

Brasília, DF | Setembro de 2026

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Hepatite B e Coinfecções

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou evento adverso relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, Agência Nacional de Saúde

Suplementar – ANS, Conselho Nacional de Saúde – CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Rebrats e organização da sociedade civil, constituída há mais de 2 (dois) anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Relatório preliminar

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hepatite B e Coinfecções é uma demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) que cumpre o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta as seguintes atualizações:

- Redefinição da idade de indicação de rastreamento do HBV (ao menos uma vez na vida) em indivíduos suscetíveis;
- Redefinição do ponto de corte da dosagem de alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica (ALT/TGP), indicativo de tratamento para hepatite B em adultos e crianças;
- Alteração da indicação de Profilaxia da Transmissão Vertical e de tratamento para gestantes com hepatite B;
- Inclusão da população de cirróticos descompensados (Child B ou C) para uso do medicamento tenofovir alafenamida (TAF), segundo critérios estabelecidos, após alteração da bula do medicamento no Brasil
- Inclusão do marcador APRI > 0,5 como método não invasivo, associado a HBV-DNA detectável, como critério de tratamento;
- Inclusão do diabetes melito e MASLD (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* - Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica) como condições clínicas para indicação de tratamento para hepatite B;
- Inclusão de critérios para início de tratamento em casos de indisponibilidade do exame de HBV-DNA;
- Exclusão da "zona cinzenta" do ponto de corte para elastografia hepática transitória (EHT), pSWE/ARFI e 2D-SWE em pacientes com hepatite B crônica;
- Exclusão do antígeno "e" da hepatite B (HBeAg) como marcador sorológico confirmatório alternativo para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV);
- Exclusão da obrigatoriedade de seguimento de pessoas gestantes em pré-natal de alto risco;
- Inclusão da realização da carga viral do vírus da hepatite Delta na 48ª semana de tratamento com alfapecinterferona como critério definidor para a manutenção ou a suspensão do tratamento medicamentoso em pacientes com infecção pelo HDV, e;
- Inclusão de pessoas gestantes e em período de amamentação como população elegível para o uso do tenofovir alafenamida (TAF), conforme critérios clínicos estabelecidos, considerando a atualização da bula do medicamento no Brasil e as evidências científicas internacionais disponíveis.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HEPATITE B E COINFECÇÕES

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) representa um grave problema de saúde pública, no Brasil e no mundo, devido à sua elevada morbidade e mortalidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em **2024**, aproximadamente **240 milhões de pessoas** viviam com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, o que representa cerca de **2,9% da população global**, e que o HBV causou cerca de **1,1 milhão de mortes**, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), com uma proporção atribuída à coinfeção com o vírus da hepatite D, ou Delta (HDV)¹.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) estima que cerca de 0,52% da população viva com infecção crônica pelo HBV, o que corresponde a aproximadamente 1,1 milhão de pessoas². As taxas de detecção de hepatite B apresentaram pouca variação nos últimos dez anos, passando de 7,3 para 5,2 casos para cada 100 mil habitantes em 2025. Entretanto, quando analisadas as faixas etárias abaixo de 40 anos, observa-se um declínio nas taxas de detecção, o que pode ser atribuído, em parte, à introdução da vacinação para crianças a partir da década de 1990³. Além disso, em 2020 e 2021, respectivamente, a taxa de detecção na população geral caiu para 3,8 e 3,4 casos a cada 100 mil habitantes no país, a menor do período em análise³. Esses dados sugerem relação com a pandemia de covid-19, que teve forte impacto na organização dos serviços de saúde e no acesso a ações de rotina, como a realização de exames para detecção da infecção.

Muitas pessoas infectadas pelo HBV desconhecem seu diagnóstico, o que dificulta a interrupção da cadeia de transmissão. Além da ampliação do acesso à testagem, é importante o reconhecimento das principais formas de transmissão pela população e pelos profissionais da saúde, a fim de compreender as medidas de prevenção e evitar exposições de risco.

A hepatite B é transmitida sexualmente e por contato com sangue contaminado (via sanguínea, percutânea e vertical). No Brasil, as principais vias de transmissão do HBV são:

- Relações sexuais sem preservativo com uma pessoa infectada;
- Gestante que porta vírus para o bebê, durante a gestação ou o parto;
- Compartilhamento de seringas, agulhas e outros materiais para uso de drogas (ex.: cachimbos, canudos);
- Compartilhamento de materiais de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam);
- Procedimentos de tatuagens, colocação de piercings e procedimentos odontológicos, cirúrgicos, médicos, e;
- Hemodiálise que não atenda às normas de biossegurança;
- Contato direto com pele não íntegra (cortes, feridas e soluções de continuidade); e
- Transfusões de sangue (mais relacionadas ao período anterior a 1993).

Em 2016, a OMS lançou a estratégia global para a eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, visando a redução das novas infecções em 90% e da mortalidade atribuída às hepatites virais em 65%. Em relação à hepatite B, a OMS definiu como meta alcançar a taxa de cobertura vacinal de 90% em menores de 1 ano, incluindo a dose ao nascimento (aplicada preferencialmente em até 12 horas); diagnosticar 90% das pessoas com HBV e manter sob tratamento 80% das pessoas diagnosticadas com indicação de tratamento⁴.

O HBV possui elevado potencial de causar infecções – cerca de dez vezes superior ao vírus da hepatite C (HCV) e 100 vezes superior ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), quando considerado o risco de transmissão por exposição percutânea ocupacional⁴. Além disso, o HBV pode se manter infectante em superfícies por até uma semana em sangue seco à temperatura ambiente, o que contribui para a transmissão em ambientes relacionados à assistência à saúde, como serviços de hemodiálise⁵. O risco de cronificação da infecção pelo HBV é inversamente proporcional à faixa etária de exposição ao vírus, variando de 90% em recém-nascidos a menos de 5% em adultos imunocompetentes⁶. Ademais, a cronificação é mais frequente em indivíduos imunocomprometidos.

A hepatite B crônica progride para cirrose e outras complicações de doença hepática terminal em cerca de 20% a 25% dos indivíduos infectados^{7,8}. A incidência anual de CHC é estimada em menos de 0,6% em não cirróticos e de 2% a 3% naqueles com cirrose⁹⁻¹¹. Finalmente, pacientes cirróticos apresentam uma taxa anual de progressão para descompensação hepática estimada em 3%¹².

1.1. História natural da infecção crônica pelo HBV

A infecção crônica pelo HBV é um processo dinâmico, que reflete a interação entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro, podendo evoluir gradual ou rapidamente. A história natural da infecção é descrita pela progressão por cinco fases distintas, de duração variável, não necessariamente sequenciais e que consideram a presença do antígeno “e” da hepatite B (HBeAg), os níveis do material genético do vírus (HBV-DNA), as dosagens das enzimas alanina aminotransferases/transaminase glutâmico-pirúvica (ALT/TGP) e a presença ou ausência de inflamação e fibrose hepáticas¹³.

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

As fases descritas correspondem à história natural da hepatite B crônica, considerando os resultados de HBeAg e do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), além da presença de doença hepática.

- Infecção crônica HBeAg reagente: previamente denominada fase imunotolerante, é caracterizada pela presença de HBeAg reagente, valores persistentemente normais de ALT/TGP (≤ 30 U/L em homens e ≤ 19 U/L em mulheres) e altos níveis de HBV-DNA, com grande risco de transmissão viral. No fígado, há fibrose ou necroinflamação mínimas ou ausentes. Essa fase é mais frequente e prolongada nos indivíduos infectados nos primeiros anos de vida, podendo durar de 10 a 40 anos.
- Hepatite crônica HBeAg reagente: anteriormente denominada fase imunorreativa, é definida pela presença de HBeAg reagente, elevações nos níveis de ALT/TGP acima

da normalidade e redução nos valores de carga viral. No fígado, há necroinflamação moderada ou grave e progressão acelerada para fibrose. Pode ter duração de menos de cinco a mais de 25 anos¹⁴.

- Infecção crônica HBeAg não reagente: antiga fase de portador inativo, sendo também denominada fase de baixa replicação viral; distingue-se por valores de ALT/TGP normais, HBV-DNA indetectável ou abaixo de 2.000 UI/mL, HBeAg não reagente e anti-HBe reagente (anticorpo contra o antígeno HBeAg), refletindo controle imune parcial da infecção. Também indica bom prognóstico em indivíduos não cirróticos que permanecem nessa fase. Entretanto, o acompanhamento clínico regular é fundamental para a rápida detecção de escape viral, resultado de imunossupressão ou de mutações que conferem capacidade de evasão à resposta imune do hospedeiro. A taxa de indetecção de HBsAg com ou sem soroconversão para anti-HBs (anticorpo contra antígeno de superfície HBsAg) ocorre espontaneamente em 1% a 3% dos casos por ano¹³.
- Hepatite crônica HBeAg não reagente: também chamada de fase de reativação, é definida por HBeAg não reagente (geralmente com anti-HBe reagente) e valores flutuantes e alterados de ALT/TGP e HBV-DNA. A histologia hepática mostra necroinflamação e fibrose. A maioria dos indivíduos apresenta mutação no pré-core ou na região do promotor basal do core. Essa fase está associada a baixas taxas de remissão espontânea da doença e a risco elevado de complicações, como cirrose descompensada e CHC.
- Infecção HBsAg não reagente: denominada fase de cura funcional, é assinalada pela negatificação do HBsAg sérico, com anti-HBc total (anticorpo contra o antígeno do core viral) reagente e o anti-HBs reagente ou não. Os valores de ALT/TGP são normais e os níveis séricos de HBV-DNA mantêm-se indetectáveis. Pela permanência da forma episomal do DNA (cccDNA) no fígado, essa fase não é considerada cura virológica ou esterilizante. Por essa razão, a imunossupressão intensa pode levar à reativação nesses pacientes, justificando o seu seguimento regular. A indetecção do HBsAg antes do início da cirrose está associada a um risco mínimo de complicações e um aumento na sobrevida.

O **Quadro 1** resume as fases da infecção crônica pelo HBV.

Quadro 1 – Fases da infecção crônica pelo HBV

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

Fonte: adaptado do Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, 2018¹⁵.

Legenda: ALT/TGP: alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica.

1.2. Vigilância das hepatites virais

A Atenção Primária à Saúde (APS) é a principal porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS) e desempenha papel estratégico na vigilância das hepatites virais, desde a identificação e testagem até o acompanhamento longitudinal dos casos e seus contactantes. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território possibilitam a detecção precoce, o encaminhamento quando oportuno e a coordenação do cuidado, além de contribuir para a produção de informações qualificadas sobre o comportamento dessas infecções, prevenção e promoção da saúde.

Como parte integrante das ações de vigilância em saúde, recomenda-se o registro sistemático das informações de testagem, vacinação e acompanhamento das pessoas com hepatites virais no Prontuário Eletrônico e-SUS APS, assegurando a rastreabilidade das condutas, o acompanhamento longitudinal e a integração dos dados clínicos assistenciais. O registro no e-SUS APS não substitui a notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan); ambos são complementares e interdependentes, compondo o Sistema Nacional de Vigilância das hepatites virais e qualificando as informações utilizadas para a tomada de decisão em nível local e nacional. Ele é gerenciado pelo MS por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

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

Todos os casos confirmados, incluindo surtos, devem ser notificados e registrados no Sinan em até **sete** dias, por meio da “Ficha de Investigação das Hepatites Virais”, a ser encaminhada periodicamente ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica local. Considera-se caso confirmado de hepatite B para fins de notificação^{13,20} o indivíduo que:

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

Para mais informações sobre o preenchimento da Ficha de Notificação/ Investigação de Hepatites Virais, pode ser consultado o Instrucional de Preenchimento da Ficha e o Dicionário de Dados²¹.

1.3. Linha de cuidado da hepatite B no SUS

No SUS, a linha de cuidado pode ser definida como uma estratégia de organização do percurso assistencial centrada nas necessidades do usuário, garantindo um fluxo de cuidado integral e em rede²². O MS, nos últimos anos, tem empenhado esforços na organização dos itinerários dos usuários do SUS nesse *continuum* assistencial integrado, de forma a superar a fragmentação das

ofertas e fortalecer fluxos horizontais entre a APS, a Atenção Especializada e os demais pontos da rede, a partir da valorização de um cuidado multiprofissional e compartilhado²³.

Tais Diretrizes estão amparadas pela Portaria de Consolidação GM/MS nº 3, de 28 de setembro de 2017²³, em seu Anexo I, que estabelece a organização da Rede de Atenção à Saúde (RAS) do SUS e aponta a Estratégia Saúde da Família (ESF) como o principal modelo para a organização da APS, a qual deve ocupar a centralidade na ordenação das redes de atenção e na coordenação do cuidado. Os sistemas de apoio, logísticos e de governança também constituem pontos indispensáveis da estrutura operacional da RAS.

Nesse contexto, e na perspectiva de qualificação da assistência prestada às pessoas expostas à hepatite B no Brasil, foi publicada a Linha de Cuidado das Hepatites B e C no Adulto²⁴, que deve direcionar a organização dos serviços considerando a realidade local, a rede de recursos instalada e a disponibilidade de dispositivos assistenciais em cada região.

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

Adicionalmente, o avanço da incorporação de tecnologias digitais no SUS tem ampliado as possibilidades de integração entre os pontos da RAS. O Prontuário Eletrônico e-SUS APS disponibiliza funcionalidades como o Cuidado Compartilhado, que permite a realização de teleconsultoria assíncrona; a Videochamada integrada, que viabiliza diferentes modalidades de telessaúde, como teleconsulta, teleinterconsulta, teleconsultoria síncrona e telemonitoramento; a Prescrição Digital, que possibilita a emissão e assinatura eletrônica de receitas com certificação da Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira (ICP-Brasil) e o envio direto ao e-mail do paciente; além do e-SUS Ampliado, que estende o uso do prontuário eletrônico à Atenção Ambulatorial Especializada, como Centros de Especialidades, Policlínicas, entre outros²⁵.

A adoção dessas ferramentas contribui para fortalecer a longitudinalidade e a continuidade do cuidado, qualificar a comunicação entre os diferentes pontos da rede, reduzir o retrabalho e o uso de papel, diminuir custos operacionais e promover maior eficiência na gestão dos recursos públicos, além de ampliar o acesso e a resolutividade da atenção em saúde. Essas iniciativas representam um avanço concreto da Estratégia de Saúde Digital para o Brasil 2020–2028²⁶ consolidando a telessaúde como ferramenta estruturante para a qualificação do cuidado e a integração da rede assistencial no SUS.

Para mais informações sobre a implantação e o uso do e-SUS APS, pode ser consultado o link: <https://sisaps.saude.gov.br/sistemas/esusaps/>.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do MS. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

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

- B16.0 – Hepatite aguda B com agente Delta (coinfecção), com coma hepático
- B16.1 – Hepatite aguda B com agente Delta (coinfecção), sem coma hepático
- B16.2 – Hepatite aguda B sem agente Delta, com coma hepático
- B16.9 – Hepatite aguda B sem agente Delta e sem coma hepático
- B17.0 – Superinfecção Delta aguda de portador de hepatite B
- B18.0 – Hepatite viral crônica B com agente Delta
- B18.1 – Hepatite crônica viral B sem agente Delta

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- Populações mais vulnerabilizadas à infecção pelo HBV, para fins de testagem e diagnóstico, conforme item *Rastreamento e diagnóstico da infecção pelo HBV*;
- Possuam diagnóstico de infecção pelo HBV com ou sem coinfecção com o vírus da hepatite D, conforme os critérios para diagnóstico, acompanhamento e tratamento estabelecidos neste Protocolo;
- Apresentem risco de reativação viral do HBV em virtude do uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia, conforme os critérios estabelecidos neste Protocolo;
- Sejam candidatas ou tenham sido submetidas a transplante de órgãos, e que tenham indicação de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia, conforme critérios estabelecidos neste Protocolo;
- Atendam aos critérios para a realização de profilaxias em condições específicas, estabelecidas neste Protocolo.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a qualquer dos medicamentos preconizados neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento.

6. RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HBV

6.1. Rastreamento da infecção pelo HBV

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

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

O rastreamento da infecção pelo HBV é realizado preferencialmente pela testagem para HBsAg por meio de testes rápidos (TR) imunocromatográficos ou testes laboratoriais. Os TR para hepatite B são uma tecnologia fundamental para a ampliação do diagnóstico, pois fornecem resultados imediatos (em até 30 minutos) e não necessitam de infraestrutura laboratorial, o que permite sua execução nas unidades básicas de saúde, nas maternidades e em ações extramuros (itinerantes), bem como em regiões remotas ou de difícil acesso.

ATENÇÃO: verifique as populações que têm indicação para o rastreamento da infecção pelo HBV com dois marcadores em paralelo, HBsAg e anti-HBc total, no item *Rastreamento com dois marcadores em situações especiais: HBsAg e anti-HBc total* deste Protocolo.

Além da indicação de rastreamento do HBV ao menos uma vez na vida em todos os indivíduos acima de 18 anos de idade e suscetíveis, prioritariamente, por meio de testagem rápida, outra estratégia de rastreamento se baseia na priorização de algumas populações mais vulneráveis à infecção pelo HBV, conforme o **Quadro 2**.

Nesses casos, consideram-se pessoas suscetíveis à infecção pelo HBV aquelas que não foram vacinadas ou não têm o registro do esquema vacinal completo, ou, ainda, populações específicas que possuem indicação para dosagem de anti-HBs após esquema vacinal completo [ver item *Testagem para avaliar a resposta vacinal (anti-HBs)*], que mesmo revacinadas, mantêm títulos de anti-HBs persistentemente abaixo dos níveis recomendados.

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

Quadro 2 - Populações mais vulneráveis à infecção pelo HBV e recomendações de rastreamento (indicação e periodicidade).

População ^(a)	PERIODICIDADE DA TESTAGEM
Pessoas com 18 anos ou mais, caso suscetíveis ^(b)	Ao menos uma vez na vida
Pessoas ou filhos de pessoas nascidas na região Amazônica ou imigrantes de regiões de alta endemicidade ^(c)	
Pessoas gestantes ^(d) ou pessoas que desejam gestar em planejamento reprodutivo, a cada gestação	
Parceria de pessoa gestante, durante o pré-natal do(a) parceiro(a), a cada gestação. ²⁷	
Filhos de mães com HBsAg reagente	
Contatos domiciliares ou sexuais ou parentes de primeiro grau de indivíduo com HBsAg reagente ou com histórico de cura funcional	
Profissionais de saúde e de segurança pública (policiais, bombeiros, etc)	
Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a materiais biológicos que não obedeçam às normas de vigilância sanitária ^(e)	
Pessoas com sinais de doença hepática: alteração de enzimas hepáticas, hepatomegalia, esplenomegalia, plaquetopenia ou icterícia	
Pessoas com hepatopatias (incluindo HCV) e nefropatias crônicas (sem diálise)	
Pessoas com diabetes melito	
Indígenas, ribeirinhos ou quilombolas	
Pessoas que estiveram privadas de liberdade	
Pessoas procurando atendimento para IST ou com histórico de IST	Semestral
Pessoas que usam/usaram drogas injetáveis, inalatórias ou fumadas, ou que fizeram/fazem uso abusivo de álcool ^(f)	
Pessoas que estão privadas de liberdade ou em outras situações de restrição ^(g)	
Trabalhadoras(es) do sexo	
Pessoas em situação de rua	
Gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH)	
Pessoas trans	
Pessoas com uso inconstante de preservativo	
PVHA e populações imunossuprimidas (incluindo candidatos a quimioterapia/terapia imunossupressora)	
Pessoas em uso de PrEP suscetíveis*	

Fonte: adaptado de Linha de Cuidado das Hepatites B e C no Adulto: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/hepatites-virais/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico/>

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

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

(b) Indivíduos sem a comprovação de esquema vacinal completo.

