

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

MALU FAVARATO

REATIVAÇÃO DE HEPATITE B E IMUNOSSUPRESSÃO:
REVISÃO DA LITERATURA

Vitória

2017

MALU FAVARATO

REATIVAÇÃO DE HEPATITE B E IMUNOSSUPRESSÃO:
REVISÃO DA LITERATURA

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

Orientadora: Prof. Dra Luciana Lofego Gonçalves.

Vitória
2017

Agradeço a Deus por iluminar meus passos.

*Aos meus pais pela confiança em mim depositada
e por estarem sempre ao meu lado.*

*Ao meu irmão e namorado pelo companheirismo
e estímulo nos momentos difíceis.*

"A persistência é o caminho do êxito".

Charles Chaplin

RESUMO

Os avanços no tratamento das doenças inflamatórias e neoplásicas ao longo do tempo, com o aumento do uso de agentes quimioterápicos e imunossupressores se depararam com o desafio do aumento do risco de reativação do vírus da hepatite B (VHB) em pacientes suscetíveis. A reativação do VHB é uma complicação bem conhecida da terapia imunossupressora e o risco de reativação do VHB está associado ao estado sorológico do indivíduo e à potência e duração da imunossupressão. Indivíduos com hepatite B crônica e indivíduos com infecção prévia, mas resolvida, são ambos suscetíveis a reativação. Essa é uma condição potencialmente fatal que pode levar a insuficiência hepática e morte em casos extremos. É importante reconhecer que a reativação do VHB em uso de terapia imunossupressora é potencialmente evitável. Portanto, a identificação de pacientes em risco e a instituição de terapia antiviral profilática e/ou preemptiva é essencial.

ABSTRACT

The advances in treatment of inflammatory and neoplastic disease along the time, with the increasing use of chemotherapeutic and immunosuppressive agents encounter with the challenging rise of hepatitis B virus (HBV) reactivation in susceptible patients. The HBV reactivation is a well knew complication of immunosuppressive therapy and the HBV reactivation risk is associated to serologic conditions of patient and the potency and duration of immunosuppression. Individuals with chronic hepatitis B and those who have previously infected but have resolved the infection are susceptible to reactivation. This is a potentially fatal condition and can lead to hepatic insufficiency and death in extremely cases. Its important recognize that HBV reactivation associated to immunosuppressive therapy is potentially avoidable. Therefore, the identification of risk patients and the institution of preemptive and/or prophylactic antiviral therapy is essential.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reativação do VHB	19
Figura 2 – Fases da reativação do VHB.....	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratificação de risco de reativação segundo a AAG.....24

Quadro 2 – Estratificação de risco de reativação conforme o MS.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fases da infecção pelo VHB.....	17
---	-----------

LISTA DE SIGLAS

VHB	Vírus da Hepatite B
OMS	Organização Mundial da Saúde
CHC	Carcinoma Hepatocelular
ALT	Alanina Amino Transferase
EASL	Associação Europeia para o Estudo do Fígado
APASL	Associação da Ásia Pacífico para o Estudo do Fígado
AASLD	Associação Americana para o Estudo das doenças do fígado
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TACE	Quimioembolização Transarterial
AAG	Associação Americana de Gastroenterologia
EUA	Estados Unidos da América
ETV	Entecavir
TDF	Tenofovir

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA.....	13
3 OBJETIVO	14
4 MATERIAL E MÉTODO.....	15
5 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
5.1 FASES DA INFECÇÃO PELO VHB.....	16
5.2 REATIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B	18
5.2.1 Definições de reativação do VHB.....	18
5.2.2 Mecanismos de reativação do VHB.....	20
5.2.3 Risco para reativação de hepatite B.....	21
5.2.4 Classificação do Risco de reativação do VHB.....	23
5.2.5 Prevenção da reativação do vírus da hepatite B.....	24
6 CONCLUSÃO.....	29
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B (VHB) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção crônica causada pelo vírus atinge aproximadamente 350 milhões de pessoas, sendo a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)¹. Apesar da infecção crônica ter o potencial de levar à lesão hepática progressiva, a maioria dos pacientes é assintomática, e, por conseguinte, permanecem sem diagnóstico até o aparecimento de sinais ou sintomas de doença hepática crônica².

A prevalência da infecção pelo VHB varia muito em todo o mundo, sendo baixa (<1%) e moderada (1-2%) nos países ocidentais enquanto na Ásia e na maior parte da África é muito mais elevada (> 8%)³.

