vírus da Hepatite B durante e após tratamento imunossupressor é uma complicação conhecida, bem como a morbidade e mortalidade associadas. Apesar de vários estudos publicados acerca do assunto, as recomendações ainda são fracas, isso se deve a baixa qualidade dos dados disponíveis e do risco incerto de reativação viral durante imunossupressão. A escolha do agente profilático e a forma de monitorização desses pacientes em terapia imunossupressora são divergentes entre as diversas Sociedades Médicas.

Apesar de muitas incertezas acerca do assunto, é fundamental que o médico atente-se para essa grave complicação em caso de imunossupressão e realize sistematicamente o rastreio para infecção pelo VHB nessa circunstância. Essa conduta é um ponto em comum entre todas as sociedades médicas.

## 10. REFERÊNCIAS

ALLWEISS, L; DANDRI, M. **The Role of cccDNA in HBV Maintenance.** *Viruses*, v. 9, n. 6, p.156, jun 21. 2017.

CARROLL, MB; FORGIONE, MA. **Use of tumor necrosis factor alfa inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive: a literature review and potential mechanisms of action.** *Clin Rheumatol*, V. 29, P.1021-1029. 2010.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OS THE LIVER. **EASL Clinical Practice Guideline: Management of chronic hepatitis B virus infection.** *J Hepatol*, v. 57, n.1, p.167-85, jul. 2012.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OS THE LIVER. **EASL Clinical Practice Guideline on the management of hepatitis B virus infection.** *J Hepatol*, v. 67, p.370-98. 2017.

FELD, JF. **HBV Treatment in a Patient Who Will Be Receiving Immunosuppressive Therapy.** *Clinical Liver Disease*. v. 2, n. 1, p. 34-37, feb. 2013.

FOURATI, S; PAWLITSKY, JM. **Recent advances in understanding and diagnosing hepatitis B virus infection.** *F1000 Research*, Faculty Rev-2243 v.5, sep 6. 2016.

FONSECA, JCF. **História natural da Hepatite crônica B.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 40, n. 6, p. 672-677, nov/dez. 2007

HUANG, H; LI, X; ZHU, J; YE, SHENG; ZHANG, H; WANG, W; WU, X; PENG, J; XU, B; LIN, Y; CAO, Y; LI, H; LIN, S; LIU, Q; LIN, T. **Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy.** *Jama*, v. 312, n. 23, dec 17. 2014.

KUSUMOTO, S; TOBINAI, K. **Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. v. 2014, n. 1, p. 576-83, dec 5. 2014.

LOOMBA, R; ROWLEY, A; WESLEY, R; LIANG, TJ; HOOFNAGLE, JH; PUCINO, F; CSAKO, G. **Systematic Review: The Effect of Preventive Lamivudine on Hepatitis B Reactivation during Chemotherapy.** *Ann Intern Med*, v. 148, n. 7, p.519-528, apr 1. 2008.

LOPES, TGSL; SCHINONI, MI. **Aspectos gerais da Hepatite B.** *R. Ci. Med. Biol (Salvador)* v.10, n.3, p.337-344, set/dez. 2011.

LORAS, C; GISBERT, JP; MINGUEZ, M; MERINO, O; BUJANDA, L; SARO, C; DOMENECH, E; BARRIO, J; ANDREU, M; ORDÁS, I; VIDA, L, BASTIDA, G; GONZÁLES-HIUX, F, PIQUERAS, M; GINARD, D; CALVET, X; GUTIÉRREZ, A; ABAD, A; TORRES, M; PANÉS, J; CHAPARRO, M; PASCUAL, I; RODRIGUEZ-



CARBALLEIRA, M; FERNÁNDEZ-BAÑARE, F; VIVER, JM, ESTEVE, M. **Liver dysfunction related to Hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy.** Gut, v.59, p.1340-1346, jun. 2010

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções.** Brasília, Ed. MS – OS 2017/0069, 1 ed. 2017

PEREZ-ALVES, R; DIAZ-LUGARES, C; GARCIA-HERNANDEZ, F; LOPES-ROSES, L; BRITO-ZERON, P; PEREZ-DE-LIS, M; RETAMOZO, S; BOVÉ, A; BOSCH, X; SANCHEZ-TABIAS, JM; FORNES, N; RAMOS-CASALS, M; BIOGEAS, Study Group. **Hepatitis B vírus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases.** Medicine (Baltimore). V. 90, n.6, p.359-371, nov. 2011

PERRILO, RP. **Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Hepatitis B Virus-Infected Individuals: How Loud is the Alarm Bell?** Hepatology, v.62, n.1, p.16-18, mar. 2015

REDDY, KR; BEAVERS, KL; HAMMOND, SP; LIM, JK; FALCK-YTTER, YT. **American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy.** Gastroenterology, v. 148, n. 1, p.215-219. 2015.

SARIN, SK; KUMAR, M; LAU, GK; ABBAS, Z; CHAN, HL; CHEN, CJ; CHEN, DS; CHEN, HL; CHEN, PJ; CHIEN, RN; DOKMECI, AK; GANE, E; HOU, JL; JAFRI, W; JIA, J; KIM, JH; LAI, CL; LEE, HC; LIM, SG; LIU, CJ LOCARNINI, S; AL MAHTAB, M; MOHAMED, R; OMATA, M; PARK, J; PIRATVISUTH T; SHARMA, BC; SOLLANO, J; WANG, FS; WEI, L; YUEN, MF; ZHENG, SS; KAO, JH. **Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update.** Hepatol Int, v. 10, n. 1, p. 1-98, jan. 2016.

SERÔDIO, A.E.M. **A imunossupressão e a Reativação do Vírus da Hepatite B.** Porto, 2014. 33 f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

SCHAEFER, EAK; DIENSTAG, JL. **Viral Hepatitis.** ACP Medicine. 2012

TERRAULT, NA; BZOWEJ, NH; CHANG, KM; HWANG, JP; JONAS, MM; MURAD, MH. **AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B.** Hepatology, v.63, n.1, p. 261-83, jan. 2016.

WHO. **Global hepatitis report, 2017.** Geneva Switzerland: World Health Organization, apr, 2017. Disponível em: < <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>> Acessado em jul.2017.

WHO. **Hepatitis B – Fact Sheet.** Geneva Switzerland: World Health Organization, jul, 2017. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>> Acessado em Jul.2017.

WHO. **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. Hepatite B.**  
Versão 2.0, fev. 2015. Disponível em: <  
<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-portuguese-2015.pdf>> Acessado em Jul.2017.

GONÇALVES, C.S.; PEREIRA, F.E.L; **Estudo comparativo de carcinomas hepatocelulares HBsAg positivos e negativos diagnosticados do Espírito Santo** (Brasil), Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo, 83: 126, 1983.