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

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

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

(f) A ingestão abusiva de bebidas alcoólicas ou etilismo pesado e definida, geralmente, como o consumo de ≥ 15 doses/semana e ≥ 8 doses/semana de álcool para homens e mulheres, respectivamente ²⁸. Uma dose-padrão corresponde a 10 gramas de álcool puro e equivale, por

exemplo, a 269 mL de cerveja com teor alcoólico de 5% ²⁹. O **Quadro 3** apresenta diferentes tipos de bebidas alcoólicas e suas respectivas quantidades de álcool em doses-padrão.

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

Quadro 3 - Tipos de bebidas alcoólicas e suas respectivas quantidades de álcool puro, em gramas, e número em doses-padrão

Tipo/tamanho da bebida alcoólica	Gramas de álcool puro	Número de doses-padrão
Cerveja (teor alcoólico de 5%) – Lata 269 ml	10,5 g	1 dose
Cerveja (teor alcoólico de 5%) – Lata 350 ml	13,8 g	1,4 dose
Cerveja (teor alcoólico de 5%) – Long Neck 330 ml	13,0 g	1,3 dose
Cerveja (teor alcoólico de 5%) – Chopp 500 ml	19,7 g	2 doses
Cerveja (teor alcoólico de 5%) – Garrafa 600 ml	23,7 g	2,4 doses
Vinho (teor alcoólico de 12,5%) – Taça 150 ml	14,8 g	1,5 dose
Vinho (teor alcoólico de 12,5%) – Garrafa 750 ml	74,0 g	7,4 doses
Destilado (teor alcoólico de 40%) – Dose de 50 ml	15,8 g	1,6 dose
Destilado (teor alcoólico de 40%) – Garrafa de 700 ml	221,2 g	22,1 doses

Fonte: Adaptado de Nota técnica Conjunta Nº 263/2024 – SVSA/SAPS/SAES/MS ²⁹.

A equipe de saúde, nos momentos em que os usuários mencionados estiverem nas unidades, não deve perder a oportunidade de rastrear, preferencialmente com o uso de TR, infecções como hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis. A vacinação e as consultas médicas, de enfermagem e com demais profissionais da equipe multiprofissional são momentos oportunos para ofertar os testes. Ressalta-se que qualquer profissional de saúde devidamente capacitado, presencialmente ou a distância, conforme cursos reconhecidos pelo MS, pode executar os TR, sendo a emissão de laudos e a supervisão da equipe responsabilidade de profissionais de nível superior habilitados e registrados em seus respectivos conselhos de classe. Recomenda-se que a gestão local organize a capacitação prática e o acompanhamento da rotina de execução dos testes³⁰.

O rastreamento (TR ou imunoensaio laboratorial) com resultado reagente exige preparação dos serviços e profissionais de saúde para acolhimento do paciente, notificação, aconselhamento e seguimento/encaminhamento para complementação diagnóstica, com imunoensaio para detecção de anti-HBc ou teste molecular para quantificação de DNA viral (HBV-DNA). O rastreamento (TR ou imunoensaio laboratorial) não reagente, por sua vez, exige verificação de comprovação de vacinação para hepatite B, e, na ausência de comprovação de esquema completo, encaminhamento para início ou complemento do esquema vacinal.

ATENÇÃO: não se recomenda a testagem para HBsAg no período de quatro semanas após a aplicação de uma dose da vacina da hepatite B, dado o risco de resultado falso-reagente pela presença do antígeno vacinal. Em pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise, esse período deve ser estendido para oito semanas^{26, 27}.

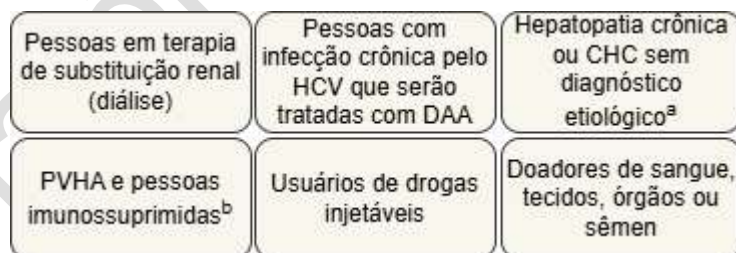
6.1.1. Rastreamento com dois marcadores em situações especiais: HBsAg e anti-HBc total

O rastreamento com HBsAg e anti-HBc total (marcador de contato prévio ao vírus) está indicado para os seguintes grupos (**Figura 1**):

- pessoas vivendo com HIV e/ou aids (PVHA);
- pessoas com infecção pelo HCV (que receberão tratamento com DAA);
- pessoas com doença renal crônica (DRC) em diálise;
- pessoas com hepatopatia crônica ou CHC sem diagnóstico etiológico;
- pessoas que usam drogas injetáveis (PUDI);
- pessoas com imunossupressão ou que serão submetidas a terapia imunossupressora e/ou quimioterapia (TIS/QT);
- doadores de sangue, tecidos, órgãos ou sêmen.

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

Figura 1 – Populações com indicação de duplo rastreamento (HBsAg E Anti-HBc) para Hepatite B



Fonte: elaboração própria.

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

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

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

6.2. Algoritmos para o diagnóstico da infecção pelo HBV

Os algoritmos para o diagnóstico da infecção por HBV estão previstos no Manual Técnico para Diagnóstico das Hepatites Virais¹⁷, publicado pelo MS. A abordagem deve ser iniciada por meio da detecção de HBsAg, preferencialmente com a utilização de TR ou de forma alternativa com a utilização de imunoensaios laboratoriais.

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência de HBsAg reagente por período igual ou superior a seis meses^{29, 30}. Além disso, um resultado para anti-HBc IgM não reagente em um indivíduo com HBsAg reagente é sugestivo de infecção crônica^{31, 32}.

Para fins de vigilância, a detecção de HBsAg já é considerada como critério para a notificação de caso, independente de outros testes complementares. Todavia, para conclusão diagnóstica da infecção e para a conduta clínico-terapêutica, o MS recomenda que, após teste reagente para HBsAg, preferencialmente seja realizado teste molecular para a detecção do material genético viral (HBV-DNA)¹⁷ ou, na indisponibilidade deste, a utilização de um segundo marcador imunológico: anti-HBc total. Dessa forma, recomenda-se a utilização de dois testes sequenciais para conclusão do diagnóstico da hepatite B:

- preferencial: HBsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) reagente E HBV-DNA detectável; OU
- alternativo: HBsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) reagente E anti-HBc total reagente.

Para as populações com indicação de rastreamento inicial com dois marcadores, em caso de HBsAg reagente, a confirmação diagnóstica da infecção pelo HBV segue a mesma recomendação geral, sendo indicada a realização de detecção de HBV-DNA para avaliação de indicação de tratamento e monitoramento terapêutico, mesmo que a confirmação diagnóstica seja concluída pelo fluxo diagnóstico alternativo (HBsAg reagente e anti-HBc total reagente).

A abordagem utilizando dois testes utilizados sequencialmente permite maior valor preditivo positivo ao diagnóstico e a torna mais custo-efetiva, desta forma, os demais marcadores imunológicos para HBV devem ser utilizados para fins de estadiamento clínico da infecção após a conclusão diagnóstica.

6.3. Interpretação de marcadores

A interpretação dos resultados sorológicos para determinar a condição de cada indivíduo em relação à hepatite B está descrita no **Quadro 4**.

Quadro 4 - Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B

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

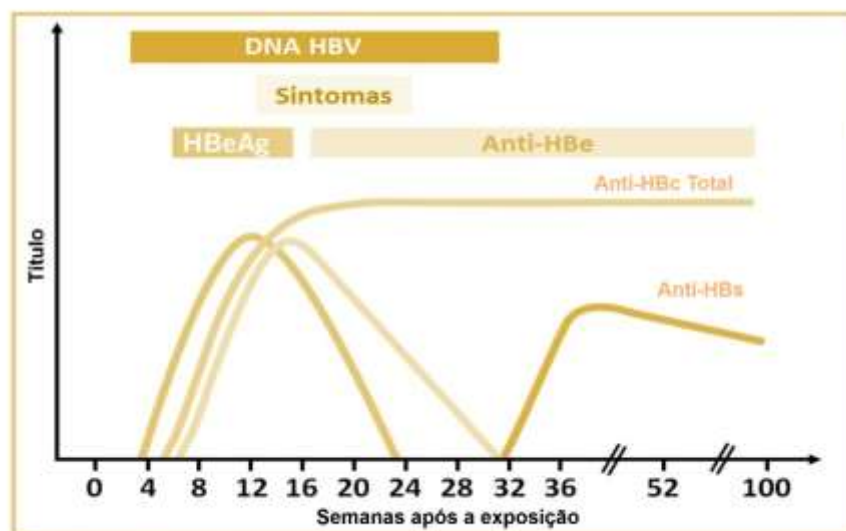
Imunizado por vacinação	-	-	-	-	-	+
-------------------------	---	---	---	---	---	---

Fonte: elaboração própria.

^(a) Em alguns casos de cura funcional de hepatite B, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos, não sendo necessária a vacinação ¹⁶.

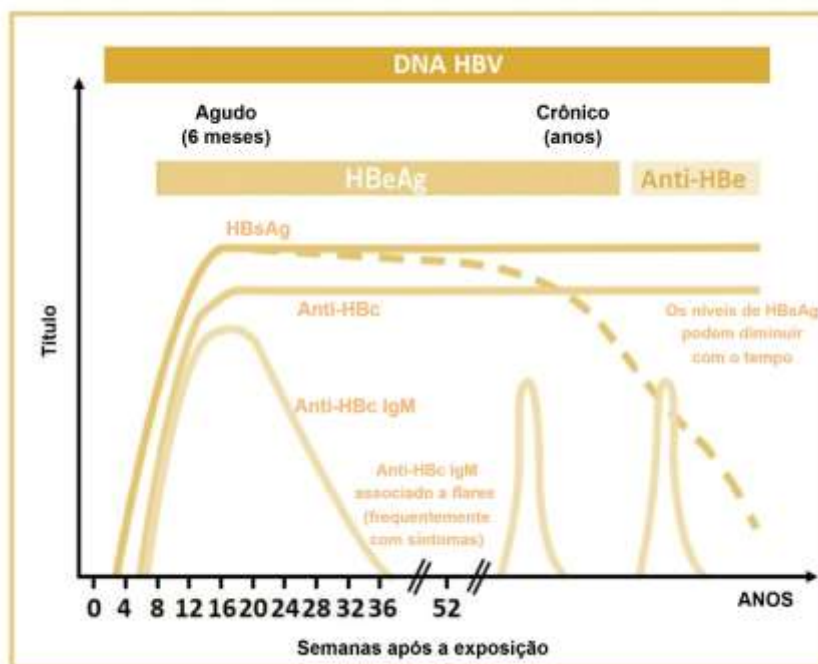
A evolução dos marcadores do HBV na infecção aguda e crônica ao longo do tempo é apresentada nas **Figuras 2 e 3**, respectivamente.

Figura 2 – Evolução dos marcadores do HBV na infecção aguda



Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde (2017) ¹⁴

Figura 3 – Evolução dos marcadores do HBV na infecção crônica



Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde (2017) ¹⁴

6.3.2. Infecção oculta pelo HBV

A infecção oculta pelo vírus da hepatite B pode ser definida como a persistência de longa duração de genomas virais no tecido hepático ou no soro (HBV-quant) de indivíduos com antígeno de superfície do HBV (HBsAg) não detectável, identificados a partir de técnicas de biologia molecular altamente sensíveis ³⁴.

Em geral, a presença de anti-HBc IgM reagente é indicativa de infecção aguda pelo HBV, mas também pode sinalizar situações de agudização de infecção crônica, infecção oculta ou mesmo persistir em baixos níveis em alguns indivíduos com infecção crônica sem exacerbação por um período prolongado.

A presença de anti-HBc total isolado (com HBsAg e anti-HBs não reagentes) pode ocorrer por diferentes motivos³⁰:

- Durante a janela imunológica de HBsAg na infecção aguda em resolução: período entre a soroconversão de HBsAg para anti-HBs. O teste para anti-HBc IgM também deve ser positivo, por ser esta a classe de anticorpos predominante;
- Exposição prévia ao vírus: situação mais comum em populações com risco intermediário ou alto para infecção pelo HBV. Pode ocorrer após a cura funcional (detecção de HBsAg) e o declínio dos títulos de anti-HBs. O resultado HBsAg não reagente pode advir da produção de HBsAg em níveis abaixo dos pontos de corte de detecção do TR ou de imunoenaios laboratoriais, caracterizando infecção oculta pelo HBV;
- Resultado falso-positivo de anti-HBc total: infrequente, pela elevada especificidade dos testes atuais. Essa situação pode ser considerada em indivíduos sem vulnerabilidades e provenientes de regiões com baixa prevalência de infecção pelo

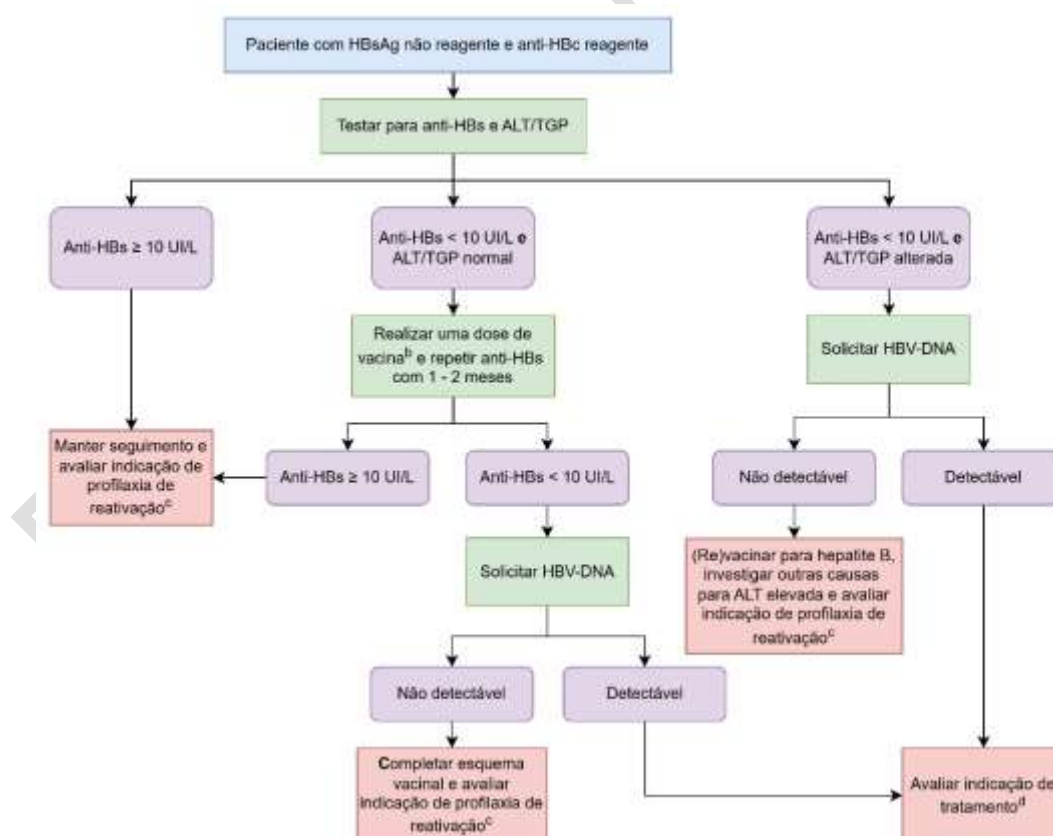
HBV. Orienta-se a repetição do teste para anti-HBc ou pesquisa para outros marcadores, como anti-HBe e HBeAg, para exclusão de anti-HBc falso-positivo;

- Mutações de HBsAg, levando a resultados falso-negativos para HBsAg: ocorrem raramente, mas há casos descritos, e constituem diagnóstico de exclusão. Os imunoenaios com anticorpos policlonais podem ser utilizados para melhor detecção de HBsAg.

Dessa forma, diante de anti-HBc reagente, recomenda-se avaliar a história clínica e epidemiológica da pessoa, em busca de sinais, sintomas e eventos que possam auxiliar na identificação do tempo de infecção. Não obstante, um resultado reagente para anti-HBc IgM deve suscitar a busca por sinais de descompensação hepática aguda que indiquem a necessidade de tratamento e encaminhamento urgente a um serviço especializado. Mais detalhes sobre a infecção aguda pelo HBV podem ser encontrados no item *Infecção aguda pelo HBV*.

Em situações de resultado de HBsAg não reagente e de anti-HBc reagente, recomenda-se a testagem para anti-HBs e a dosagem de ALT/TGP. Os pacientes com anti-HBs não reagente, mas com alteração de ALT/TGP, podem ser testados para HBV-DNA para avaliação de infecção oculta. Nos casos com anti-HBs não reagente e ALT/TGP normal, deve-se vacinar (ou revacinar) o indivíduo, conforme orientações para populações imunossuprimidas e PVHA (**Figura 4**).

Figura 4 – Fluxograma de condutas frente à identificação de anti-HBc total reagente e HBsAg não reagente para populações com recomendação de rastreamento com dois marcadores^a



Fonte: elaboração própria.

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

transplantados, pessoas com neoplasias, pessoas em uso ou candidatas ao uso de quimioterapia ou de terapia imunossupressora e pessoas com imunodeficiências primárias.

^b Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), populações imunossuprimidas, com cirrose e com doença renal crônica (DRC) em diálise têm indicação de esquema vacinal com quatro aplicações com o dobro da dose indicada para a idade.

^c Para populações imunossuprimidas, ver o item *Pessoas candidatas ou submetidas a terapia imunossupressora/quimioterapia ou receptoras de órgãos sólidos*.

^d Ver item *Tratamento da infecção pelo HBV*.

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

7. VACINAÇÃO E OUTRAS FORMAS DE PREVENÇÃO DA HEPATITE B

A vacinação é a principal medida de prevenção para a hepatite B e é ofertada de forma universal e gratuita no SUS. Trata-se de um imunobiológico seguro e altamente eficaz. Após a administração do esquema completo da vacina, ocorre a produção de anticorpos anti-HBs em altos títulos, principalmente se a vacinação acontecer na infância ³⁶.

Desde 2016, a vacina hepatite B possui indicação universal no SUS, ou seja, está recomendada para toda população, independentemente da faixa etária ou da presença de vulnerabilidades³⁷. Apesar disso, a captação e o registro das informações, principalmente sobre a vacinação de adultos, e as baixas coberturas vacinais em crianças menores de um ano de idade ainda são um grande desafio.

Atualmente, o MS, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece a proteção contra a infecção por meio da vacina hepatite B recombinante monovalente, que pode ser aplicada em qualquer faixa etária, e da vacina polivalente (associada aos componentes: difteria, tétano, pertussis, *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, podendo incluir poliomavírus inativo), indicada apenas até os 7 anos

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) consiste em uma forma de imunização passiva artificial, ou seja, o oferecimento de anticorpos anti-hepatite B prontos. É realizada em situações em que não há tempo de esperar que o sistema imunológico do paciente produza seus próprios anticorpos contra hepatite. Algumas das situações mais relevantes de sua utilização são na prevenção pós-exposição (PEP) e prevenção de transmissão vertical, que serão abordados em itens específicos.