A reativação do VHB é uma complicação potencialmente grave da terapia imunossupressora, podendo estar associada à alta morbidade e mortalidade⁴. A maioria dos casos ocorre em pacientes com HBsAg positivo, mas também pode ocorrer em paciente HBsAg negativo com Anti-HBc positivo⁵.

As manifestações clínicas da reativação do VHB variam desde uma hepatite anictérica, autolimitada e assintomática a insuficiência hepática grave e potencialmente fatal. A melhor forma de prevenção é a identificação de pacientes com infecção pelo vírus antes do início da terapia imunossupressora⁶.

A maioria dos centros, como o Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos da América, a Associação Europeia para o Estudo do Fígado e Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado recomendam rastreamento universal para o VHB antes do início da terapia imunossupressora, sendo a triagem realizada com testes de HBsAg e anti-HBc⁷.

Nessa revisão de literatura abordamos os mecanismos de ação, os fatores de risco, os conceitos, o rastreamento e a prevenção da reativação do vírus da hepatite B, comparando as condutas de cada *Guideline*, com intuito de atualizar e informar sobre essa possível complicação.

2 JUSTIFICATIVA

A reativação do VHB é uma complicação relativamente comum em pacientes que necessitam de tratamento com drogas imunossupressoras, que pode ser evitada por meio do rastreamento e do uso de terapia antiviral para pacientes selecionados. A reativação é uma condição potencialmente grave e fatal. Sendo assim, é de grande importância que os médicos hepatologistas, assim como todas as outras especialidades prescritoras de medicamentos imunossupressores tenham conhecimento dessa complicação.

3 OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a reativação do vírus da hepatite B em vigência do uso de terapia imunossupressora, com a finalidade de orientar sobre a necessidade de rastreamento da doença, o início da terapia preventiva, quando necessária, e a droga antiviral mais indicada.

4 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov de dezembro de 2016 até maio de 2017) realizando-se uma busca com os seguintes localizadores “*reactivation hepatitis b immunosuppression*”, no período dos últimos 10 anos. Dessa busca foram encontrados 108 artigos sendo selecionados pela autora 17 artigos da língua inglesa para elaboração da revisão. Além dos artigos selecionados, foi utilizado o Protocolo do Ministério da Saúde de 2016.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 FASES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

O VHB replica de forma eficiente nos hepatócitos e se integra ao DNA do hospedeiro. O curso natural da infecção pelo VHB é determinada pela interação da replicação viral e da resposta imune do hospedeiro, evoluindo em quatro fases⁸, conforme mostra a tabela 1. Cada fase reflete a relação entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro, sendo que cada uma tem duração variável e a pessoa infectada com o VHB não necessariamente irá evoluir por todas elas⁹.

A primeira fase ou fase de imunotolerância é caracterizada por uma alta replicação viral, sem evidências de lesão hepatocelular. Nessa fase os níveis de DNA do VHB são elevados, o HBeAg é positivo, os níveis de alanina amino transferase (ALT) são normais e não há sinais de inflamação significativa ou fibrose na biópsia hepática. A duração é bastante variável, porém tende a ser mais longa naqueles indivíduos infectados no período perinatal⁹.

Na segunda fase ou fase de imunoclearance o HBeAg é positivo, os níveis de DNA do VHB permanecem elevados, porém, agora, associados a um aumento de ALT e presença de inflamação e fibrose à biópsia hepática. A idade média de início desta fase é de 30 anos, entre os infectados na infância. A soroconversão do HBeAg para anti-HBe caracteriza a transição para fase inativa. A taxa de soroconversão espontânea de HBeAg positivo para anti-HBe positivo é muito pequena nas crianças e aumenta progressivamente com a idade chegando a uma taxa de 12% ao ano em adultos⁹.

A terceira fase ou fase de portador inativo é caracterizada por níveis baixos ou indetectáveis de DNA do VHB, HBeAg negativo, níveis de ALT normais e presença de anti-HBe. À histologia hepática nota-se mínima atividade necroinflamatória e fibrose variável¹⁰. Cerca de 80% dos pacientes que apresentaram soroconversão espontânea do HBeAg continuarão na fase inativa, porém cerca de 4% a 20% dos portadores inativos terão uma ou mais reversões para HBeAg positivo. Cerca de

10% a 20% dos portadores inativos podem ter reativação da replicação do VHB e exacerbações de hepatite após anos de quiescência, **configurando a quarta fase ou fase de reativação**³.