Para saber mais sobre as vacinas e imunoglobulinas utilizadas no Brasil, acesse o Calendário Nacional de Vacinação e o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie) ³⁸ ou sua atualização vigente.

A prevenção da transmissão vertical, particularmente, consiste na combinação de várias dessas formas de prevenção, com imunização de gestantes e pessoas com intenção de gestar que ainda sejam suscetíveis, rastreamento dessas pessoas para diagnóstico precoce e início de tratamento ou profilaxia com tenofovir antes do nascimento, além de vacinação e uso imunoglobulina (IGHAB) ao recém-nascido, quando necessário. A prevenção transmissão vertical está descrita em maior detalhe no item *Gestação e Transmissão Vertical*.

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

- testar e vacinar os contatos sexuais e domiciliares e os parentes de primeiro grau de pessoas com hepatite B;
- utilizar camisinha nas relações sexuais;
- não compartilhar instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal ou outros itens que possam conter sangue;
- cobrir feridas e cortes abertos na pele;
- limpar respingos de sangue com solução clorada;
- não doar sangue ou espermatozoides.

7.1. Esquemas vacinais

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

O esquema para essa população consiste na administração de quatro doses da vacina hepatite B, sendo a primeira dose monovalente e as três doses restantes com a vacina pentavalente (vacinação de rotina) ou, em situações especiais com indicação do Crie, com a vacina hexavalente. Não há recomendações diferentes para prematuros.

A primeira dose da vacina hepatite B monovalente (recombinante), chamada dose ao nascer, deve ser administrada o mais precocemente possível, durante as primeiras 24 horas e, preferencialmente, nas primeiras 12 horas após o nascimento, ainda na maternidade, com o principal objetivo de evitar a transmissão vertical da infecção³⁸, embora possa ser aplicada até os 30 dias de vida da criança. Esse esquema vacinal também inclui a administração da vacina pentavalente ou hexavalente aos 2, 4 e 6 meses de vida. O intervalo mínimo entre as doses poderá ser de 30 dias. No entanto, a terceira dose não deve ser administrada antes dos 6 meses de vida. Caso o recém-nascido não receba a dose ao nascer da vacina hepatite B monovalente até os 30 dias de vida, esta não deve ser aplicada, de modo que o esquema vacinal contere três aplicações da vacina pentavalente ou hexavalente, iniciada aos 2 meses de vida.

Em recém-nascidos de pessoas que gestam com HBsAg reagente, deve-se realizar o esquema vacinal com as quatro doses³⁹. Contudo, além da primeira dose da vacina hepatite B monovalente (recombinante) ao nascer, deve-se administrar a IGHAB, sempre em um sítio de aplicação diferente. A IGHAB deve ser aplicada na sala de parto ou nas primeiras 12 horas e, se isso não for possível, em até 24 horas após o parto, podendo ser administrada no máximo até os 7 dias de vida.

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

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

7.1.2. Pessoas a partir de 7 anos de idade

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

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

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

7.1.3. Intervalos mínimos e conduta frente ao atraso de doses

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

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

7.1.4. Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)

As PVHA sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência devem receber a vacina para a hepatite B o mais precocemente possível. Em pacientes sintomáticos ou com indicadores laboratoriais de imunodeficiência grave, se possível, deve-se adiar a administração de vacinas até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral (Tarv), no intuito de melhorar a resposta vacinal e reduzir o risco de complicações pós-vacinais⁴⁰.

O esquema vacinal para a hepatite B para lactentes expostos ao HIV ou vivendo com o vírus é o mesmo daquele descrito para recém-nascidos, com indicação de dose de reforço da vacina pentavalente aos 15 meses. Nessa situação, recomenda-se a realização de sorologia anti-HBs entre 30 e 60 dias após o término do esquema. Se o nível de anti-HBs for inferior ou igual a 10 UI/L, deve-se repetir o esquema de quatro doses com vacina hepatite B monovalente, utilizando o dobro do volume indicado para a idade da criança³⁸.

Em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV não vacinados com o esquema que se inicia ao nascer, deve-se usar o mesmo esquema indicado para PVHA adultas: quatro doses de

vacina hepatite B monovalente com o dobro do volume indicado para a idade, com intervalos de 0, 1, 2 e de 6 a 12 meses.

7.1.5. Transplantados de órgãos sólidos, imunossuprimidos e outras populações

Em pacientes imunodeprimidos, a resposta imunológica é menor, dessa forma recomenda-se aplicar doses mais elevadas em maior número de vezes que os esquemas habituais. O esquema indicado é de 4 doses com o dobro da dose para a idade, com esquema de 0, 1, 2, 6 a 12 meses, para as seguintes populações^{36 38}:

- pacientes com doença renal crônica (DRC) pré-dialíticos ou em diálise;
- transplantados de órgãos sólidos;
- pacientes com neoplasias
- pacientes que necessitem de quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia, outras imunodeficiências;
- pacientes com hepatopatia crônica ou portadores de VHC, em estágios avançados da doença.

Se possível, deve-se priorizar a finalização do esquema de vacinação antes do fator de imunocomprometimento, podendo ser realizado da primeira à última dose em um total de 6 meses (0, 1, 2 e 6 meses). **Observação:** não há uma definição bem estabelecida quanto ao tempo para o início do esquema de revacinação pós-transplante. Contudo, em virtude da imunossupressão, sugere-se considerar o prazo de seis meses após a realização do transplante, tanto para adultos quanto para crianças e adolescentes.

Para mais informações referentes a pessoas com essas e outras condições clínicas especiais, recomenda-se consultar o Manual dos Crie³⁸ do MS ou sua atualização vigente.

Para dados adicionais sobre a vigilância epidemiológica de efeitos adversos subsequentes as vacinas, consultar o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação⁴¹ do MS ou sua atualização vigente.

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

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

A primovacinação induz uma concentração de anticorpos protetores em mais de 95% dos lactentes, crianças e adultos jovens saudáveis. Após a vacinação, os títulos de anti-HBs decrescem com o tempo e mais de um terço das crianças vacinadas no primeiro ano de vida apresentarão títulos de anti-HBs abaixo dos níveis considerados protetores (iguais ou superiores a 10 UI/L) após dez anos do esquema³⁹. Entretanto, isso não se traduz em suscetibilidade à infecção. Estudos demonstram que indivíduos imunocompetentes mantêm a imunidade e são capazes de estabelecer

resposta imune protetora (definida como resposta anamnésica), mesmo depois da queda do título de anti-HBs e após décadas da primeira série de vacinas ³⁸.

A testagem para avaliação de resposta vacinal com anti-HBs deve ser realizada para aqueles que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV ou risco de diminuição da resposta imunológica, tais como ⁴²:

- crianças nascidas de pessoas com HBsAg reagente ou com o resultado de HBsAg ainda não conhecido;
- trabalhadores da saúde e da segurança pública sob risco de exposição a sangue ou fluidos corpóreos;
- pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise;
- pessoas vivendo com HIV/aids;
- pessoas imunossuprimidas (como receptores de transplante de células progenitoras hematopoiéticas ou pessoas em uso de quimioterapia);
- pessoas em lista de transplante de órgãos sólidos; e
- parcerias sexuais de pessoas com HBsAg reagente.
- usuários(as) da profilaxia pré-exposição (PrEP) ao HIV

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

A realização de anti-HBs deve ser entre um e dois meses após o término do esquema de vacinação completo. Nos grupos com indicação de testagem para anti-HBs, com exceção de crianças candidatas ou submetidas a transplante cujo enxerto for anti-HBc positivo, são considerados imunes aqueles com título de anti-HBs igual ou superior a 10 UI/L após o esquema vacinal completo em exame coletado preferencialmente de um a dois meses, até seis meses, após a última dose.

Para as crianças candidatas ou submetidas a transplante, quando o enxerto for anti-HBc positivo, recomendam-se títulos de anti-HBs iguais ou superiores a 1.000 UI/L no período pré-transplante e iguais ou superiores a 200 UI/L no pós-transplante, diminuindo-se assim as possibilidades de reativação viral ⁴³. Para as demais situações de transplantes pediátricos, indica-se a manutenção da titulação de anti-HBs igual ou superior a 10 UI/L, podendo-se considerar a realização da dose de reforço (booster) quando os títulos estiverem inferiores a 50 UI/L.

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

Os indivíduos que possuem anti-HBs não reagente (< 10 UI/L), coletado no tempo adequado (um a dois meses ou até seis meses desde a última dose), devem ser revacinados com o esquema completo (para indivíduos imunocompetentes, recomendam-se, no máximo, dois esquemas vacinais completos³⁹).

Em caso de realização de anti-HBs fora do período preconizado (após seis meses da última dose da vacina) com resultado inferior a 10 UI/L, deve-se administrar uma dose de reforço (*booster*), seguida da repetição do exame após um a dois meses. Se o anti-HBs persistir não reagente, continua-se a administração até completar um segundo esquema vacinal naqueles que

havia recebido apenas um esquema completo previamente. Nesses casos, o anti-HBs deve ser repetido entre um e dois meses (até seis meses) após a finalização do segundo esquema.

Os indivíduos **imunocompetentes** que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV e que não tiveram resposta imune após dois esquemas completos para hepatite B devem ser testados para HBsAg (pelo menos quatro semanas após a última dose) e anti-HBc total, para exclusão de infecção prévia ou oculta pelo HBV. Caso ambos os testes sejam não reagentes, associados a anti-HBs < 10UI/L após 2 esquemas vacinais completos, esses indivíduos são considerados **não respondedores à vacinação e suscetíveis à infecção pelo HBV**, devendo receber orientações sobre outras formas de prevenção da infecção.

Nestes casos, aconselha-se testagem periódica anual com realização do teste rápido ou laboratorial de HBsAg, caso os indivíduos mantenham o(s) fator(es) determinante(s) de maior vulnerabilidade (**ver Quadro 2**). Na ocorrência de algum episódio de exposição de risco ao HBV, essas pessoas tem indicação de uso de IGHAHB, como profilaxia pós-exposição⁴⁴.

Pessoas imunossuprimidas que apresentam resposta vacinal inicial ao esquema para hepatite B (anti-HBs > 10 UI/L) devem ser testadas para anti-HBs, **no mínimo anualmente**. Essa recomendação se justifica por não ser possível assegurar a resposta anamnética nesses pacientes. Pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise, por exemplo, têm intervalo de testagem de anti-HBs estabelecido como anual, em razão do declínio acelerado da imunidade vacinal e do alto risco de exposição continuada ao HBV associada à diálise. Em outros grupos de pessoas imunossuprimidas, como PVHA (com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 350 células/mm³), transplantados de órgãos sólidos, pessoas em uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia e pessoas com neoplasias, o intervalo da testagem seriada poderia encurtado, a critério médico. Durante o seguimento, deve ser realizado *booster* vacinal se o título de anti-HBs for inferior a 10 UI/L. As evidências atuais não apontam o número máximo de doses de reforço, caso sejam necessárias, que esse grupo deve receber⁴².

Ainda, pessoas **imunossuprimidas**, não infectadas pelo HBV e que não responderam inicialmente ao esquema vacinal para hepatite B devem ser revacinadas com esquema de quatro aplicações e o dobro da dose recomendada para a idade, repetindo-se o exame entre um e dois meses após a última dose. Caso não apresentem resposta vacinal após dois esquemas, esses indivíduos serão considerados como **não respondedores à vacinação e suscetíveis à infecção pelo HBV**, devendo receber orientações sobre outras formas de prevenção da infecção. Deverá ser mantido o rastreamento periódico da hepatite B, mas a testagem seriada anual com anti-HBs não está indicada⁴².

7.3. Profilaxia pós-exposição (PEP) para HBV

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

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

No atendimento inicial da pessoa que teve uma exposição de risco para a infecção pelo HBV, caracterizada por exposição percutânea, mucosa ou sexual (incluindo situações de violência) a fontes com sorologia para HBsAg reagente ou desconhecida, deve-se realizar a testagem para HBsAg, preferencialmente com teste rápido, e avaliar a suscetibilidade à infecção. Pessoa

suscetível é aquela que apresenta HBsAg (em TR ou imunoensaio laboratorial) não reagente e que não possui registro de esquema vacinal completo com três doses aplicadas adequadamente ou, caso tenha avaliação de soroconversão, não apresente soroconversão para anti-HBs após dois esquemas vacinais completos (não respondedores). Caso o teste para HBsAg apresente resultado não reagente em indivíduos suscetíveis, deve-se iniciar ou completar o esquema vacinal para hepatite B e avaliar a indicação de IGHAHB no mesmo atendimento.

Pessoas que comprovarem o esquema vacinal completo contra hepatite B são consideradas adequadamente vacinadas. Adicionalmente, para indivíduos com indicação de realização de testagem para avaliação da resposta vacinal (anti-HBs), conforme descrito no item 7.2, resultados de anti-HBs iguais ou superiores a 10 UI/L, obtidos após esquema vacinal completo, caracterizam resposta vacinal adequada e dispensam a necessidade de profilaxia pós-exposição para HBV.

A administração da IGHAHB está usualmente indicada em dose única, concomitantemente com a vacina hepatite B (aplicadas em grupos musculares diferentes), para imunoprofilaxia pós-exposição de indivíduos suscetíveis e que apresentaram exposição percutânea, mucosa ou sexual a fontes com sorologia para HBsAg reagente ou desconhecida, o que caracteriza alto risco para infecção pelo HBV. Essas exposições podem ser:

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

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

Para exposições a instrumentos perfurocortantes, em acidentes ocupacionais envolvendo profissionais não respondedores à vacina, ou que tenham apresentado alergia grave a vacina, há indicação de duas doses de IGHAHB, com intervalo de um mês entre as doses.

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

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

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

Informações complementares sobre PEP para HBV e sobre o uso adequado da IGHAHB estão disponíveis no PCDT para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais ⁴⁴ e no Manual para os Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais ³⁸.

8. AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR E ORIENTAÇÕES INICIAIS PARA PESSOAS COM INFECÇÃO PELO HBV

A avaliação inicial de indivíduos com infecção pelo HBV deve ser conduzida de forma integrada pelas equipes multiprofissionais, assegurando abordagem clínica, laboratorial, psicossocial e educativa. Deve incluir história clínica detalhada e exame físico, com atenção especial a sinais de doença hepática avançada, além da investigação de fatores de vulnerabilidade e possíveis vias de transmissão, duração da infecção, histórico de uso de álcool e outras drogas, a presença de comorbidades (como diabetes, síndrome metabólica, esteatose hepática), a história familiar de câncer de fígado e outros fatores que possam influenciar na evolução da doença hepática. Essa atuação conjunta permite identificar fatores que interferem na adesão e no acompanhamento, como vulnerabilidades sociais, uso de substâncias hepatotóxicas, dificuldades de adesão terapêutica e ausência de planejamento reprodutivo adequado.

O aconselhamento reprodutivo

O aconselhamento reprodutivo deve ser ofertado de forma rotineira a todas as pessoas em idade fértil, especialmente antes do início do tratamento antiviral. A discussão deve abordar o planejamento da gestação, os métodos contraceptivos seguros e o risco de transmissão vertical. Em pessoas com doença hepática crônica, deve-se avaliar a segurança do método contraceptivo de acordo com o estágio da infecção, evitando combinações hormonais com estrogênio em casos de cirrose avançada, conforme critérios de elegibilidade da OMS ⁴⁵.

Outros profissionais atuantes nos cuidados

Alinhado ao objetivo da eliminação das hepatites virais, o MS tem incentivado a atuação multiprofissional para a qualificação do cuidado às pessoas acometidas por essas infecções, buscando estratégias que otimizem o itinerário terapêutico e garantam o acesso célere ao tratamento. Nesse sentido, em 2020, foi publicada a Nota Técnica nº 369 ⁴⁶, uma parceria entre o Conselho Federal de Enfermagem (Cofen) e o MS, que orienta e incentiva a solicitação de exames complementares e confirmatórios pelos(as) enfermeiros(as), entre outras ações. Além dos enfermeiros, outros profissionais de nível superior habilitados, como cirurgiões-dentistas, farmacêuticos e biomédicos, também podem realizar essas solicitações e contribuir para o diagnóstico precoce e o cuidado integral - conforme Lei nº 5.081/1966, Resolução CFO nº 63/2005; Resoluções CFF nº 585/2013 e 596/2014; e Resoluções CFBM nº 78/2002 e 321/2020 ^{47,48}. Tais medidas reforçam a autonomia e a resolutividade das equipes multiprofissionais, especialmente na Atenção Primária à Saúde, mas também na Atenção Especializada, favorecendo a ampliação do acesso, a agilidade na confirmação diagnóstica e a integralidade do cuidado às pessoas com hepatites virais.

Exames para seguimento

Em relação ao seguimento inicial das pessoas com HBV, é necessário investigar possíveis coinfeções com HIV, HCV e sífilis, preferencialmente mediante o uso de testes rápidos. Também se deve realizar testagem para anticorpos contra o vírus da hepatite A (anti-HAV, total ou IgG) e, em caso de resultado não reagente ou na indisponibilidade do teste, o paciente deve ser vacinado para hepatite A. Recomenda-se a dosagem de anticorpos contra o vírus da hepatite D (anti-HDV) para indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes de estados da Região Amazônica ou que tenham algum vínculo epidemiológico com essa região, ou, ainda, em situações em que se investiga exacerbação da doença hepática com HBV-DNA suprimido (inferior a 2.000 UI/mL), sem outra causa identificada.

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

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

Para o estadiamento da fibrose hepática, recomenda-se o uso preferencial de métodos não invasivos, como os escores de biomarcadores APRI e FIB-4, por serem de simples realização, acessíveis e amplamente disponíveis na rede de saúde. Esses escores apresentam boa especificidade, mas sensibilidade limitada para detecção de fibrose avançada.⁴⁹

Para o cálculo do escore APRI (Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas), utiliza-se a equação:

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{Valor de AST (UI/L)}}{\text{Limite Superior de Normalidade de AST (UI/L)}}}{\text{Contagem de plaquetas (10}^9\text{)}} \times 100$$

Já para o cálculo do escore FIB-4 (Fibrosis-4), utiliza-se a fórmula:

Fonte: Adaptado de Sonneverld et al (2019)⁴⁹

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Idade (anos)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Contagem de plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$

Fonte: Adaptado de Sonneverld et al (2019)⁴⁹

Os valores de APRI e FIB-4 podem facilmente ser obtidos por meio de calculadoras gratuitas, disponíveis em:

<https://sbhepatologia.org.br/associados/calculadoras/APRI/>

<https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

A elastografia hepática também é um método de estadiamento de fibrose hepática não invasivo recomendado em pacientes com hepatite B crônica. Sua realização é especialmente prioritária em indivíduos cujos escores não indiquem fibrose significativa, quando há dúvidas diagnósticas quanto ao grau de comprometimento hepático e em pacientes que não apresentem indicação de tratamento por outros critérios. Quando a elastografia não estiver disponível, pode-se considerar, conforme o julgamento clínico, a biópsia hepática como método alternativo de avaliação. Os critérios e indicações estão dispostos no **Quadro 5**.

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

Outras medidas a serem adotadas

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

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

A doação de sangue ou espermatozoides por pessoas com infecção pelo HBV é contraindicada; HBsAg e anti-HBc devem ser não reagentes para a doação. A doação de tecidos ou órgãos pode ocorrer se respeitados os critérios para doação expandida, conforme estabelecido na Portaria GM/MS nº 8.041, de 25 de setembro de 2025⁵⁰.

Por fim, a presença de infecção ativa ou pregressa pelo HBV não contraindica a amamentação, independentemente da realização de medidas preventivas para o recém-nascido, desde que não haja fissuras na mama nem coinfeção com o HIV.

8.1. Recomendações para profissionais de saúde com infecção pelo HBV

A transmissão do HBV de profissionais de saúde para pacientes é um evento raro, associado a falhas nas medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, com ocorrência estimada em menos de 1% em estudos prospectivos e entre 0,24% e 0,024% para cirurgiões com HBeAg reagente em estudos de modelagem^{51,52}. Portanto, pessoas vivendo com a infecção pelo HBV não devem ser impedidas de estudar ou trabalhar em qualquer área da saúde.

Alguns procedimentos em saúde envolvem maior risco de transmissão do HBV do profissional para o paciente por serem realizados em partes do corpo que não são facilmente acessadas, com risco significativo de ferimento perfurocortante para o profissional de saúde. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estadunidense inclui nessa categoria: cirurgias abdominais, cardiotorácicas e ortopédicas maiores; reparo de lesões traumáticas maiores; histerectomia abdominal ou vaginal; parto cesariano ou vaginal; cirurgias orais e maxilofaciais amplas⁵³.

Devido à ocorrência de flutuações nos níveis de carga viral em pessoas sem tratamento antiviral, à variabilidade nos resultados de testes comerciais e à ausência de relato de caso de transmissão por profissionais de saúde com HBV-DNA abaixo de 200 UI/mL¹⁵, recomenda-se que cirurgiões, ortopedistas, ginecologistas e dentistas vivendo com HBV e que pratiquem algum dos citados procedimentos de maior risco de transmissão do HBV sejam tratados com um análogo nucleos(t)ídeo (AN) com o objetivo de atingir a indetectabilidade do HBV-DNA ou, ao menos, níveis abaixo de 200 UI/mL, mesmo que esses indivíduos não preencham os critérios tradicionais de tratamento. Para escolha do AN, ver item *Critérios para seleção de medicamentos e orientações de uso*.

Como os demais profissionais de saúde, aqueles que vivem com HBV precisam conhecer e respeitar as medidas de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde para minimizar o risco de transmissão. Além disso, devem saber como relatar qualquer situação em que

houver quebra de barreira e exposição do paciente a algum agente infeccioso, para seguimento clínico e profilaxia pós-exposição, quando adequado.

9. TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HBV

9.1. Objetivos do tratamento

Principais objetivos

Os principais objetivos do tratamento de pacientes com infecção pelo HBV são aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dessas pessoas. Tais objetivos podem ser alcançados pela prevenção da progressão da infecção e, consequentemente, a redução do risco de evolução para cirrose, insuficiência hepática, CHC e mortalidade associada ao HBV ⁵⁴.

Outros objetivos

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

Para pacientes que já apresentam fibrose avançada ou cirrose, o tratamento visa a estabilização e/ou regressão da fibrose hepática. Em indivíduos com CHC induzido pelo HBV, o tratamento com AN objetiva suprimir a replicação viral para prevenir a progressão da hepatopatia, além de reduzir o risco de recorrência do CHC após o tratamento oncológico ou o transplante hepático. Já para pacientes com hepatite B aguda grave, o objetivo primário do tratamento é reduzir o risco de evolução para insuficiência hepática aguda ou subaguda, com subsequente melhora da qualidade de vida pela abreviação dos sintomas ¹⁶.

9.2. Critérios para indicação do tratamento em pacientes com idade ≥ 12 anos

O risco de o paciente desenvolver desfechos negativos – como cirrose, CHC e morte – associados ao HBV está diretamente relacionado com níveis elevados de HBV-DNA (≥ 2.000 UI/mL) e com sua persistência ^{55–58}. Dessa forma, a carga viral é o principal parâmetro para indicação de tratamento.

Não há consenso sobre o limite superior de normalidade (LSN) ou sobre o ponto de corte de ALT/TGP em pacientes com hepatites para indicação de tratamento nos principais guias internacionais. Contudo, devido à possibilidade de pacientes com valores normais ou limítrofes de ALT/TGP estarem sob risco de doença hepática e suas complicações ^{58–65} e para facilitar a tomada de decisão, este Protocolo passa a preconizar que resultados de **30 U/L, para homens, e 19 U/L, para mulheres**, sejam recomendados como LSN em adultos, adolescentes e crianças.

Em consonância com a atualização das diretrizes da OMS publicadas em 2024, o presente PCDT adotou critérios simplificados para indicação de tratamento da hepatite B crônica, com o

objetivo de ampliar o acesso e contribuir para as metas globais de eliminação da infecção até 2030. Esta atualização prioriza a simplificação da tomada de decisão clínica, permitindo que um número maior de pessoas com indicação para tratamento seja efetivamente contemplado. Essa abordagem busca reduzir barreiras ao início da terapia, alinhar-se às evidências mais recentes e garantir maior impacto em saúde pública, especialmente em contextos de alta carga da doença.

Independentemente da indicação inicial, todos os indivíduos em tratamento devem ser monitorados com suporte contínuo para adesão sustentada à terapia.

Recomenda-se o início de tratamento em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL^{66,67} com níveis de ALT > 30 U/L (para homens); e ALT > 19 U/L (para mulheres). Para adolescentes, essa alteração deve persistir em pelo menos duas ocasiões em um intervalo de 6 a 12 meses entre as medidas.⁶⁷

Na impossibilidade de realizar a quantificação de HBV-DNA, adota-se como critério de tratamento a alteração persistente de ALT, definida por dois resultados acima do LSN (> 30 U/L, para homens, e > 19 U/L para mulheres) em intervalos entre 6 e 12 meses entre as medidas, independentemente do estadiamento hepático.

São elegíveis ao tratamento, independentemente da quantificação de HBV-DNA ou níveis de ALT, os pacientes com HBV-DNA detectável e que apresentem algum sinal clínico de doença hepática avançada: ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia hepática, coagulopatia, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, prurido, fadiga, artralgia, eritema palmar), CHC ou alterações em métodos não invasivos sugestivas de fibrose significativas validadas em adultos. Considera-se como evidência de fibrose significativa ($\geq F2$) em método não invasivo o escore APRI $> 0,5$ ou elastografia hepática com valor > 7 kPa em pacientes com HBV-DNA detectável, e evidência de cirrose (F4) o escore APRI $> 1,0$ ou elastografia hepática com valor $> 12,5$ kPa)¹⁴. Dessa forma, essa atualização do PCDT visa a incluir aqueles pacientes que anteriormente se enquadravam na zona cinzenta (ou limítrofe), previamente definidas a partir do resultado de estadiamento de fibrose hepática por elastografia hepática transitória entre 6 a 9 kPa, ao tratamento.

A realização de biópsia hepática não é obrigatória para a indicação de tratamento ou avaliação do grau de fibrose hepática, sendo reservada para situações em que, mesmo após a avaliação por métodos de estadiamento hepático não invasivos e critérios clínicos, ainda restarem dúvidas sobre a indicação de tratamento ou, ainda, quando houver suspeita de etiologias concomitantes à hepatopatia pelo HBV que necessitem de biópsia para diagnóstico ou melhor avaliação¹⁹. Para aqueles que realizaram o procedimento, considera-se como critério de tratamento resultados a partir de fibrose significativa ($\geq F2$) e/ou atividade ($\geq A2$) na classificação Metavir.

Embora as evidências sobre a acurácia dos testes não invasivos em adolescentes sejam limitadas, este PCDT segue as recomendações da OMS, que admite a extrapolação dos dados obtidos em adultos para essa população, ainda que com menor grau de certeza¹⁴.

A presença de uma das seguintes características também passa a ser incluída como critério de tratamento em pacientes com HBV-DNA detectável, independente do estadiamento hepático ou quantificação de HBV-DNA e níveis de ALT:

- Presença de coinfecção com HIV, HCV, HDV;
- História pessoal ou familiar de câncer hepático ou cirrose;
- Imunossupressão (como uso crônico de corticoides, transplante de órgão sólido ou de células progenitoras hematopoiéticas, uso de quimioterápicos e imunomoduladores relacionados à imunossupressão);
- Comorbidades relacionadas à hepatopatia (diabetes melito, esteatose hepática);
- Manifestações extra-hepáticas da hepatite B (glomerulonefrite, vasculite ou outras);
- Hepatite B aguda grave, definida por:

- tempo de ativação de protrombina (TAP) demonstrada pela razão normalizada internacional (INR) superior a 1,5; OU
- sintomas e icterícia caracterizada por bilirrubina total (BT) superior a 3 mg/dL ou bilirrubina direta (BD) superior a 1,5 mg/dL por mais de quatro semanas; OU
- encefalopatia; OU
- Ascite;
- Ingestão abusiva de bebidas alcoólicas.

A ingestão abusiva de bebidas alcoólicas ou etilismo pesado é definida, geralmente, como o consumo de ≥ 15 doses/semana e ≥ 8 doses/semana de álcool para homens e mulheres, respectivamente ²⁸. Uma dose-padrão corresponde a 10 gramas de álcool puro e equivale, por exemplo, a 269 mL de cerveja com teor alcoólico de 5% ²⁹. O **Quadro 3** apresenta diferentes tipos de bebidas alcoólicas e suas respectivas quantidades de álcool em doses-padrão.

As indicações de tratamento para hepatite B em pessoas com idade igual ou maior que 12 anos estão descritas no **Quadro 5**.

Quadro 5 - Indicações de tratamento para hepatite B em pessoas com idade igual ou maior que 12 anos

Indicação	Critérios
Evidência de fibrose hepática ($\geq F2$) ou cirrose (F4), com HBV-DNA detectável	Biópsia hepática $\geq A2$ e/ou F2, pela classificação Metavir. OU Sinais clínicos de cirrose hepática ^(a) OU APRI $> 0,5$ OU Elastografia transitória > 7 kPa ^(b)
HBV DNA elevado e ALT acima do limite superior da normalidade (LSN^c)	HBV DNA ≥ 2.000 UI/mL E ALT $>$ LSN. Em adolescentes, essa alteração deve persistir em pelo menos duas ocasiões em um intervalo de 6 a 12 meses
Presença de comorbidades com HBV-DNA detectável	Coinfecção por HIV ou HCV ou HDV. História pessoal ou familiar de câncer de fígado ou cirrose. Imunossupressão (como uso crônico de corticoides, transplante de órgão sólido ou de células progenitoras hematopoiéticas, uso de quimioterápicos e imunomoduladores relacionados à imunossupressão) Comorbidades (diabetes, esteatose hepática) Manifestações extra-hepáticas (ex.: glomerulonefrite, vasculite). Hepatite B aguda grave Ingesta abusiva de bebidas alcoólicas
ALT persistentemente elevada (na ausência de teste de HBV-DNA), independentemente do escore APRI	Pelo menos 2 valores de ALT acima do LSN em intervalo de 6 a 12 meses.

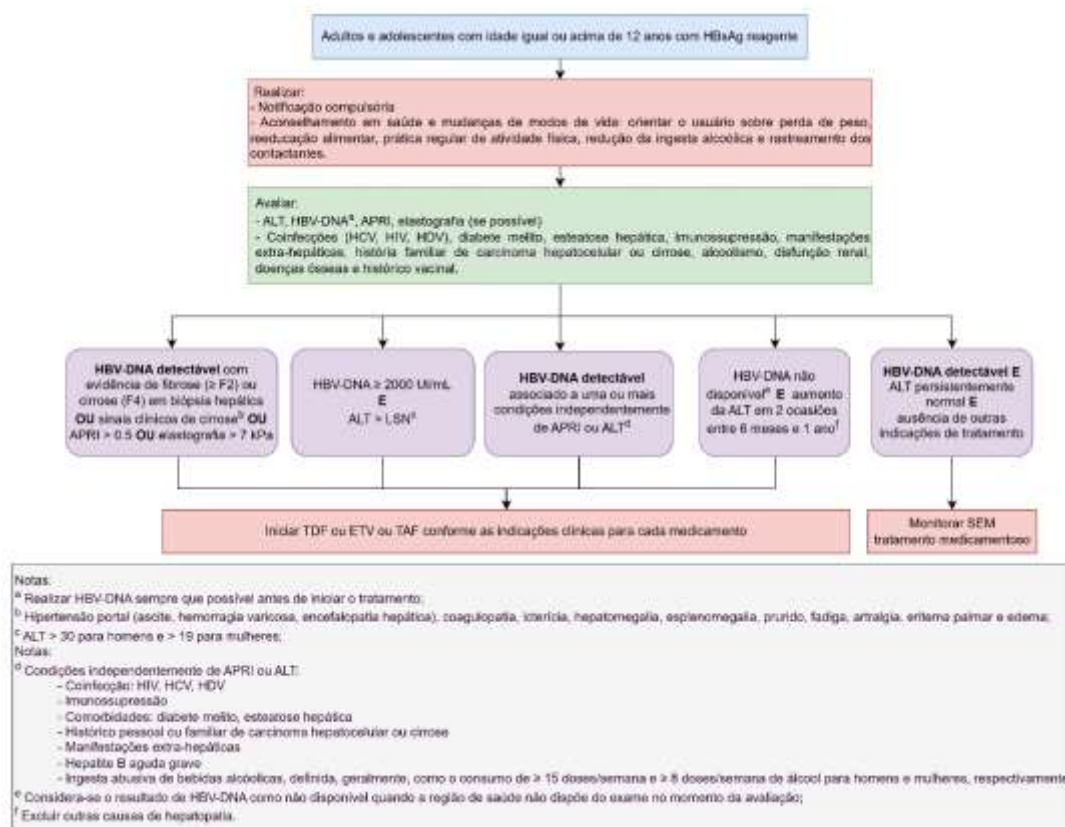
Fonte: Elaboração própria

^a Hipertensão portal (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia hepática), coagulopatia, icterícia. Outros sinais de doença hepática avançada incluem: hepatomegalia, esplenomegalia, prurido, fadiga, artralgia, eritema palmar e edema)

^b O valor de corte se aplica ao FibroScan® - outras metodologias de elastografia podem ter valores de corte distintos.

^c ALT > 30 U/L (para homens); e ALT > 19 U/L (para mulheres).

Figura 5 - Tratamento em adultos e adolescentes ≥ 12 anos.



Fonte: elaboração própria.

9.3. Medicamentos

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

9.4. Critérios para a seleção dos medicamentos e orientações de uso em adultos

Atualmente, existem duas opções para o tratamento da hepatite B no SUS: análogos nucleos(t)ídeos (AN) e alfapeginterferona 2a (α pegINF). A vantagem da utilização de um AN de alta potência e barreira genética (TDF, ETV ou TAF) é a elevada eficácia antiviral em longo prazo associada a melhores perfis de segurança e tolerabilidade, com risco mínimo para o desenvolvimento de resistência antiviral⁶⁸. Os AN apresentam grande eficácia em relação às respostas virológica (supressão viral), bioquímica (normalização da ALT), sorológica (indeteção de HBeAg e soroconversão para anti-HBe, para aqueles com HBeAg inicialmente reagente) e histológica.

Entretanto, o desfecho ideal (HBsAg indetectável) é alcançado apenas em uma minoria dos indivíduos em uso de AN – 13% e 1% após oito anos de tratamento em pacientes com HBeAg inicialmente reagente e não reagente, respectivamente⁶⁹. O tratamento com AN costuma ser longo, muitas vezes com duração indefinida, sendo necessário, portanto, um acolhimento adequado, que favoreça o vínculo de confiança entre o paciente e a equipe multidisciplinar dos serviços de saúde responsáveis pelo cuidado. Dessa forma, facilita-se a compreensão do indivíduo sobre a infecção, o que é um aspecto importante para a garantia da adesão ao tratamento.

Os AN agem inibindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico para HBV-DNA e podem ser utilizados de forma segura pela maioria dos indivíduos que vivem com o HBV, constituindo a única opção terapêutica para algumas condições clínicas, como cirrose descompensada, transplantes, manifestações extra-hepáticas e hepatite B aguda grave, além de prevenir a reativação do HBV e a transmissão por indivíduos com viremias elevadas e que não preenchem os critérios habituais para início de tratamento^{19,70}.

9.5. Análogos nucleos(t)ídeos

O fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) constitui o tratamento preferencial para a hepatite B, devido à sua maior potência antiviral e barreira genética, bem como à segurança estabelecida em longo prazo, inclusive durante a gestação. A dose padrão é de 300 mg (um comprimido) ao dia, que pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Os riscos de nefrotoxicidade e de hipofosfatemia com uso prolongado de TDF são baixos (2,2% e 1,7%, respectivamente)⁶⁹. Até o momento, não há casos confirmados de resistência antiviral do HBV ao tenofovir⁷¹. Os pacientes com clearance (depuração) de creatinina (ClCr) inferior a 50 mL/min que mantiverem o uso de TDF, seja por contraindicação, resistência ou intolerância aos demais antivirais, devem ter sua dose corrigida conforme o ClCr.

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

O entecavir (ETV) é um antiviral alternativo para o tratamento da hepatite B, indicado para situações em que se deve evitar o TDF. A dose padrão do ETV é de 0,5 mg (um comprimido) ao dia, administrada, preferencialmente, em jejum (mínimo de duas horas após a refeição e duas horas antes da próxima refeição). O ETV caracteriza-se como primeira escolha de tratamento para

pacientes com cirrose, recomendando-se a dose de 0,5 mg para os casos compensados e de 1 mg para cirrose descompensada, caso o ClCr seja igual ou superior a 50 mL/min.

O entecavir é um análogo da guanosina e seu uso está **contraindicado** durante a gestação (categoria C, de acordo com a classificação de risco para o uso de medicamentos) ou amamentação⁷². Em pacientes com disfunção renal e depuração de creatinina inferior a 50 mL/min, deve-se realizar ajuste de dose.

Ainda, como a resistência à lamivudina (3TC) pode comprometer a eficácia do tratamento com entecavir⁷³, **não se recomenda** a utilização de entecavir em indivíduos com exposição prévia à lamivudina.

Excepcionalmente, o entecavir é uma alternativa para pacientes coinfectados HIV-HBV com contraindicação a TDF e a TAF e que estejam em supressão mantida (há seis meses ou mais) do HIV⁷⁴. Entretanto, devido ao uso prévio praticamente universal de lamivudina em PVHA, o uso de entecavir poderá ser indicado, com dose de 1 mg ao dia, principalmente em pacientes com controle viral adequado do HBV (HBV-DNA < 2.000 UI/mL) em vigência de esquema contendo lamivudina.

O tenofovir alafenamida (TAF) é um pró-fármaco do tenofovir (análogo da adenosina). A dose diária recomendada é de 25 mg (um comprimido), administrada juntamente com alimentos. Esse medicamento é uma alternativa terapêutica para o tratamento da hepatite B, particularmente em situações específicas nas quais o uso do tenofovir desopoxila fumarato (TDF) e do entecavir (ETV) não seja possível. O tratamento em longo prazo com TAF demonstrou altas taxas de supressão viral, ausência de resistência virológica e perfis favoráveis de segurança renal e óssea⁷⁵. O TAF não é recomendado para pacientes com clearance de creatinina inferior a 15 mL/min que não estejam em hemodiálise e **não** possui indicação para menores de 18 anos.