Entre aqueles que soroconverteram de HBeAg para anti-HBe, 10% a 30% continuam a ter níveis elevados de ALT e de DNA do VHB. A maioria desses pacientes abriga variantes do VHB na região pré-core e/ou core-promoter e a histologia do fígado evidencia atividade necroinflamatória e fibrose³.

A infecção crônica B resolvida é definida pela perda do HBsAg e presença do anti-HBs. Aproximadamente 0,5% dos portadores inativos irão perder o HBsAg anualmente; a maioria desenvolverá anti-HBs⁹.

O risco de desenvolvimento de doença hepática é variável. Nos adultos com hepatite crônica B não tratados, a incidência cumulativa de cirrose em 5 anos é de 8% a 20%, e entre aqueles com cirrose, o risco de descompensação hepática é de 20%. Fatores relacionados ao vírus, ao hospedeiro e ao meio ambiente influenciam no risco de cirrose e CHC. Níveis de DNA de VHB, níveis de ALT e status de HBeAg estão entre os determinantes mais importantes do risco de progressão para cirrose, enquanto que os níveis de DNA do VHB (> 2.000 UI / mL), o estado do HBeAg e a presença de cirrose são preditores do risco de CHC⁹.

Tabela 1. Fases da infecção pelo VHB

Fases	ALT	HBV DNA	HBeAg	Histologia Hepática
Imunotolerante	Normal	Elevado (>1 milhão UI/ml)	Positivo	Inflamação e fibrose mínimas
Imunoclearance	Elevado	Elevado (>20.000 UI/ml)	Positivo	Inflamação e fibrose moderada a intensa
Portador inativo	Normal	Baixo ou indetectável (<2.000 UI/ml)	Negativo	Inflamação mínima, mas fibrose variável
Fase de reativação	Elevado	Elevado (>2.000 UI/ml)	Negativo	Inflamação e fibrose moderada a intensa

Modificada de Terrault et al⁸.

5.2 REATIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

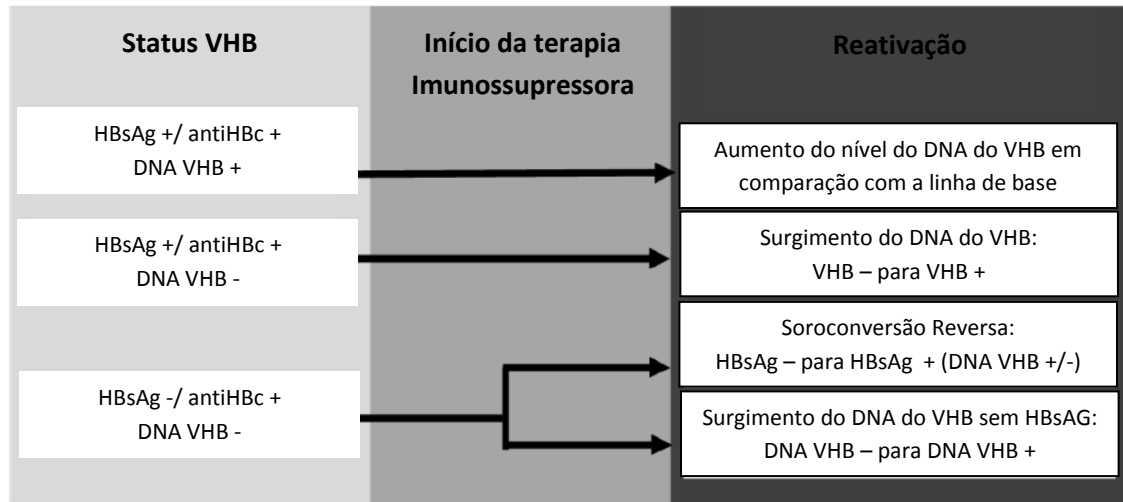
A reativação do VHB é uma condição potencialmente grave que é frequentemente induzida pela terapia imunossupressora. Foi descrita pela primeira vez há aproximadamente 50 anos em pacientes submetidos à quimioterapia para câncer e transplante de rim. É mais frequentemente vista em pacientes com HBsAg e anti-HBc positivos, mas pode ocorrer também em pacientes com infecção resolvida, definida por HBsAg negativo e anti-HBc positivo⁴.

5.2.1 Definições de reativação do VHB

Uma das principais dificuldades na definição da reativação do VHB são os diferentes critérios utilizados para o seu diagnóstico. Tanto a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), quanto a Associação da Ásia Pacífico para o Estudo do Fígado (APASL) consideram a sororeversão do HBsAg e o aumento dos níveis de DNA do VHB como critério de diagnóstico, enquanto que a Associação Americana para o Estudo das doenças do fígado (AASLD) define reativação do VHB como o ressurgimento da atividade necroinflamatória no fígado de paciente portador inativo ou que tinha hepatite B resolvida².

Recentemente foi realizada a primeira tentativa de estabelecer uma nomenclatura padronizada. A reativação do VHB foi definida como um aumento significativo na replicação do VHB (aumento maior que 2 log dos níveis basais ou reaparecimento do DNA do VHB em níveis ≥ 100 UI/mL) em pacientes com níveis anteriormente estáveis ou indetectáveis respectivamente. Os tipos de reativação foram descritos como soroconversão reversa (reaparecimento de HBsAg), ou o aparecimento de DNA do VHB no soro, na ausência de HBsAg², conforme mostra a figura 1.

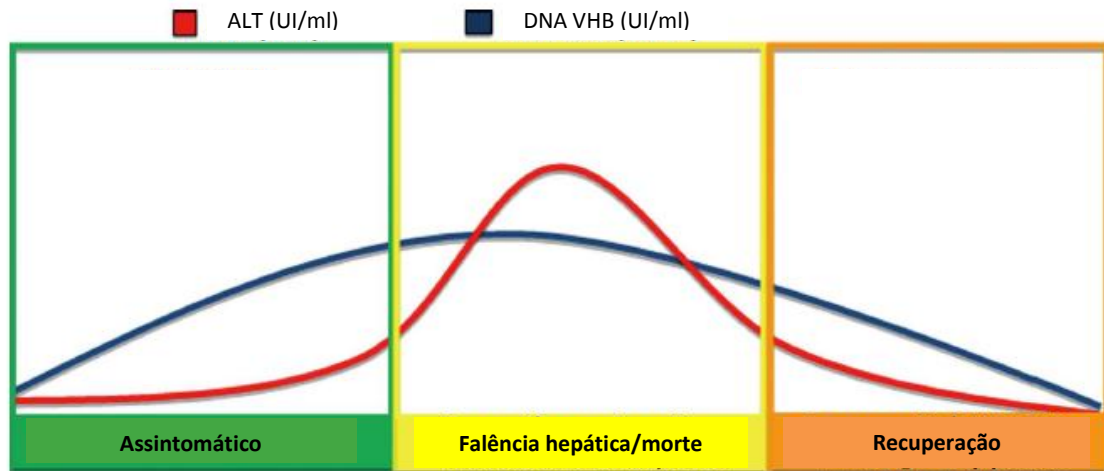
Figura 1. Reativação do VHB



Modificado de Hwang e Lok⁷.

A evolução da reativação tem sido descrita por alguns autores em três fases, conforme figura 2. Durante a primeira fase há um aumento nos níveis de DNA em paciente HBsAg positivo ou um reaparecimento de HBsAg ou do DNA do VHB em paciente anteriormente HBsAg negativo ou com DNA do VHB indetectável. Nessa fase o paciente é assintomático e os níveis de ALT são normais. Durante a segunda fase, os níveis de DNA do VHB, assim como os de ALT encontram-se elevados, podendo ou não apresentar sintomas de hepatite aguda. Em alguns pacientes, há progressão da lesão hepática, resultando em insuficiência hepática e morte. Na terceira fase, há resolução da lesão hepática espontaneamente ou por meio de suspensão da terapia imunossupressora ou início da terapia antiviral⁷.

Figura 2. Fases de reativação do VHB



Modificado de Bessone e Dirchwolf².

5.2.2 Mecanismos de reativação do VHB

Após a infecção pelo VHB, o DNA viral é incorporado ao cccDNA do hospedeiro. Mesmo com a resolução sorológica da infecção, ou seja, com a perda do HBsAg, DNA do VHB indetectável e aparecimento de anti-HBs, o DNA do VHB pode permanecer nos hepatócitos e em outras células¹¹.

Durante o período de latência viral, a replicação do vírus no fígado ou em células mononucleares é controlada por meio da imunidade adaptativa, incluindo células T helper CD4 + específicas do VHB, células T citotóxicas CD8 + específicas do VHB, células B que funcionam como apresentadoras de antígenos e citocinas como Interferon gama e Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa¹¹.