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

Contudo, algumas evidências também sugerem que essa particularidade pode levar à perda de alguns efeitos secundários benéficos do TDF quando se utiliza o TAF. O uso de TDF está relacionado à diminuição dos níveis de colesterol e a um melhor controle de peso, principalmente nos primeiros anos⁷⁶⁻⁷⁸. Dessa forma, a posologia do TAF pode explicar em parte alguns eventos adversos relacionados ao seu uso.

Em estudos com pacientes em tratamento para hepatite B crônica⁷⁹⁻⁸¹ e para HIV^{82,83}, ou em uso de PrEP para HIV⁸⁴, o TAF apresentou associação com aumento de peso e piora dos perfis lipídico e glicêmico, fatores relacionados à evolução da hepatopatia. Entretanto, na comparação com pessoas com hepatite B inativa, com pessoas com hepatite B crônica em uso de entecavir, ou mesmo com pessoas saudáveis, o impacto metabólico do uso do TAF parece ser menor, indicando que a magnitude de seus eventos adversos pode ser superestimada por desenhos de estudo que o comparam diretamente com o TDF^{78,85,86}. Assim, os grandes impactos metabólicos deletérios relacionados ao TAF podem ser resultado não só de suas próprias características, mas também da ausência dos efeitos benéficos do TDF.

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

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

Os esquemas de administração dos AN estão descritos no **Quadro 6**.

A coadministração do TAF com medicamentos indutores da glicoproteína P reduz as concentrações plasmáticas do antiviral, sendo contraindicada a coadministração com anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona), rifamicinas (rifampicina, rifapentina, rifabutina), erva de São João (*Hypericum perforatum*) e tipranavir^{68,87}. Por outro lado, como os inibidores da glicoproteína P podem elevar as concentrações plasmáticas do antiviral, NÃO é recomendado o seu uso concomitante com alguns antifúngicos sistêmicos (itraconazol, cetoconazol)⁸⁷.

Quadro 6 – Esquemas de administração de análogos nucleos(t)ídeos para tratamento do HBV em adultos

Medicamento	Dose diária padrão	Observação
Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	300 mg (1 cp) - 1x/dia	Antiviral de escolha inicial para tratamento de hepatite B em indivíduos sem cirrose. Pode ser utilizado durante a gestação ou a amamentação.
Entecavir (ETV)	0,5 mg (1 cp) ou 1 mg (2 cp) - 1x/dia	Sem cirrose ou com cirrose Child A (0,5 mg/dia). Com cirrose Child B ou C (1 mg/dia) ^a . Não está recomendado para uso durante a gestação ou a amamentação.
Tenofovir alafenamida (TAF)	25 mg (1 cp) - 1x/dia	Não está recomendado para pacientes com clearance de creatinina <15 mL/min que não estejam em hemodiálise e para menores de 18 anos. Em relação à gestação e à amamentação, evidências recentes demonstram perfil favorável de segurança do TAF ⁸⁸ , podendo ser mantido em gestantes e lactantes quando houver indicação clínica

Fonte: elaboração própria, a partir das informações contidas nas bulas vigentes dos medicamentos^{72,87,89}.

Legenda: cp = comprimido.

^a Verificar critérios do score de Child-Turcotte-Pugh no **Quadro 19**.

O **tenofovir (TDF)** é o antiviral de primeira escolha para o tratamento da hepatite B crônica. Na presença de contraindicação ao tenofovir (TDF), recomenda-se o uso de **entecavir**. Para pacientes com contraindicação ao tenofovir (TDF) e que fizeram uso prévio de lamivudina, o **tenofovir alafenamida (TAF)** constitui a terceira alternativa terapêutica recomendada, conforme **Quadro 7**.

Quadro 7 – Indicações de tratamento alternativo para HBV com análogos nucleos(t)ídeos em adultos

Indicações para tratamento alternativo ao TDF	Opções ^(a)
Cirrose	Sem uso prévio de lamivudina: entecavir Com uso prévio de lamivudina ou coinfeção com HIV: tenofovir alafenamida
Alteração renal (pelo menos 1): - Clearance de creatinina (ClCr) < 60 mL/min - Microalbuminúria ou proteinúria persistente ^(b) - Fosfato sérico < 2,5 mg/dL - Redução da taxa de filtração glomerular (TFGe) ≥ 25% após início do tratamento - Uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia nefrotóxica atual ^(c)	Sem uso prévio de lamivudina: entecavir – ajustar a dose para ClCr < 50 mL/min Com uso prévio de lamivudina ou coinfeção com HIV: tenofovir alafenamida – não necessita de ajuste para pacientes com ClCr < 50 mL/min. Não possui dados de segurança em indivíduos com ClCr < 15 mL/min que não estejam em diálise
Alteração óssea (pelo menos 1): - Osteoporose - História de fratura patológica - Uso crônico (≥ 3 meses) de corticoides ou outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea ^(d) - Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas ≥ 10% ^(e)	Sem uso prévio de lamivudina: entecavir Com uso prévio de lamivudina ou coinfeção com HIV: tenofovir alafenamida (contraindicado uso concomitante com fenobarbital ou fenitoína)
Pessoas submetidas a transplantes em uso de terapia imunossupressora ou em quimioterapia (TIS/QT) que apresente interação medicamentosa com TDF (Quadro 8)	Sem uso prévio de lamivudina: entecavir (em casos de perda de função renal - ClCr < 50 mL/min, ajustar a dose) Com uso prévio de lamivudina ou coinfeção com HIV: tenofovir alafenamida (não necessita de ajuste para pacientes com ClCr < 50 mL/min. Não possui dados de segurança em indivíduos com ClCr < 15 mL/min que não estejam em diálise)

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

(c) Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, platinas, gencitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, antiangiogênicos (anti-VEGF), metotrexato, anti-TNF alfa,

sirolimo, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune, IL-2 em altas doses.

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

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

Quadro 8 – Ocorrência de interações medicamentosas entre terapias imunossupressoras e medicamentos para hepatite B.

Medicamento	TDF	TAF	ETV
Azatioprina	Sem interação esperada		
Ciclofosfamida	Sem interação esperada		
Ciclosporina	Interação potencial		Sem interação esperada
Micofenolato	Interação potencial	Sem interação esperada	
Everolimo	Sem interação esperada		
Sirolimo	Possível interação fraca	Sem interação esperada	
Tacrolimo	Possível interação fraca	Sem interação esperada	
Prednisona	Sem interação esperada		
Metotrexato	Interação potencial	Sem interação esperada	Interação potencial

Fonte: *Liverpool HEP Drug Interaction Checker*⁹⁰

Legenda: TDF = fumarato de tenofovir desoproxila; ETV = entecavir; TAF = tenofovir alafenamida

Pessoas que apresentem ClCr abaixo de 50 mL/min devem ter sua dose ajustada, conforme o **Quadro 9**.

Quadro 9 – Correção de dose de análogos nucleos(t)ídeos para pacientes com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min

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

Análogo nucleos(t)ídeo	Clearance de creatinina (ClCr)		
	30–49 mL/min	10–29 mL/min	< 10 mL/min
descompensada			horas ou 1 mg a cada 5–7 dias ^b

Fonte: elaboração própria.

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

^b Nos dias de hemodiálise, administrar a dose após a terapia de substituição renal. Para pacientes em diálise peritoneal, manter a administração conforme a periodicidade preconizada

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

A existência de condições que contraindiquem o uso de TDF sugerem o uso de entecavir. A presença de contraindicação ao TDF, somada à terapia prévia com lamivudina, justificam o uso de TAF para o tratamento da hepatite B, assim como situações de contraindicação absoluta, intolerância ou resistência ao entecavir.

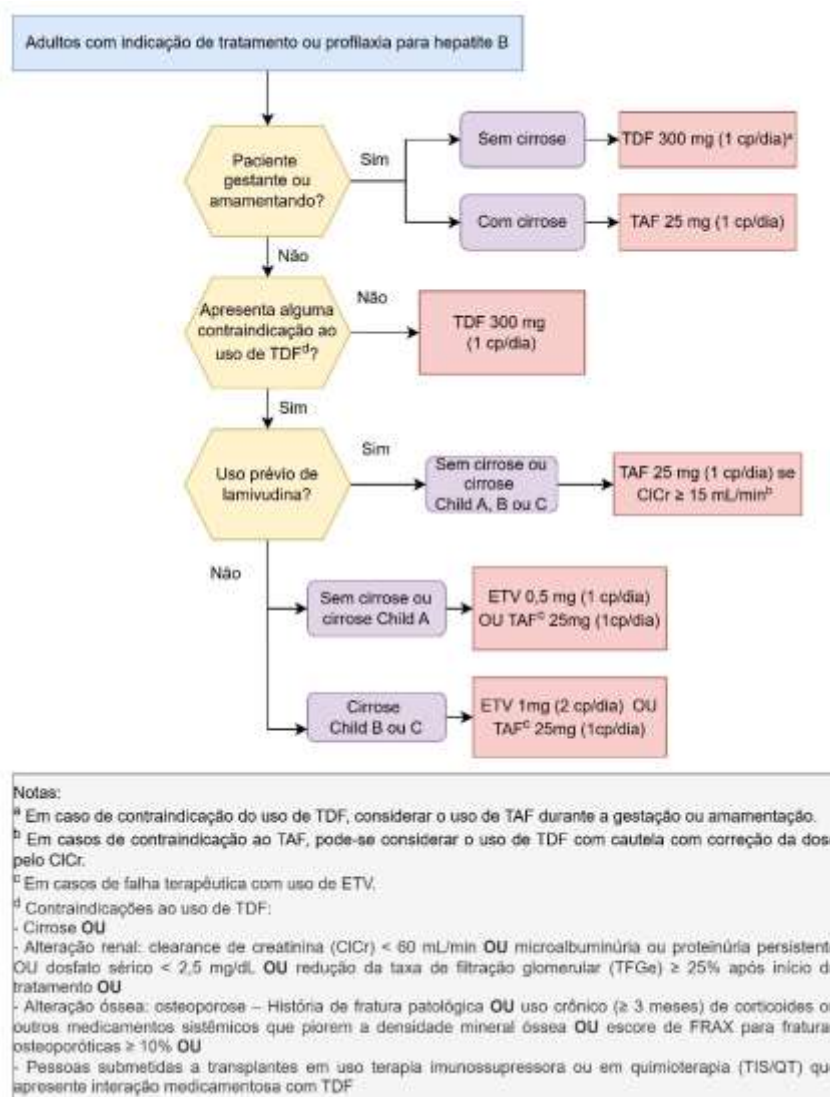
Contudo, deve-se avaliar também a existência de contraindicações ao TAF, que incluem: clearance de creatinina inferior a 15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.

Por fim, os profissionais que atuam na linha de cuidado da hepatite B, principalmente no acompanhamento farmacoterapêutico, devem estar atentos às interações medicamentosas ou com alimentos, assim como às necessidades de ajustes de dose, como é o caso das pessoas com doença renal crônica (DRC). Os profissionais devem adotar estratégias que promovam a adesão à farmacoterapia, incentivando e envolvendo as pessoas em tratamento quanto às suas responsabilidades e resultados. Para subsidiar essa prática, recomenda-se consultar o Guia para atuação farmacêutica na promoção da adesão ao tratamento das pessoas com hepatites virais, disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atuacao_farmaceutica.pdf.

O fluxograma de seleção do AN a ser utilizado no tratamento ou na profilaxia de indivíduos maiores de 18 anos de idade com infecção pelo HBV está descrito na **Figura 6**.

Pessoas que engravidarem durante o tratamento antiviral ou que estejam planejando gestação devem ter a terapia reavaliada individualmente. Em pacientes em uso de TDF ou TAF, a manutenção do tratamento pode ser considerada conforme indicação clínica, considerando as evidências disponíveis de eficácia e segurança durante a gestação e a amamentação.

Figura 6 – Fluxograma para seleção de análogos núcleos(t)ídeos para o tratamento ou profilaxia de pessoas com infecção pelo HBV maiores de 18 anos de idade.



Fonte: elaboração própria.

Legenda: AN = análogos núcleos(t)ídeos; CICr = clearance de creatinina; TDF = fumarato de tenofovir desopoxila; ETV = entecavir; TAF = tenofovir alafenamida; DRC = doença renal crônica.

(a) Contraindicações ao TAF incluem; clearance de creatinina < 15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.

9.6. Alfapeginterferona (αpegINF)

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

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

As contraindicações absolutas ao uso de α pegINF incluem:

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

Mulheres cis, homens trans e pessoas que tiveram sexo biológico designado feminino ao nascer, em idade reprodutiva, necessitam utilizar um método contraceptivo eficaz durante o uso de α pegINF e, caso engravidem, devem substituir o esquema terapêutico por TDF e, caso contraindicado, por TAF.

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

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

As situações listadas acima caracterizam contraindicações ao uso da alfapeginterferona. Em caso de coinfeção com o HDV, deve-se avaliar a relação risco-benefício do uso do medicamento. Para mais informações sobre o tratamento da hepatite Delta, consultar o item *Coinfeção HBV-HDV*.

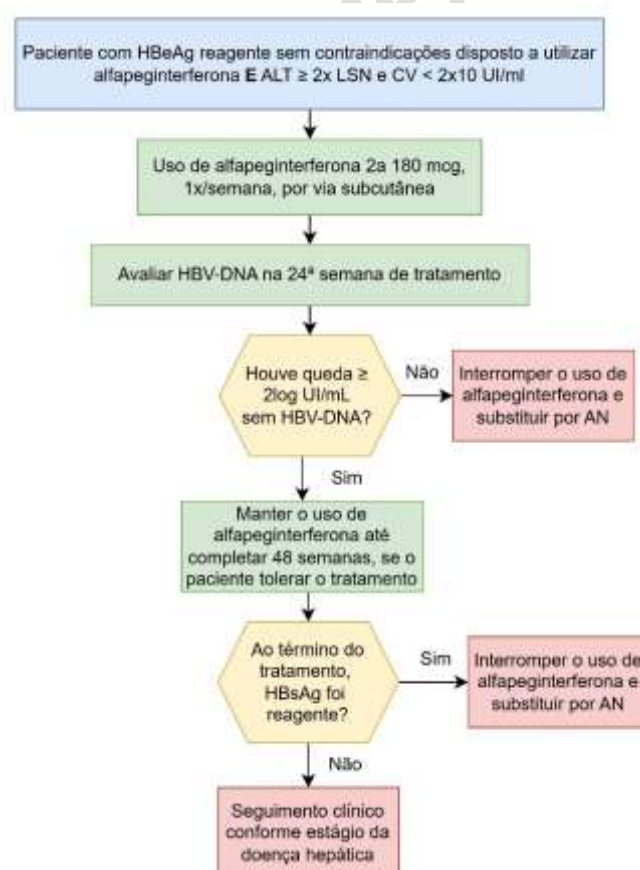
A resposta à α pegINF é menor em indivíduos com alta carga viral de HBV ($> 2 \times 10^7$ UI/mL) e/ou com valores de ALT $< 1,5 \times$ LSN, não sendo recomendado seu uso nessas situações. Outros preditores de menor resposta incluem idade acima de 40 anos, sexo masculino e cirrose ¹⁶.

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

A Figura 7 apresenta o fluxograma de tratamento com alfapeginterferona 2a em pacientes com hepatite B sem coinfeção com o HDV.

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

Figura 7 - Fluxograma de tratamento com alfapeginterferona 2a em pacientes com hepatite B sem coinfeção com o HDV



Fonte: elaboração própria.

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

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

Para avaliação dos critérios de uso de α pegINF, devem-se utilizar os valores de referência para ALT do laboratório utilizado para dosagem. Carga viral $< 2 \times 10^7$ UI/ml equivale a $< 7,3 \log^{10}$ UI/ml

As orientações para o uso da alfapeginterferona 2a em pacientes com coinfeção com o HDV serão apresentadas no item *Coinfecção HBV-HDV*.

9.7. Acesso a medicamentos

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

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

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

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários quanto ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT, a fim de garantir resultados terapêuticos positivos, bem como identificar e resolver possíveis problemas relacionados à farmacoterapia. Nesse contexto, o Cuidado Farmacêutico contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao oferecer orientação, educação em saúde e monitoramento contínuo, promovendo o uso racional de medicamentos eficazes e seguros, além de estimular a adesão ao tratamento por meio do fornecimento de informações e apoio que fortalecem a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Considerando que a adesão é determinante para o sucesso terapêutico, torna-se essencial que, no momento da dispensação, sejam disponibilizadas orientações claras sobre o uso racional dos medicamentos, potenciais interações e reações adversas e condutas a serem adotadas diante de seu surgimento. Assim, a integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é essencial para assegurar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, contemplando de maneira abrangente as necessidades de cada indivíduo.

Para ter acesso a estratégias para otimizar a adesão ao tratamento medicamentoso em casos de hepatites virais, consulte o Guia para atuação farmacêutica na promoção da adesão ao tratamento das pessoas com hepatites virais ⁹¹.

Para a avaliação das interações medicamentosas relacionadas aos fármacos para hepatite B, consulte o site <https://hep-druginteractions.org/checker#>⁹⁰.

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

10.1. Monitoramento da resposta terapêutica

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

10.1.1. Resposta virológica

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

A **resposta virológica primária** é definida como uma queda de, pelo menos, $2 \log^{10}$ UI/mL nos níveis de HBV-DNA aos seis meses de tratamento. Os indivíduos que não atingirem resposta primária devem ser indagados e aconselhados sobre a adesão ao tratamento medicamentoso. Aqueles que estiverem em uso de entecavir e que apresentem adesão adequada ao tratamento devem ser avaliados, novamente, quanto à exposição prévia à lamivudina e, em caso afirmativo, necessitam ter o esquema terapêutico substituído por TDF ou TAF, conforme a **Figura 4**.

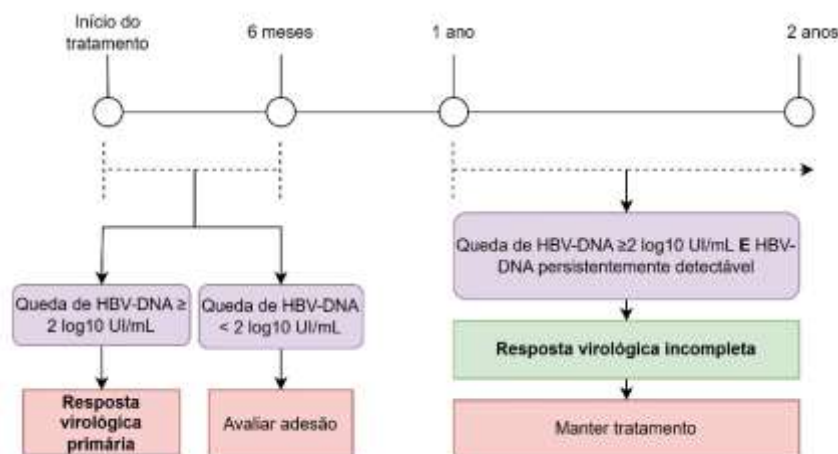
A supressão prolongada dos níveis de HBV-DNA é o desfecho fundamental das estratégias de tratamento atuais para hepatite B.
--

O platô na redução da carga viral ou escape virológico requer avaliação da adesão ao tratamento e possíveis interações medicamentosas. Após confirmação, o platô na queda da carga viral pode justificar substituição da terapia para otimizar a resposta antiviral e, nos casos de escape virológico, os pacientes devem a terapia substituída.
--

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

A **Figura 8** ilustra a resposta virológica.