Os mecanismos específicos para reativação da infecção não são totalmente elucidados, mas acredita-se que o evento inicial seja uma interrupção na capacidade do sistema imunitário do hospedeiro em controlar a replicação do vírus da hepatite B (HBV)³. Quando a imunidade adaptativa do hospedeiro é comprometida pela terapia imunossupressora dirigida contra células T ou células B, existe uma perda resultante do controle da imunidade que permite uma maior replicação do VHB¹¹.

A reativação da replicação do HBV durante a terapia imunossupressora pode ocorrer indiretamente por meio da supressão do controle imunológico, mas também diretamente com a utilização de esteroides por meio da estimulação de um elemento responsivo a glicocorticoide no genoma de HBV, levando a uma sobrerregulação da expressão genética do vírus¹².

5.2.3 Risco para reativação de hepatite B

Nem todos os pacientes com infecção crônica pelo VHB submetidos à terapia imunossupressora irão apresentar reativação. Entre os que desenvolvem a doença, não é totalmente compreendido por que alguns têm um curso autolimitado, enquanto outros progridem para insuficiência hepática e morte. Para tentar explicar essas variações alguns estudos sugerem que fatores relacionados ao hospedeiro com doença de base e tipo de terapia imunossupressora e fatores relacionados ao vírus podem contribuir para o desfecho da doença⁷.

Vírus

Quanto ao estado sorológico, os pacientes HBsAg positivos têm um risco mais elevado de reativação do VHB, quando comparados aos que são HBsAg negativo e anti-HBc positivo. A presença do HBsAg está associada a um aumento de 5 a 8 vezes no risco de reativação. Além disso, pacientes com níveis detectáveis ou altos de DNA do VHB no soro antes do início da terapia imunossupressora têm um risco maior do que aqueles indivíduos com níveis indetectáveis ou baixos DNA do VHB⁶.

Hospedeiro

Entre os fatores relacionados ao hospedeiro, estudos demonstram que pacientes do sexo masculino mostraram maior risco para desenvolvimento de reativação do VHB, quando comparado ao sexo feminino⁷. Não está claro se existem diferenças relacionadas ao gênero na imunidade adaptativa relacionada ao VHB ou se o risco aumentado com sexo masculino se relaciona com diferenças de gênero na incidência de doenças que necessitam de terapia imunossupressora¹¹. Em relação à doença de base, a maior incidência de reativação do VHB é observada em doentes

candidatos a quimioterapia para neoplasias malignas hematológicas, particularmente os linfomas. Essa associação frequente de linfoma e reativação do VHB pode estar relacionada à intensidade do esquema de quimioterapia, resultando em imunossupressão acentuada ou pode também estar relacionada a uma maior prevalência de infecção do VHB entre pacientes com linfoma¹³. Tanto o VHB quanto o vírus da hepatite C são vírus que levam à ativação persistente das células B e com isso são potenciais precursores da doença⁶.

Outras doenças bastante relacionadas à reativação do VHB são as doenças auto-imunes. O uso de terapias biológicas nesses pacientes está cada vez mais frequente. Esses agentes são usados para tratamento de doenças auto-imunes reumatológicas, do trato gastrointestinal e condições dermatológicas; particularmente a artrite reumatóide, a doença inflamatória intestinal e a psoríase respectivamente¹².

Drogas

A intensidade da imunossupressão pode também ser um fator de risco. Evidências apoiam um efeito aditivo ou sinérgico dos múltiplos agentes imunossupressores sobre o risco de reativação do VHB. Isto significa que os regimes de quimioterapia complexos, que frequentemente proporcionam as melhores respostas ao câncer, podem também levar a um maior risco de reativação¹¹.

Nem todas as terapias imunossupressoras têm sido comprovadamente associadas à reativação do VHB. O uso de corticosteróides é um fator de risco bem conhecido, e tanto seu uso em terapia quimioterápica como para tratamento de condições não malignas podem levar a reativação, dependendo da dose e do tempo de tratamento¹⁴. Os anticorpos monoclonais contra o antígeno de superfície CD20 de células B (anti-CD20), como Rituximabe e Ofatumumabe, também podem aumentar as chances de reativação do VHB, sendo o risco aumentado em até cinco vezes com Rituximabe. Quando essa mesma droga é combinada à quimioterapia, a taxa de reativação com esse agente pode chegar a 50%¹⁵. Outro fator relevante é que a reativação pode ocorrer em período superior a um ano após o fim dessa medicação. Outros agentes biológicos, incluindo anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral (anti-TNF), como por exemplo, Infliximabe, Adalimumabe e Etanercepte demonstraram uma taxa de reativação de até 35% em pacientes

HBsAg-positivos com artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória e outras condições não malignas. Outros agentes que provaram aumentar o risco de reativação do VHB incluem a Quimioembolização Transarterial (TACE) com Doxorubicina realizada em pacientes com carcinoma hepatocelular, o transplante de células-tronco hematopoéticas, metotrexato, antraciclina e outros agentes biológicos, incluindo inibidores da tirosina quinase e Ustekinumabe¹⁴.

Desse modo pode-se inferir que pacientes HBsAg positivos são mais susceptíveis a reativação do VHB quando submetidos a terapia com fármacos de potência imunossupressora leve a moderada (como por exemplo, certos inibidores de TNF-alfa), enquanto que pacientes positivos para anti-HBc geralmente tem um risco muito mais baixo, a menos que submetidos a tratamentos com imunossupressores muito potentes como os que utilizam Rituximabe¹¹.

5.2.4 Classificação do Risco de reativação do VHB

O risco de reativação do VHB durante a imunossupressão pode ser classificado em alto, médio e baixo risco mediante a combinação do status sorológico e do tipo de imunossupressor utilizado⁴.

A imunossupressão é considerada de alto risco quando o risco de reativação é superior a 10%, como ocorre nos pacientes em uso de drogas anti-CD20 como o Rituximabe, em que o risco de reativação é de 30 a 60%, mesmo em pacientes com infecção resolvida pelo VHB (antiHBc positivo e HBsAg negativo). O risco também é considerado alto para pacientes HBsAg positivos em uso de derivados da antraciclina, como a Doxorubicina, e em uso de corticoides em doses elevadas ou moderadas por mais de 4 semanas⁴.

A imunossupressão é considerada de médio risco quando o risco de reativação é de 1 a 10% e a imunossupressão é considerada de baixo risco quando o risco de reativação é inferior a 1 %⁴.

O quadro abaixo exhibe as terapias classificadas como baixo, médio e alto risco, segundo a Associação Americana de Gastroenterologia (AAG).

Quadro 1. Estratificação de risco de reativação segundo a AAG

Terapia	HBSAG positivo	HBSAG negativo/ anti HBC positivo
Depletore de células B (Rituximabe, Ofatumumabe)	Alto risco	Alto risco
Derivados da antraciclina(Doxorubicina, Epirrubicina)	Alto risco	Moderado risco
Corticoide em dose alta[†] ou moderada^{**} por ≥ 4 semanas	Alto risco	Moderado risco
Corticoide em dose baixa por ≥ 4 semanas	Moderado risco	Baixo risco
Inibidores de TNF α (Etanercepte, Adalimumabe, Infliximabe)	Moderado risco	Moderado risco
Inibidores de citocinas ou integrinas (Abatacept, Natalizumabe, Ustekinumabe, Vedolizumabe)	Moderado risco	Moderado risco
Inibidores da tirosina quinase (Imatinibe, Nilotinibe)	Moderado risco	Moderado risco
Imunossuppressores tradicionais (Azatioprina, Metotrexate)	Baixo risco	Baixo risco
Corticoide ≤ 1 semana	Baixo risco	Baixo risco
Corticoide intrarticular	Baixo risco	Baixo risco

*Corticoide em dose alta: ≥ 20mg de prednisona. **Corticoide em dose moderada: 10-20mg de prednisona

Modificada de Reddy e cols¹⁶.

5.2.5 Prevenção da reativação do vírus da hepatite B

A melhor forma de prevenir a reativação do VHB é a identificação de pacientes infectados antes do início da terapia imunossupressora. Dados da literatura mostram

que nos Estados Unidos da América (EUA) apenas 35% dos pacientes cronicamente infectados com o VHB estão cientes da sua infecção⁶.

O Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos EUA, a Associação Europeia para o Estudo do Fígado, e a Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado recomendam o rastreamento universal para o VHB antes do início da terapia imunossupressora, enquanto a Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e a Rede Nacional de Compreensão do Câncer recomendam a triagem apenas em pacientes com fatores de risco para aquisição da hepatite B⁶.