Figura 8 – Fluxograma de resposta virológica

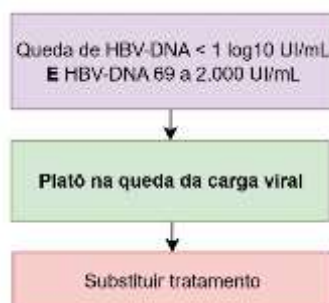


Fonte: elaboração própria

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

A **Figura 9** ilustra o fluxograma de platô.

Figura 9 – Fluxograma de platô



Fonte: elaboração própria

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

A **Figura 10** ilustra o fluxograma de escape virológico.

Figura 10 – Fluxograma de escape virológico



Fonte: elaboração própria

10.1.2. Resposta sorológica

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

Também denominada cura funcional, a indetecção sustentada de HBsAg, independentemente da soroconversão para anti-HBs, é o **desfecho ideal** do tratamento, porque representa a supressão estabelecida da replicação do HBV e da expressão das proteínas virais. Essa condição permite a interrupção segura da terapia antiviral em pacientes não cirróticos, desde que o tratamento seja mantido por um ano após a confirmação da indetecção de HBsAg. Já os pacientes cirróticos não devem interromper o tratamento, mesmo após a indetecção sustentada de HBsAg. Deve-se ressaltar que a indetecção de HBsAg não equivale à erradicação completa do HBV, uma vez que o DNA do vírus persiste nas formas episomal (cccDNA) e integrada ao genoma dos hepatócitos. Pacientes que em algum momento apresentaram indicação de rastreamento para CHC devem manter o monitoramento, e indivíduos com indicação de terapia imunossupressora/quimioterapia podem necessitar de profilaxia ou monitoramento pelo risco de reativação, conforme detalhado no item *Pessoas candidatas ou submetidas à terapia imunossupressora/quimioterapia ou receptoras de órgãos sólidos*.

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

10.1.3. Resposta bioquímica

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

10.1.4. Resposta histológica

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

10.1.5. Perda de seguimento terapêutico

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

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

Alguns exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B estão descritos no **Quadro 10**.

Quadro 10 – Exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
Avaliação da resposta terapêutica			
HBV-DNA	Sim	A cada 6 meses no primeiro ano de tratamento. A cada 12 meses após o primeiro ano de tratamento (em pacientes em que há suspeita de baixa adesão ao	

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
		tratamento ou tomada irregular do medicamento, pode-se manter a testagem para carga viral semestralmente).	
HBeAg	Sim	Anual para indivíduos HBeAg reagente	Não há necessidade de solicitação de HBeAg anual para pacientes que iniciaram o tratamento com HBeAg NÃO reagente.
HBsAg	Sim	Anual*	*Apenas após indetectabilidade do HBV-DNA. Quando ocorrer indetecção de HBsAg, deve-se consolidar o tratamento por um ano e repetir o exame de HBsAg ao término da consolidação.
Anti-HBs	Não*	*A solicitação desse exame antes do início do uso de AN só tem validade para pacientes que estão sendo avaliados quanto à necessidade de profilaxia com antiviral antes de iniciar terapia imunossupressora ou quimioterapia.	
Monitoramento da fibrose hepática e complicações			
Elastografia hepática	Sim*	Não**	*Preferencialmente se o paciente não preencher outros critérios para a indicação do tratamento. ** O uso da elastografia para seguimento de resposta histológica não está validado e não há pontos de corte estabelecidos. Em caso de solicitação durante o tratamento, deve-se utilizar como parâmetro o resultado prévio do indivíduo.
Endoscopia digestiva alta (EDA)	Está indicada apenas para pacientes com cirrose^(a). A repetição do exame depende da gravidade da cirrose, da presença de varizes na EDA^(b) de rastreamento e de fatores para evolução da hepatopatia^(c): - Child A*, sem varizes, sem fator(es) de evolução da hepatopatia: a cada 3 anos. - Child A*, sem varizes, com fator(es) de evolução da hepatopatia: a cada 2 anos. › Child A*, com varizes pequenas, sem fator(es) de evolução da hepatopatia: a cada 2 anos. › Child A*, com varizes pequenas, com fator(es) de evolução da hepatopatia: anual. › Child B* ou C: anual. *Para o cálculo do score de Child-Pugh, ver Quadro 18.		
Rastreamento de CHC ^(d)			

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
USG de abdome total	O rastreamento de CHC com USG está indicado para os seguintes grupos e deve ser repetido a cada 6 meses: - Homens ≥ 40 anos de idade. - Mulheres ≥ 50 anos de idade. - Pacientes abaixo dessa faixa etária, de acordo com o sexo, se apresentarem: - fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4); - história familiar de CHC; - coinfeção com HIV, HCV e/ou HDV; - esteatose hepática não alcoólica ou doença hepática alcoólica; - escore PAGE-B $> 9^{(e)}$.		
Alfafetoproteína	Pode ser utilizada de forma concomitante (não isoladamente) à USG abdominal, a cada 6 meses, para pacientes com indicação de rastreamento de CHC, sendo dispensável em serviços com disponibilidade de ultrassonografia com elevado padrão de confiabilidade.		

Fonte: elaboração própria.

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

^(a) Pacientes com elastografia hepática transitória < 20 kPa e contagem de plaquetas $> 150.000/\text{mm}^3$ apresentam risco muito baixo para varizes com necessidade de tratamento e podem ser dispensados do rastreamento com EDA⁹².

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

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

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

^(e) Pode ser utilizado para pacientes ≥ 16 anos de idade com hepatite B crônica em tratamento com AN para predizer o risco de CHC em cinco anos, caso não preencham nenhum dos outros critérios para rastreamento de CHC, exceto em caso de história prévia de CHC ou transplante hepático⁵⁵. Para o cálculo do PAGE-B, são utilizadas três variáveis e os pontos equivalentes a cada parâmetro estão em parênteses: i) idade em anos: 16–29 (0), 30–39 (2), 40–49 (4), 50–59 (6), 60–69 (8), ≥ 70 (10); ii) sexo: feminino (0), masculino (6); iii) plaquetas por mm^3 : ≥ 200.000 (0); 100.000–199.999 (6); < 100.000 (9).

Alguns exames complementares para a investigação de coinfeções em pessoas em tratamento para hepatite B, assim como os exames indicados na rotina de monitoramento, estão descritos no **Quadro 11**.

Quadro 11 - Exames complementares na investigação de coinfeções e na rotina de monitoramento em pessoas em tratamento para hepatite B

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES ^(a)
Investigação de coinfeções			

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES ^(a)
Anti-HAV IgG ou total	Sim ^(b)	Não	Na impossibilidade de testagem para anti-HAV IgG ou total, proceder com a aplicação da vacina hepatite A em qualquer unidade integrante da Rede de Imunobiológicos para Pessoas com Situações Especiais (RIE), incluindo as salas de vacinação dasUBS, caso o imunobiológico se encontre disponível no estoque ⁹³ (2 doses com intervalo de 6 meses), visando à imunidade e à redução do risco de descompensação hepática.
TR para HIV, sífilis e HCV	Sim ^(b)	Sim	Repetição com frequência, ao menos, anual. A periodicidade deve ser individualizada em situações de maior vulnerabilidade ao(s) agravo(s) ou em caso de exposição de risco. Indivíduos com histórico de infecção prévia por sífilis ou hepatite C devem ser monitorados com teste não treponêmico e HCV-RNA, respectivamente.
Anti-HDV	Sim ^{*(b)}	Anual**	*Para indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes de estados da Região Amazônica (Amazonas, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Pará, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso) ou que possuem vínculo epidemiológico com pessoas desses estados. **O anti-HDV está indicado em situações de descompensação hepática de etiologia desconhecida em pacientes com HBV-DNA suprimido.
Exames de rotina			
Hemograma completo	Sim	A cada 3 a 6 meses no primeiro ano de tratamento. A cada 6 a 12 meses após o primeiro ano de tratamento.	
Creatinina, ureia			
Na (sódio) K (potássio)			
Fosfato sérico	Sim	A cada 6 a 12 meses se o paciente estiver em uso de TDF.	

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE O TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES ^(a)
Urina tipo 1 (EAS)	Sim	A cada 6 a 12 meses se o paciente estiver em uso de TDF, possuir risco aumentado para doença renal ^(c) ou apresentar ClCr < 60 mL/min. A cada 12 meses para os demais casos.	
Proteína ou albumina e creatinina urinárias em amostra isolada	Sim	A cada 12 meses se o paciente estiver em uso de TDF, possuir risco aumentado para doença renal ^(c) ou apresentar ClCr < 60 mL/min.	
AST/TGO ALT/TGP	Sim	A cada 3 a 6 meses no primeiro ano de tratamento. A cada 6 a 12 meses após o primeiro ano de tratamento.	
Bilirrubinas (total e frações)	Sim	A cada 6 a 12 meses ou em caso de descompensação clínica.	
Proteína total e albumina séricas			
Glicemia de jejum			
INR/TAP			
β-HCG	Sim*	*Para mulheres cis ou homens trans em idade reprodutiva e sem uso de métodos contraceptivos de alta eficácia ou definitivos. Repetir a cada 6 meses ou na suspeita de gestação.	
Colesterol total e frações, triglicerídios	Sim	A cada 12 meses em pacientes em tratamento.	
Densitometria óssea	Verificar se o paciente tem indicação de terapia alternativa (ETV ou TAF) para maior segurança óssea (ver Quadro 7). Recomenda-se iniciar o rastreamento para osteoporose na presença de um ou mais fatores de risco: - Mulheres em pós-menopausa. - Homens ≥ 50 anos. - História de fratura com baixo impacto. - Pessoas entre 40 e 50 anos de idade com alto risco de fratura (≥ 20% em 10 anos para fraturas maiores associadas à osteoporose no escore FRAX Brasil^(d)) - Uso de corticoide oral (≥ 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por ≥ 3 meses). Se o T-score for normal, repetir em 3 a 5 anos em mulheres pós-menopausa, homens a partir de 50 anos e pacientes com uso continuado de corticoides orais. Se houver alto risco de fratura pela densitometria ou pelo cálculo de FRAX (com informações de densitometria prévia), repetir a cada 2 anos. Recomenda-se consulta ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose vigente, caso o paciente tenha a doença.		

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

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

10.2. Monitoramento clínico durante uso de alfapeginterferona

Devido à maior toxicidade do tratamento com α pegINF, recomenda-se o monitoramento mais intensivo de alguns parâmetros laboratoriais para garantir a segurança do paciente, conforme o **Quadro 12**.

Quadro 12 – Exames de monitoramento do uso da alfapeginterferona 2a

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

Fonte: elaboração própria.

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

Durante o tratamento com α pegINF, é necessária a quantificação de HBV-DNA na 24ª semana de tratamento. Indivíduos com redução da carga viral inferior a $2 \log^{10}$ UI/mL na semana 24 devem interromper o uso de α pegINF e substituí-la por um AN, devido à baixa probabilidade de resposta. Em contrapartida, aqueles que apresentarem redução no HBV-DNA igual ou superior a $2 \log^{10}$ UI/mL na 24ª semana e boa tolerabilidade ao medicamento podem manter o seu uso até se completarem 48 semanas⁹⁴.

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

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

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

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

Durante o primeiro ano, após a interrupção do tratamento, os pacientes necessitam ser monitorados regularmente a cada três meses. Também devem ser orientados a procurar o serviço de saúde caso apresentem sintomas ou sinais potencialmente relacionados à reativação da hepatite B⁹⁵. Após o primeiro ano, a frequência de monitoramento pode ser a cada seis meses. Deve-se atentar para o risco de reativação da doença, com descompensação hepática, progressão para cirrose, CHC ou morte¹⁹. Além disso, se o paciente interromper o tratamento mesmo antes da indetecção de HBsAg (caso preencha os critérios correspondentes), é necessário monitorá-lo por meio dos exames descritos no **Quadro 13**.

Quadro 13 – Monitoramento laboratorial após interrupção de tratamento em pacientes com HBsAg reagente

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

Fonte: elaboração própria. Legenda: CHC = carcinoma hepatocelular; USG = ultrassonografia.

^(a) AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubinas totais e frações, INR/TAP. ^(b) Até a indetecção de HBsAg, em pacientes que não reiniciaram o tratamento.

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

- Sororreversão de HBeAg; OU
- ALT > 10x LSN em uma dosagem; OU
- BT > 2 mg/dL e/ou INR > 1,2 em uma dosagem; OU
- HBV-DNA > 2.000 UI/mL E ALT elevada (1,5x LSN por período $\geq$ 3 meses).

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

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

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

Pacientes com HBeAg reagente e idade inferior a 30 anos e que não preencham nenhuma das indicações de tratamento devem ser acompanhados a cada três a seis meses. Recomendam-se dosagens de ALT a cada **três a seis meses** e de HBV-DNA e HBeAg a cada seis a 12 meses. Em caso de ALT elevada (> 30 U/L para homens e > 19 U/L para mulheres), deve-se excluir outras causas para esse aumento, repetir o teste com maior frequência e indicar o tratamento se a alteração persistir por um período de três meses ou mais. Métodos não invasivos de estadiamento hepático, como a elastografia, podem ser utilizados para monitoramento da doença hepática a cada 18 a 36 meses naqueles pacientes com níveis de ALT persistentemente normais e que não preencham indicação de tratamento.

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

O seguimento clínico para indivíduos em fase de baixa replicação do HBV deve ser realizado a cada **seis a 12 meses**, com dosagem de ALT a cada seis a 12 meses, HBsAg e HBV-DNA anual e avaliação não invasiva da fibrose hepática a cada 18 a 36 meses. Na presença de ALT elevada (> 30 U/L para homens e > 19 U/L para mulheres), deve-se solicitar HBV-DNA e excluir outras causas para lesão hepática.

c) Indivíduos com discordância entre ALT e carga viral

Indivíduos com níveis de HBV-DNA abaixo de 2.000 UI/mL E ALT elevada ou indivíduos com HBV-DNA igual ou superior a 2.000 UI/mL E ALT persistentemente normal devem ser monitorados por meio de dosagem de ALT com maior frequência: a cada três meses no primeiro ano, seguida de frequência semestral após esse período. Além disso, devem-se avaliar os níveis de HBV-DNA e de fibrose hepática por método não invasivo anual, por pelo menos três anos¹⁷. Caso

os indivíduos permaneçam não preenchendo os critérios de tratamento, a frequência de avaliação de fibrose hepática passa a ser a cada dois a três anos, com realização de HBV-DNA anual.

d) Indivíduos que apresentaram indetecção de HBsAg

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

12. INFECÇÃO AGUDA PELO HBV

O período médio de incubação da infecção pelo HBV é de 75 dias após a exposição, variando de 30 a 180 dias⁹⁶. A presença de sintomas durante a infecção aguda pelo HBV e sua evolução dependem da idade do indivíduo e do seu status imunológico. Aproximadamente 70% dos adultos possuem apresentação subclínica da infecção e apenas 30% apresentam hepatite com icterícia. Lactentes, crianças e adultos imunossuprimidos também são, na maioria das vezes, assintomáticos. Menos de 1% dos adultos com infecção aguda pelo HBV desenvolvem hepatite fulminante, com mortalidade próxima a 80% quando não ocorre o transplante hepático⁹⁷.

A maioria dos indivíduos com sintomas na fase aguda apresenta um quadro inespecífico, insidioso e de curta duração, e podem não ser identificados clinicamente se não houver procura por uma avaliação clínica e dosagem dos níveis de transaminases. Os sintomas mais comuns incluem mal-estar, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos e desconforto no quadrante superior direito do abdômen, e costumam durar de um a cinco dias. Febre, exantema e poliartralgia podem ou não estar presentes, assim como icterícia, que pode ser leve e fugaz, com duração de somente um a dois dias³⁴.

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

Clinicamente, é necessário avaliar se o paciente apresenta desidratação e viabilidade de hidratação oral, especialmente naqueles com náuseas e vômitos. Caso seja identificada desidratação grave ou vômitos incoercíveis, indica-se a internação hospitalar para hidratação. Além disso, pacientes que evoluem para hepatite aguda grave, cujos critérios de definição estão postos no **Quadro 14**, devem ser tratados imediatamente com análogo nucleos(t)ídeo para evitar a progressão para insuficiência hepática ou para reduzir o risco de recorrência da infecção pelo HBV após o transplante hepático⁹⁸.

Quadro 14 – Critérios para definição de hepatite B aguda grave

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

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

A escolha do análogo para tratamento da hepatite aguda grave ou hepatite fulminante deve seguir os mesmos princípios válidos para as demais situações, conforme a **Figura 6**. Pacientes com insuficiência renal ou candidatos ao transplante devem ser avaliados para uso de AN alternativos. O uso de α pegINF está contraindicado pelo risco de piora da hepatopatia e pela maior toxicidade desse fármaco.

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

Para a avaliação prognóstica e a indicação de transplante hepático em pacientes com insuficiência hepática aguda grave, podem-se utilizar os critérios de Clichy⁹⁸ – encefalopatia hepática grau III-IV + nível de fator V Leiden < 20% (em < 30 anos) ou < 30% (idade $\geq$ 30 anos) – ou os do *King's College Hospital*, conforme o **Quadro 15**.

Quadro 15 – Critérios prognósticos do *King's College Hospital* adaptados para indicação de transplante de fígado na insuficiência hepática aguda grave pelo HBV

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

Fonte: Williams *et al*⁹⁹.

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

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

13. PESSOAS CANDIDATAS OU SUBMETIDAS À TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA/QUIMIOTERAPIA OU RECEPTORAS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

13.1. Critérios de reativação viral e exacerbação da hepatite B

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

A reativação viral corresponde à elevação dos níveis de HBV-DNA e pode ser definida por um dos seguintes critérios¹⁹:

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

Subsequentemente à reativação do HBV, pode haver inflamação e dano hepático, denominado *flare* (ou **exacerbação da hepatite**), caracterizado por um aumento rápido dos valores de ALT em três vezes ou mais em relação ao nível basal e pelo menos acima de 100 U/L¹⁹. Exacerbações graves podem resultar em **insuficiência hepática**, definida por prejuízo na função hepática (BT > 3 mg/dL e/ou INR > 1,5) e/ou ascite e/ ou encefalopatia hepática. Em situações extremas, a insuficiência hepática atribuída à reativação viral pode resultar em óbito.

O risco de reativação viral em indivíduos que serão submetidos a terapia imunossupressora ou quimioterapia é especificado de acordo com o status de HBsAg reagente ou anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)¹⁰⁰ e pode ser estratificado entre alto (> 10%), moderado (1% a 10%) ou baixo (< 1%), conforme o **Quadro 16**.

Quadro 16 – Estratificação de risco de reativação do HBV pelo uso de terapia imunossupressora e/ou quimioterapia, segundo fármacos utilizados e demais situações

RISCO	FÁRMACOS/SITUAÇÕES	
	HBsAg reagente	Anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)
Alto ($\geq 10\%$)	Agentes depletors de linfócitos B: rituximabe, ofatumumabe, alentuzumabe, ibritumomabe, obinutuzumabe. Derivados de antraciclina: doxorubicina, epirubicina.	Agentes depletors de linfócitos B: rituximabe, ofatumumabe, alentuzumabe, ibritumomabe, obinutuzumabe. TCPH ou neoplasia hematológica.