A triagem, realizada com testes de HBsAg e anti-HBc, tem por objetivo identificar pacientes infectados que podem se beneficiar da terapia antiviral preventiva ou monitorização rigorosa¹².

O tratamento profilático para reativação do VHB(terapia antiviral preventiva) refere-se à terapia antiviral que se inicia antes ou concomitantemente ao início da terapia imunossupressora, ou seja antes de ocorrer elevação do níveis de aminotransferase ou do DNA do VHB. Por outro lado, a terapia preemptiva é definida como o início de terapia antiviral na ocorrência de elevação do DNA do VHB ou das aminotransferases porém antes do início dos sintomas².

A Associação Americana de Gastroenterologia recomenda profilaxia antiviral para pacientes que serão submetidos a terapia de risco alto e moderado. Nestes casos o tratamento deve ser continuado por pelo menos 6 meses após a interrupção da terapia imunossupressora e por pelo menos 12 meses para agentes supressores de células B. Em pacientes com terapia classificadas como risco baixo a AAG não recomenda uso de profilaxia¹⁶.

A Associação Europeia para Estudos do Fígado em recente *guideline* recomenda que todos os pacientes HBsAg positivos sejam acompanhados em centros de referência para avaliação da necessidade de iniciar terapia antiviral independente da imunossupressão ou como profilaxia de reativação. Em caso de profilaxia, essa deve continuar por pelo menos 12 meses após o término do tratamento imunossupressor, ou 18 meses caso a imunossupressão seja feita com Rituximabe, Devem ser realizadas dosagens de transaminases e DNA do VHB a cada 3 a 6 meses durante

a profilaxia e pelo menos 12 meses após a retirada do antiviral. Pacientes HBsAg negativos e anti-HBc positivos que estão no grupo de alto risco (incluindo indivíduos tratados com Rituximabe ou aqueles submetidos ao transplante de células tronco), recomenda-se profilaxia antiviral. Neste caso a profilaxia deve permanecer por pelo menos 18 meses após a interrupção da imunossupressão e a monitorização deve continuar pelo menos 12 meses após retirada da profilaxia. Lamivudina pode ser usada com segurança nestes casos, embora profilaxia com Entecavir (ETV) ou Tenofovir (TDF) também pode ser considerada em pacientes que recebem regimes com duração prolongada. Em pacientes HBsAg negativos, anti-HBc positivos com moderado ou baixo risco de reativação, a terapia preemptiva, e não profilaxia, é geralmente recomendada. Nesta recomendação a terapia preemptiva se baseia na monitorização do HBsAg e / ou DNA do VHB a cada 1 a 3 meses durante e após a imunossupressão, começando tratamento com ETV ou TDF em caso de DNA do VHB detectável ou sororeversão do HBsAg¹⁷.

O Protocolo clínico do Ministério da Saúde orienta que em pacientes com **risco elevado** (HBsAg positivos ou negativos com anti-HBc positivo, candidatos à terapia com anti-CD20, anti-CD52, quimioterapia para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea), o tratamento profilático deve ser iniciado, sendo a droga de escolha o entecavir. Nos casos de **risco moderado e baixo**, a terapia profilática ou preemptiva podem ser consideradas, sendo que nos casos em que a terapia profilática não for iniciada os níveis de DNA do VHB e ALT deverão ser monitorizados a cada dois meses. A terapia antiviral deverá ser mantida por 6 a 12 meses após o término do tratamento com imunossupressor ou por tempo indefinido (nos casos em que a terapia é mantida em longo prazo)¹⁸.

O quadro abaixo mostra a estratificação do risco de reativação do VHB conforme o Ministério da Saúde do Brasil.

Quadro 2: Estratificação de risco de reativação conforme Ministério da Saúde

Nível do risco	HBsAg(+)	HBsAg(-) e anti-HBc(+)	Terapia antiviral
Alto	Quimioterapia; anti-CD20 e/ou anti-CD52; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores.	Quimioterapias para malignidade hematológica; anti-CD20 e/ou anti-CD52.	Profilaxia
Moderado	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides.	Quimioterapia para tumores sólidos; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores.	Profilaxia ou preemptiva
Baixo	Esteroides isolados por poucos dias.	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides.	Nenhuma profilaxia

Reproduzido do Ministério da Saúde¹⁸.