RISCO	FÁRMACOS/SITUAÇÕES	
	HBsAg reagente	Anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)
	Prednisona ≥ 20 mg/dia (ou equivalente) por ≥ 4 semanas. Anti-TNFα potentes: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe. Antivirais contra hepatite C em pacientes coinfectados HBV-HCV cirróticos. Inibidores de pontos de controle imunes: nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, ipilimumabe. Inibidores da tirosinoquinase (moderado para alto risco): imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, osimertinibe, afatinibe. Quimioembolização transarterial para CHC. TCPH ou neoplasia hematológica.	
Moderado (1%–10%)	Anti-TNFα menos potente: etanercepte. Prednisona 10–20 mg/dia (ou equivalente) por ≥ 4 semanas. Inibidores de citocina ou integrina: abatacepte, ustekinumabe, mogamulizumabe, natalizumabe, vedolizumabe. Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe. Inibidores de proteassoma: bortezomibe, ustekinumabe. Inibidores de histona deacetilase: romidepsina. Inibidores da calcineurina: ciclosporina, tacrolimo). Inibidores de ponto de controle imune: nivolumabe, ipilimumabe. Quimioterapias sistêmicas não descritas anteriormente.	Derivados de antraciclinas: doxorubicina, epirubicina. Anti-TNFα: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, etanercepte. Inibidores de citocina ou integrina: abatacepte, ustekinumabe, mogamulizumabe, natalizumabe, vedolizumabe. Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe. Inibidores de proteassoma: bortezomibe, ustekinumabe. Inibidores de histona deacetilase: romidepsina. Inibidores da calcineurina: ciclosporina, tacrolimo. Quimioterapia sistêmica. Quimioembolização transarterial para CHC.
Baixo (<1%)	Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina e outros. Corticoide intra-articular. Corticoide sistêmico por ≤ 1 semana. Antivirais contra hepatite C em pacientes coinfectados HBV-HCV não cirróticos.	Prednisona ≥ 20 mg/dia (ou equivalente) por ≥ 4 semanas. Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina e outros. Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe, dasatinibe. Quimioterapia citotóxica (exceto antraciclina).

Fonte: elaboração própria, com base em Kuipers *et al*¹⁰⁰; Cholongitas *et al*¹⁰¹; Perrillo; Gish & Falck-Ytter¹⁰²; Mallet *et al*¹⁰³; Lau *et al*¹⁰⁴.

Legenda: TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas; CHC = carcinoma hepatocelular.

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

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

Para **indivíduos suscetíveis (HBsAg e anti-HBc não reagentes, anti-HBs não reagente ou < 10 UI/L)**, o ideal é que sejam vacinados previamente ao tratamento ou ao transplante, com a última dose aplicada, preferencialmente, 14 dias ou mais antes do início da terapia imunossupressora, quimioterapia ou cirurgia. Reforça-se que esses pacientes devem receber **quatro** aplicações com **o dobro da dose recomendada para a idade**³⁶. Ademais, considerando que o transplante de órgãos sólidos pode acontecer a qualquer momento, ou diante da necessidade de iniciar terapia imunossupressora, pode-se considerar o esquema de quatro doses em 0, 1, 2 e 6 meses, em vez do intervalo padrão de 0, 1, 2 e 12 meses³⁸. Caso o transplante ocorra antes da finalização do esquema vacinal, as doses restantes podem ser aplicadas depois de dois meses da realização do transplante. Os pacientes não imunizados devem ser imunizados com o dobro de doses, em esquema com quatro aplicações após o transplante¹⁰⁵.

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

Em caso de **anti-HBc reagente e HBsAg não reagente**, recomenda-se dosar ALT e HBV-DNA. Aqueles com viremia detectável e sem indicação de tratamento devem seguir as mesmas orientações para indicação de profilaxia antiviral dos indivíduos com HBsAg reagente, conforme os **Quadros 17 e 18**.

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

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

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

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

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

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

Pacientes com **anti-HBc reagente e HBsAg não reagente, com carga viral indetectável e risco moderado de reativação**, podem ser avaliados para profilaxia com antiviral ou terapia preemptiva. Níveis de anti-HBs ≥ 10 a 100 UI/L antes do início da TIS/QT estão associados a uma menor probabilidade de reativação nesse grupo, favorecendo o uso da estratégia de monitoramento^{16,101}, que está detalhada no item *Estratégia de monitoramento*.

Por último, **naqueles com baixo risco de reativação, HBsAg reagente ou antiHBc reagente (HBsAg não reagente)**, considera-se apenas o monitoramento e terapia preemptiva em caso de reativação, conforme item *Estratégia de monitoramento*.

Os AN de escolha para uso profilático ou preemptivo são os mesmos indicados para tratamento (TDF, ETV ou TAF), devendo-se seguir as orientações para sua escolha adequada. Pacientes que utilizaram inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo) e/ou micofenolato têm indicação preferencial de uso de entecavir. Caso o entecavir seja contraindicado, pode-se optar pelo TAF, conforme critérios descritos no **Quadro 7**. O entecavir também pode ser utilizado como primeira escolha em pacientes que estejam em uso de outros imunossupressores ou quimioterápicos **nefrotóxicos**, incluindo: platinas, gencitabina, mitomicina C, ifosfamida, pentostatina, anti-angiogênicos (antiVEGF), metotrexato, anti-TNF α , sirolimo, antagonistas receptores IL-1, sais de ouro, carmustina, receptor quimérico de antígeno, inibidores de ponto de controle imune e IL-2 em altas doses.

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

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

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

13.1.1. Estratégia de monitoramento

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

Quando utilizada a estratégia de monitoramento e terapia preemptiva para pacientes com anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) **e moderado risco de reativação**, deve-se monitorar os níveis de ALT, HBV-DNA e HBsAg a cada três meses¹⁰⁰ até 12 meses após o término da terapia imunossupressora, ou por tempo indeterminado no caso de imunossupressão permanente.

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

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

Em contextos clínicos específicos, como o uso prolongado de imunossupressores (≥ 6 meses), baixa adesão ao tratamento, inviabilidade local de monitoramento clínico-laboratorial ou risco de reativação desconhecido com novos imunossupressores, deve-se optar pela estratégia de profilaxia, em substituição à terapia preemptiva.¹⁰⁶

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

As orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia a partir da estratificação do risco de reativação do HBV, segundo a situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia, estão descritas no **Quadro 17**.

Quadro 17 – Orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia a partir da estratificação do risco de reativação do HBV, segundo a situação de HBsAg e anti-HBc, para candidatos a uso ou em uso de terapia imunossupressora/quimioterapia

Candidatos a uso ou em uso de TIS/QT ^(a)		Conduta frente ao risco de reativação em candidatos a uso ou em uso de TIS/QT (para estratificação de risco de reativação do HBV).
HBsAg ^(b)	Anti-HBc ^(c)	

-	+	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, considerar: Risco baixo: monitorar ^(d) durante a TIS/QT e até 12 meses para avaliar necessidade de terapia preemptiva ^(e) com AN ^(f) . Risco moderado: estabelecer profilaxia com antiviral ou monitoramento ^(d) para avaliar necessidade de terapia preemptiva ² com AN ^(f) . Risco alto: estabelecer profilaxia com AN ^(f) .
+	+/-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, considerar: Risco baixo: monitorar ^(d) durante TIS/QT e até 12 meses para avaliar necessidade de terapia preemptiva ^(e) com AN ^(f) . Risco moderado ou alto: estabelecer profilaxia com AN ^(f) .

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

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

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

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

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

As orientações para estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgãos sólidos, estão descritas no **Quadro 18**. Ressalta-se que as mesmas recomendações são aplicáveis aos casos de transplante hepático. Contudo, conforme as atualizações estabelecidas pela Portaria GM/MS nº 8.041, de 25 de setembro de 2025, o fígado proveniente de doador com marcador positivo para hepatite B poderá ser utilizado tanto em candidatos ao transplante que apresentem algum marcador positivo para HBV quanto em candidatos sem marcador positivo, desde que em situação de risco iminente de morte. Nesses casos, deve ser garantida a instituição de terapia antiviral após o transplante. Ademais, para os casos de transplante hepático, é necessário observar também as recomendações do item *Profilaxia da reinfecção pelo HBV no pré e pós transplante hepático adulto e pediátrico*, que detalha o uso de

análogos de nucleos(t)ídeos (AN), em associação ou não à imunoglobulina anti-hepatite B (IGHAHB).

Quadro 18 – Orientações para estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação de HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgão sólido

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

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

Fonte: adaptado de Jorgenson *et al.* ¹⁰⁷

Legenda: AN = análogos nucleos(t)ídeos.

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

^(b) Em caso de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente, recomenda-se realizar dosagem de ALT e HBV-DNA para avaliar indicação de tratamento. Pacientes sem indicação de tratamento devem seguir as orientações para indicação de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva¹⁰⁷.

14. PROFILAXIA DA REINFECÇÃO PELO HBV NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO E PEDIÁTRICO

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

Antes do desenvolvimento da profilaxia, a infecção pelo HBV era considerada uma contraindicação ao transplante hepático ^{108, 109} devido à alta taxa de infecção recorrente pelo HBV (cerca de 80%), com progressão para perda do enxerto e baixa taxa de sobrevida (aproximadamente 44% em três anos)¹¹⁰. Os protocolos iniciais de prevenção da reinfecção pelo HBV consistiam no uso de altas doses de IGHAHB de forma isolada e por longos períodos, com elevado custo e falha em mais de um terço dos indivíduos¹¹⁰.

Em vista do desenvolvimento de AN que atuam na inibição da replicação viral, com baixa barreira genética inicial (lamivudina e adefovir), a profilaxia de reinfecção pós-transplante hepático mediante a combinação de IGHAHB e AN representou melhora significativa na eficácia do procedimento e permitiu o uso de doses menores de imunoglobulina, além da validação da sua aplicação intramuscular (IM) ^{111 112 113}.

O estudo mais relevante que utilizou a monoterapia com entecavir é do grupo de Hong Kong, com 265 pacientes, dos quais mais de 60% apresentavam carga viral detectável no momento do transplante¹¹⁴. Fung *et al.* obtiveram uma taxa de indetecção de HBsAg de 85%, 88%, 87% e 92% após um, três, cinco e oito anos de seguimento pós-transplante, respectivamente, sendo que uma carga viral acima de 4 log UI/mL foi associada a não indetecção de HBsAg. Além disso, todos os indivíduos apresentaram HBV-DNA indetectável a partir do quarto ano de estudo e apenas seis necessitaram mudar a terapia antiviral durante o acompanhamento (associação ou substituição por

TDF). A taxa de sobrevivência em nove anos foi de 85%, sendo que nenhum óbito se relacionou a recidiva da hepatite B.

São elegíveis para realização da profilaxia pré ou pós-transplante hepático pessoas candidatas ou submetidas a transplante hepático, conforme o **Quadro 18**.

14.1. Avaliação e tratamento pré-transplante hepático

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

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

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

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

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

Atualmente, a profilaxia da reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático consiste no uso de um AN (entecavir, TDF ou TAF), associado ou não a IGHAHB, de acordo com a estratificação de risco. A introdução desses AN de alta potência e barreira genética revolucionou não apenas o tratamento da hepatite B crônica, mas também mudou de forma significativa a profilaxia para pacientes com infecção pelo HBV submetidos a transplante hepático.

A reinfecção do enxerto pelo HBV pode ser evitada em mais de 95% dos pacientes mediante a utilização de um AN potente em associação a IGHAHB¹¹⁵¹¹⁶. Essa conduta está

associada a melhora expressiva nos desfechos e na sobrevida, em curto e longo prazo, por prevenir a perda do enxerto e a mortalidade associada¹¹⁴.

Com a disponibilidade de entecavir, TDF ou TAF, a necessidade de IGHAHB foi questionada, principalmente devido ao seu custo elevado e complexidade de administração¹¹⁷. Centros transplantadores demonstraram sucesso no uso de monoterapia com AN para profilaxia de reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático, especialmente naqueles pacientes com níveis de carga viral baixos ou indetectáveis^{114, 118, 119}. Todavia, vários estudos evidenciaram a alta eficácia e a segurança da profilaxia combinada utilizando a imunoglobulina por período limitado de tempo^{118, 120, 121, 122, 123}. Nos grupos com indicação, o tempo de uso de IGHAHB passa então a ser limitado.

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

Pacientes coinfectados com HDV devem receber a estratégia mais intensiva (conduta para alto risco), pois a persistência de HBsAg circulante, mesmo em baixas concentrações e com carga viral suprimida do HBV, pode aumentar o risco de infecção pelo HDV, cuja única alternativa atual de tratamento antiviral é a alfa interferona¹⁹.

Os coinfectados HBV-HIV apresentam maior frequência de detecção intermitente de baixos níveis de HBV-DNA no pós-transplante, o que respalda o uso de IGHAHB associada ao AN por tempo mais prolongado (conduta para alto risco)¹¹⁶.

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

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

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

O uso de IGHAHB está restrito aos indivíduos com carga viral (HBV-DNA) detectável coletada no período de seis meses anteriores ao transplante. Pacientes com carga viral (HBV-DNA) indetectável nesse período não possuem indicação de uso de IGHAHB. Aqueles que não dispõem do resultado de carga viral dos últimos seis meses devem ser considerados como pacientes com

HBV-DNA detectável e, portanto, têm indicação de uso de IGHAHB. Deve-se coletar o exame de HBV-DNA no momento do transplante para avaliar a manutenção da IGHAHB após o transplante.

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

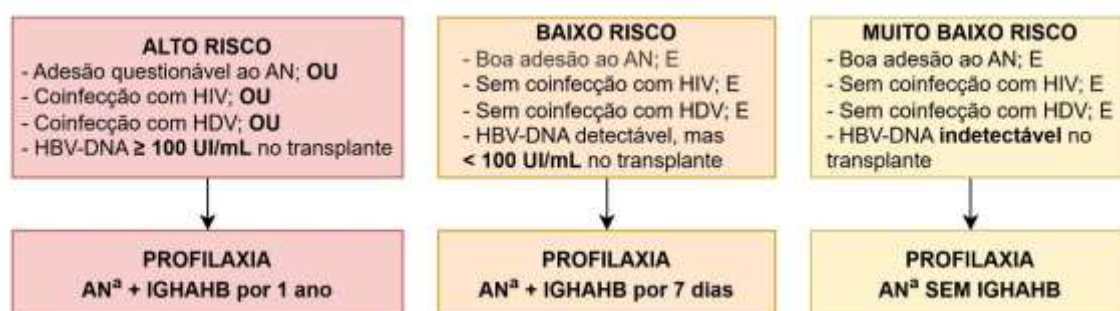
Os indivíduos classificados como de baixo risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático devem receber 1.000 UI de IGHAHB por dia (IV ou IM), durante sete dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática do transplante.

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

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

A **Figura 11** resume a profilaxia indicada conforme a classificação de risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático.

Figura 11 – Algoritmo da classificação de risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático e profilaxia indicada



Fonte: adaptado de Terrault et al.¹⁹ e Zhou e Terrault¹¹⁶.

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

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

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

Na fase pré-transplante (enquanto o paciente espera doador), em nível ambulatorial, os medicamentos preconizados deverão ser dispensados pelas farmácias designadas pelos gestores

estaduais e municipais como locais de acesso aos medicamentos destinados ao tratamento das hepatites virais, devendo os candidatos ser identificados pela respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO).

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

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

14.5. Monitoramento pós-transplante hepático adulto e pediátrico

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

15. GESTAÇÃO E TRANSMISSÃO VERTICAL

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

15.1. Rastreamento do HBV no pré-natal

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

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

Se o resultado for reagente para HBsAg, deve-se notificar o caso, realizar o acolhimento e o aconselhamento da gestante e conferir a documentação vacinal de parcerias sexuais, contactantes domiciliares e parentes de primeiro grau. Também se devem realizar testes complementares para determinar a fase da infecção pelo HBV e avaliar os critérios para a indicação de tratamento ou profilaxia com antiviral para evitar a transmissão vertical do vírus, além da testagem para coinfeções (sífilis, HIV e HCV), conforme a **Figura 12**.

Pessoas gestantes com **HBsAg reagente** devem ser avaliadas quanto à necessidade de encaminhamento ao pré-natal de alto risco, de acordo com as características clínicas e laboratoriais de cada caso. A APS possui autonomia e capacidade técnica para realizar o diagnóstico, solicitar exames complementares, indicar e conduzir o tratamento, bem como adotar as medidas de prevenção da transmissão vertical da hepatite B. O acompanhamento dessas pessoas gestantes pode ocorrer integralmente na APS ou de forma compartilhada com serviços especializados, conforme a complexidade do caso, a organização da rede local e os recursos disponíveis. Os fluxos de encaminhamento ao pré-natal de alto risco devem ser definidos no âmbito de cada território, respeitando sua autonomia e assegurando o acesso oportuno, resolutivo e integral ao cuidado.

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

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

Os valores de ALT/TGP, AST/TGO, gama-glutamil-transferase (GGT) e bilirrubinas geralmente se mantêm inalterados durante a gestação, podendo sofrer redução no segundo e terceiro trimestres¹²⁴, de modo que elevações desses parâmetros devem ser investigadas. As concentrações de albumina sérica encontram-se reduzidas (devido à hemodiluição), o que persiste após o parto. Já os níveis de fosfatase alcalina sérica se elevam em até quatro vezes em relação aos valores basais, por produção placentária¹²⁵. É importante notar que a alfafetoproteína (AFP) é produzida naturalmente pela vesícula vitelina embrionária e, posteriormente, pelo fígado fetal, não tendo utilidade para rastreamento de CHC em pessoas gestantes.

15.2. Tratamento da hepatite B crônica na gestação

O planejamento familiar deve ser discutido com mulheres cis e homens trans em idade reprodutiva antes do início do tratamento para HBV. O TDF possui segurança comprovada para uso durante a gestação. Em relação ao TAF, evidências mais recentes demonstram perfil favorável de eficácia e segurança durante a gestação, embora a experiência acumulada seja mais extensa para o TDF⁸⁸. Assim, em pacientes com hepatite B crônica durante a gravidez ou planejamento gestacional, o tratamento, quando indicado, deve ser definido de forma individualizada, podendo ser utilizados TDF ou TAF conforme avaliação clínica.

Os critérios que definem a necessidade de início de tratamento em pessoas gestantes com ≥ 12 anos são os mesmos usados para a população adulta e adolescente, detalhados no item *Tratamento da infecção pelo HBV*, com a inclusão de métodos de estadiamento não invasivos, em conformidade com as recomendações da OMS¹⁴. Pessoas gestantes com < 12 anos devem seguir o fluxograma de tratamento descrito no item *População pediátrica*. Em ambas as situações a escolha terapêutica durante a gestação deve ser o TDF 300mg/dia em ≥ 12 anos e 8 mg/kg/dia (máximo de

300 mg/dia) entre 2 e 12 anos de vida. O TAF, como tratamento alternativo em gestantes com contraindicação ao TDF, poderá ser utilizado na dose de 25 mg/dia a partir dos 18 anos de idade.

Recomenda-se no mínimo duas dosagens de ALT, HBV-DNA e HBeAg para as pessoas gestantes que não estejam em tratamento antiviral, sendo a primeira no primeiro trimestre (ou na primeira consulta de pré-natal). O resultado deverá estar disponível, idealmente, até o final do segundo trimestre, para a tomada de decisão acerca do tratamento ou da profilaxia de transmissão vertical, que deve ser iniciada entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, preferivelmente na 24ª semana ^{126,127}.