O primeiro agente a tornar-se disponível para prevenção da reativação do VHB foi a lamivudina e, de fato, foi a droga mais utilizada na maior parte dos estudos clínicos. A lamivudina é um análogo de nucleosídeo, seguro, bem tolerado, de baixo custo, assim como uma droga com potente atividade contra o VHB. O principal problema relacionado à droga é o frequente aparecimento de variantes virais resistentes com seu uso prolongado¹⁵. A lamivudina tem demonstrado ter uma barreira de baixa resistência, com a taxas de resistência antiviral de 14% -32% após 1 ano de tratamento e de 60% a 70% após 5 anos de tratamento⁶. Recentemente, outros agentes antivirais, com menor risco de resistência e atividade antiviral mais potente, substituíram a lamivudina como agentes de primeira linha para tratamento, são eles o tenofovir e o entecavir. Ambos têm um excelente perfil de segurança e ausência de efeitos adversos mielossupressores ou interações com citocromo P450 ou P-glicoproteína⁷. O entecavir, é a melhor escolha em casos de pacientes com insuficiência renal, uma vez que o tenofovir tem risco de induzir disfunção tubular proximal e insuficiência renal. Por outro lado, o tenofovir é preferido ao entecavir nos pacientes que receberam terapia com lamivudina anteriormente, devido a uma taxa elevada de resistência (resistência genotípica de 51% e virológica de 43% dentro de 5 anos)⁶.

A recomendação do tenofovir ou entecavir é baseada na eficácia dessas drogas no tratamento do VHB fora do ambiente de profilaxia, uma vez que a sua utilidade no cenário da terapia imunossupressora foi pouco estudada até o presente momento².

6 CONCLUSÃO

A reativação do VHB é uma complicação comum em pacientes que recebem terapia imunossupressora, principalmente em locais onde a prevalência do VHB é alta. Embora potencialmente fatal, a reativação pode ser evitada por meio de rastreamento com exames laboratoriais e administração de terapia antiviral profilática para pacientes com risco.

Atualmente recomenda-se a realização de testes sorológicos de rastreio com HBsAg e anti-HBc em todos os pacientes candidatos a início de terapia imunossupressora, além da estratificação do risco com base no seu estado sorológico e nos tipos de terapias propostos. Para pacientes HBsAg-positivos, a terapêutica antiviral profilática é essencial, enquanto para os HBsAg-negativos / anti-HBc-positivos a conduta varia conforme as diretrizes e conforme a estratificação de risco do paciente.

Em relação às drogas utilizadas na terapia preventiva, o entecavir e o tenofovir são preferidos à lamivudina como terapia profilática devido ao alto índice de resistência da lamivudina quando usada de maneira prolongada; sendo o uso dessas medicações mantidos, pela maioria das recomendações, por no mínimo 12 meses após a descontinuação do tratamento imunossupressor.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde; Hepatite B. Disponível em <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis>.
2. Bessone F e Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016 March 18; 8(8): 385-394.
3. Lok ASF e McMahon BJ. Chronic Hepatitis B - AASLD PRACTICE GUIDELINE. *Hepatology*, Vol. 45, No. 2, 2007.
4. Perrillo RP, Gish R e Falck-ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221–244.
5. Yamada T, Nannya Y , Suetsugu A, et al. Late Reactivation of Hepatitis B Virus after Chemotherapies for Hematological Malignancies: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med* 56: 115-118, 2017.
6. Law MF, Ho R, Cheung CKM, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol* 2016 July 28; 22(28): 6484-6500.
7. Hwang JP e Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 April; 11(4): 209–219. doi:10.1038/nrgastro.2013.216.

8. Mauro V, Serra G, Casella G, et al. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immunemediated disorders. *Journal Expert Opinion on Biological Therapy*. 2016 Jul;16 (7):917-26.
9. Terrault NR, Bzowej NH, Chang K, et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, Vol. 63, No. 1, 2016.
10. Lampertico P, Maini M e Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 1238–1253.
11. Seetharam A, Perrillo R e Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. *Curr Hepatol Rep* . 2014; 13 (3): 235-244.
12. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg *Hepatology*, Vol. 61, No. 2, 2015.
13. Qin L, Wang F, Zou BW e Ding ZY. Chemotherapy-induced fatal hepatitis B virus reactivation in a small cell lung cancer patient. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016 Oct; 5(4): 382–384.
14. Seto W. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. *Mundial J Hepatol* . 2015, 28 de abril; 7 (6): 825-830.
15. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol* 2015 September 28; 7(21): 2344-2351.

- 16.Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–219.
- 17.European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2017.
- 18.Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília. 2016.