Ressalta-se que pessoas gestantes que apresentam elevação das transaminases podem apresentar normalização de ALT ao longo da gestação, não sendo um bom marcador para decisão de tratamento ao longo prazo, sendo recomendada a reavaliação após o término da gestação ¹⁴.

15.3. Prevenção da transmissão vertical do HBV

Além da indicação de tratamento para hepatite B, outras medidas previnem que pessoas com infecção pelo HBV transmitam o vírus para seus filhos durante o parto ou gestação. Atualmente, existem três estratégias medicamentosas para a prevenção da transmissão vertical (PTV) do HBV disponíveis pelo SUS, a saber:

- **Tenofovir profilático:** iniciar idealmente entre **24 e 28 semanas** de gestação, caso a gestante seja **HBsAg reagente** e cumpra critérios para profilaxia com antiviral. Caso não tenha sido possível iniciar a profilaxia oportunamente, pode-se introduzir o uso de TDF até o final da gestação. Contudo, nessas situações, os desfechos positivos podem sofrer prejuízos ^{126,127}. Na presença de contraindicação ao uso do TDF, orienta-se considerar o uso de TAF como profilaxia (categoria B de risco na gestação).
- **Vacinação** para hepatite B: realizar em todos os recém-nascidos, **independentemente do status HBsAg materno**, com a primeira dose aplicada preferencialmente nas primeiras 24 horas de vida.
- **IGHAHB: aplicar** nas primeiras 12 a 24 horas após o nascimento nos recém-nascidos de mãe com **HBsAg reagente**.

Mais informações sobre o esquema vacinal do recém-nascido estão disponíveis no item *Vacinação e outras formas de prevenção da hepatite B*.

A IGHAHB utilizada em associação com a vacina ao nascimento e aplicada nas primeiras 12 a 24 horas de vida, em recém-nascidos de mães com HBsAg reagente, aumenta a eficácia da imunização para 90% a 95% e previne a transmissão vertical ¹²⁸⁻¹³⁰ (**Figura 12**).

O principal fator de risco para falha na profilaxia para HBV é a carga viral materna elevada (HBV-DNA ≥ 200.000 UI/mL ou $\geq 10^6$ cópias/mL). Além disso, a presença de HBeAg reagente também pode ser utilizada como alternativa para identificação de situação de alto risco de transmissão vertical do HBV ^{131,132}. Desse modo, é indicado o uso de TDF 300 mg/dia (um comprimido) como profilaxia com início na 24ª semana de gestação em caso de HBV-DNA ≥ 200.000 UI/mL e/ou de HBeAg reagente. Em casos de contraindicação ao uso de TDF, o TAF 25 mg via oral, uma vez ao dia, poderá ser considerado como profilaxia.

Todas as pessoas gestantes com HBsAg reagente possuem indicação de coleta de HBV-DNA, transaminases e marcadores sorológicos da hepatite B com máxima prioridade, em momento

oportuno, sem a necessidade de aguardar o último trimestre para a realização dos exames. Entretanto, principalmente **em regiões remotas e de difícil acesso, na indisponibilidade dos resultados** ou da impossibilidade de realização de quantificação de HBV-DNA ou HBeAg, **pode ser iniciada a profilaxia com tenofovir (TDF ou TAF)** a partir de 24 semanas de gestação, **caso HBsAg se mostre reagente**. Uma vez iniciada, a profilaxia deverá ser mantida até término da gestação.

Pode-se considerar a antecipação do início do uso de tenofovir profilático durante o segundo trimestre de gestação, a critério da avaliação obstétrica da equipe responsável pelo cuidado do alto risco e, se houver fatores de risco para trabalho de parto prematuro, gestação múltipla (gemelar), necessidade de procedimentos invasivos durante a gestação (ex.: amniocentese) ou HBV-DNA $\geq 10^9$ na primeira dosagem^{16,132}.

Todas as pessoas gestantes com hepatite B e HBeAg reagente e/ou HBV-DNA ≥ 200.000 UI/mL devem receber terapia profilática com TDF 300 mg, uma vez ao dia, por via oral, a partir de 24 semanas de gestação. Em situações de indisponibilidade dos resultados ou da não realização desses exames, a profilaxia deve ser iniciada em toda gestante HBsAg reagente. Em casos de contraindicação ao uso de TDF, o TAF 25 mg via oral, uma vez ao dia, poderá ser considerado como profilaxia.

Não há consenso sobre o melhor momento para a interrupção do TDF após o parto quando o medicamento é utilizado exclusivamente para PTV (ou seja, em pessoas gestantes sem critérios de indicação de tratamento para hepatite B). A manutenção do AN até um a três meses após o término da gestação parece reduzir discretamente o risco de elevações de ALT, mas essas alterações costumam ser leves e benignas, independentemente do uso ou do período de interrupção do antiviral^{133,134}. Orienta-se que a PTV seja mantida pelo menos até o parto, podendo ser estendida até que o recém-nascido receba o esquema vacinal completo para hepatite B. A opção por continuar o AN pode ser considerada e discutida com pacientes nas situações de planejamento de gestações futuras ou na presença de outras vulnerabilidades para o HBV. Evidências demonstram que as concentrações de TAF no leite materno são muito baixas e o seu uso pode ser considerado durante o período de amamentação sem a necessidade de suspensão do aleitamento materno⁸⁸.

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

A associação das três estratégias medicamentosas de prevenção da transmissão vertical demonstrou-se capaz de reduzir praticamente todos os casos de transmissão perinatal em estudos clínicos com pacientes de alto risco de transmissão vertical^{135,136}. Portanto, é fundamental garantir o acesso às estratégias de prevenção a todas as pessoas gestantes vivendo com HBV.

Não se deve indicar o parto cesariano apenas com a intenção de diminuir o risco de transmissão vertical do HBV, pois não há evidência concreta de que essa via de parto proporcione redução adicional no risco de TV¹³⁷.

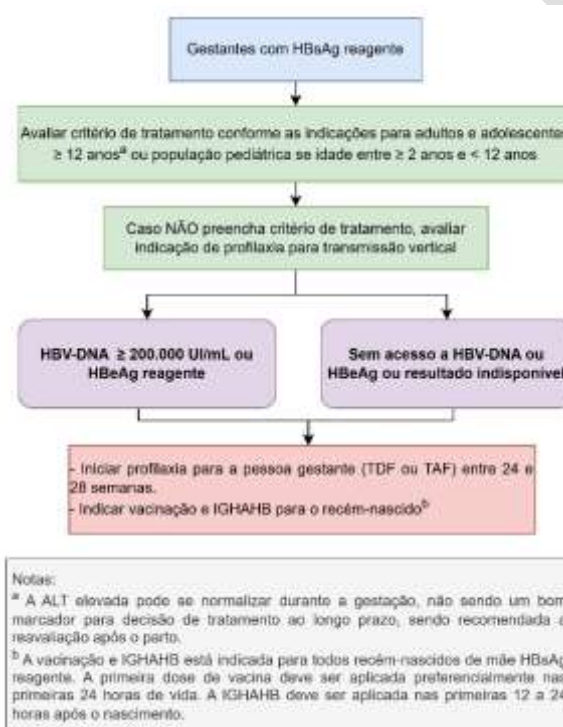
Os lactentes expostos ao HBV devem ser testados para HBsAg e anti-HBs um a dois meses (até seis meses) após a última dose da vacina e a partir dos 9 meses de idade, caso tenham recebido IGHAHB no pós-parto imediato. Quando a IGHAHB não tiver sido utilizada, avaliar HBsAg e anti-HBs um a dois meses após a última dose do esquema vacinal³⁸.

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

Para orientações referentes à sala de parto e informações complementares detalhadas sobre o PTV da hepatite B, consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais ¹³⁸ vigente e atualizações.

A **Figura 12** ilustra o tratamento e profilaxia da transmissão vertical em pessoas gestantes.

Figura 12 – Tratamento e profilaxia da transmissão vertical em pessoas gestantes.



Fonte: elaboração própria.

16. POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

O risco de cronificação da infecção pelo HBV é inversamente proporcional à idade em que ocorre a infecção, sendo de 90% em recém-natos, de 25% a 30% em crianças entre 1 e 5 anos de idade e menor que 5% em adultos ¹⁹.

A vacinação para hepatite B em menores de um ano – dose ao nascimento, seguida do esquema completo – possui grande impacto na carga global de infecção pelo HBV e de coinfeção com o HDV, constituindo a principal medida preventiva em nível populacional ¹³⁹

A infecção pelo HBV apresenta curso assintomático na grande maioria das crianças; porém, o risco de complicações ao longo da vida não é desprezível. O momento da soroconversão do HBeAg varia conforme a via de transmissão (vertical ou horizontal), a idade de aquisição e o genótipo do HBV, podendo ocorrer antes dos 10 anos de idade ou apenas após a maturidade ¹⁴⁰.

As complicações extra-hepáticas, como nefropatia membranosa, são raras em crianças (< 1%), mas necessitam de tratamento antiviral, assim como em adultos ¹⁶. A coinfeção com o HDV está associada às formas mais graves da hepatopatia, com rápida progressão para fibrose avançada ¹⁴¹, e deve ser investigada em regiões endêmicas e nas situações de descompensação hepática com HBV-DNA indetectável ou em baixos níveis.

A cirrose ocorre em 1% a 5% das crianças vivendo com HBV, sendo fatores de risco a soroconversão de HBeAg precoce (antes dos 3 anos de idade), consistente com atividade necroinflamatória grave, ou a longa duração de hepatite B crônica HBeAg reagente (fase 2 ou imunoativa, conforme o **Quadro 1**) ^{142,143}. A presença de cirrose é critério para o rastreamento de CHC ^{143,144}, assim como a fibrose avançada (F3), a presença de coinfeções (HIV, HCV, HDV) ou de esteato-hepatite e história familiar de CHC.

A indicação de tratamento em adolescentes a partir de 12 anos de idade pode ser encontrada no item *Tratamento da infecção pelo HBV*.

Para a população pediátrica com idade inferior a 12 anos, recomenda-se, pelo menos, duas dosagens de ALT com intervalo mínimo de seis meses entre a primeira e a última coleta.

Além disso, esse Protocolo considera como LSN de ALT o valor de 30 U/L para meninos e 19 U/L para meninas. A indicação de tratamento utilizando critério de carga viral e níveis de transaminases, considera-se valores de HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL associado a ALT > LSN por pelo menos seis meses para ambos os sexos.

Para menores de 12 anos, indica-se tratamento, sem a necessidade de realização de biópsia, se HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e ALT $\geq$ LSN* por ≥ 6 meses.

*Considera-se como LSN de ALT o valor de 30 U/L para meninos e 19 U/L para meninas.

Outros fatores que podem ser considerados para indicação de tratamento ¹⁴⁴ são:

- Sinais clínicos, ultrassonográficos e endoscópicos de cirrose: circulação colateral, fígado com bordas rombas e/ou irregulares (micro e/ou macronodularidades), esplenomegalia, achado radiológico de aumento do calibre da veia porta, redução da velocidade do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas.
- Biópsia hepática evidenciando fibrose avançada (Metavir $\geq$ A2 e/ou $\geq$ F2).
- Imunossupressão (como uso crônico de corticoides, transplante de órgão sólido ou de células progenitoras hematopoiéticas, uso de quimioterápicos e imunomoduladores relacionados à imunossupressão).
- Comorbidades relacionadas à hepatopatia (diabetes melito, esteatose hepática).
- Manifestações extra-hepáticas associadas ao HBV, como artrite, vasculite, nefropatia, poliarterite nodosa, neuropatia periférica.
- Coinfeção com HIV e/ou HCV e/ou HDV.

- História familiar de CHC ou cirrose em parentes de primeiro grau.
- Sinais clínicos de gravidade, como:
 - presença de INR > 1,5; OU
 - BT > 3 mg/dL ou BD > 1,5 mg/dL persistentes; OU
 - encefalopatia.

O **Quadro 19** traz as indicações de tratamento para hepatite B em menores de 12 anos.

Quadro 19 - Indicações de tratamento para hepatite B em menores de 12 anos.

Indicação	Critérios
Evidência de fibrose hepática (≥F2) ou cirrose (F4), com HBV-DNA detectável	Biópsia hepática ≥ A2 e/ou F2, pela classificação Metavir. OU Sinais clínicos de cirrose hepática^(a), ultrassonográficos e endoscópicos de cirrose: circulação colateral, fígado com bordas rombas e/ou irregulares (micro e/ou macronodularidades), esplenomegalia, achado radiológico de aumento do calibre da veia porta, redução da velocidade do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas. OU APRI > 0,5 OU Elastografia transitória > 7 kPa^(b)
HBV DNA elevado e ALT acima do limite superior da normalidade (LSN^(c))	HBV DNA ≥ 2.000 UI/mL E ALT > LSN. Em adolescentes, essa alteração deve persistir em pelo menos duas ocasiões em um intervalo de 6 a 12 meses
Presença de comorbidades com HBV-DNA detectável	Coinfecção por HIV ou HCV ou HDV. História pessoal ou familiar de câncer de fígado ou cirrose. Imunossupressão (como uso crônico de corticoides, transplante de órgão sólido ou de células progenitoras hematopoéticas, uso de quimioterápicos e imunomoduladores relacionados à imunossupressão) Comorbidades (diabetes, esteatose hepática) Manifestações extra-hepáticas (ex.: glomerulonefrite, vasculite). Hepatite B aguda grave Ingesta abusiva de bebidas alcoólicas
ALT persistentemente elevada (na ausência de teste de HBV-DNA), independentemente do escore APRI	Pelo menos 2 valores de ALT acima do LSN em intervalo de 6 a 12 meses.

Fonte: Elaboração própria

^(a)Hipertensão portal (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia hepática), coagulopatia, icterícia. Outros sinais de doença hepática avançada incluem: hepatomegalia, esplenomegalia, prurido, fadiga, artralgia, eritema palmar e edema)

^(b)O valor de corte se aplica ao FibroScan® - outras metodologias de elastografia podem ter valores de corte distintos.

^(c) ALT > 30 U/L (para meninos); e ALT > 19 U/L (para meninas).

As indicações de profilaxia com antiviral são ¹⁴⁴:

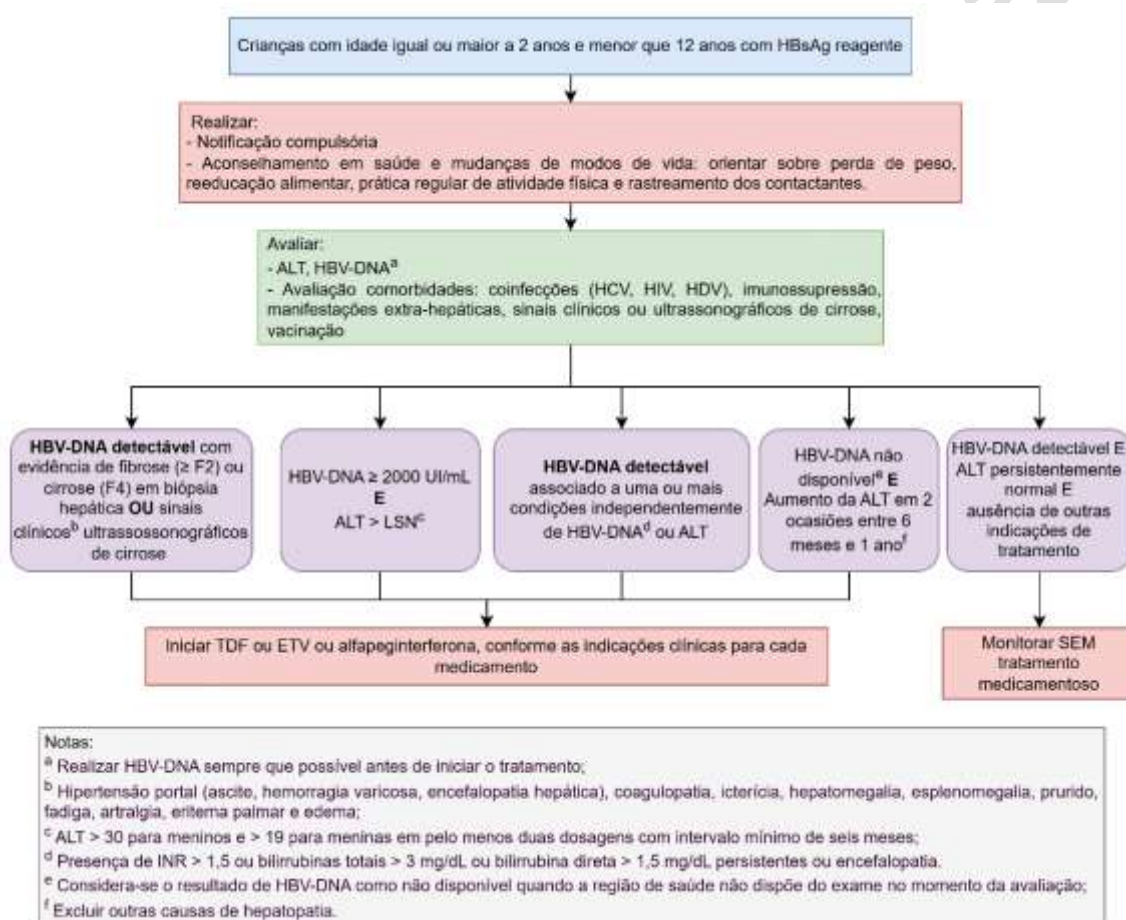
- Reativação de hepatite B crônica;
- Prevenção de reativação viral em pacientes que receberão terapia imunossupressora ou tratamento de hepatite C com antivirais de ação direta (DAA);

- Prevenção de reinfecção pelo HBV após transplante hepático ou de infecção para receptores de outros órgãos doados por pessoas com anti-HBc reagente.

Em situações de indisponibilidade de realização de HBV-DNA e na ausência de outros critérios de indicação de tratamento, considera-se a alteração persistente de ALT (definida por dois resultados acima do LSN em intervalos entre 6 a 12 meses) como indicativo de início do tratamento, após exclusão de outras causas de hepatopatia.

A **Figura 13** ilustra o fluxograma para tratamento em crianças menores de 12 anos.

Figura 13 - Fluxograma para tratamento em crianças menores de 12 anos.



Fonte: elaboração própria

16.1. Antivirais para tratamento em crianças e adolescentes

O tratamento para crianças e adolescentes com hepatite B sempre configurou um grande desafio e, os centros de referência tinham autonomia para definir a estratégia terapêutica em pacientes pediátricos, uma vez que estudos nessa população são geralmente escassos. Contudo, este Protocolo estabelece orientações básicas quanto à dose e aos critérios para a escolha das alternativas

terapêuticas para crianças e adolescentes, conforme as melhores evidências disponíveis, de forma a padronizar a conduta em todo o território nacional.

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

O **entecavir** pode ser utilizado em maiores de 2 anos de idade com mais de 10 kg de peso. A dose habitual recomendada é de 0,015 mg/kg/dia (máximo de 0,5 mg/dia) ou de 0,03 mg/kg/dia (máximo de 1 mg/dia), se a criança apresentar cirrose descompensada. Crianças com peso acima de 30 kg podem utilizar a mesma dose de adultos – 0,5 mg/dia em não cirróticos e cirróticos compensados e 1 mg/dia em pacientes com cirrose descompensada ¹⁴³⁶⁶.

O **TDF** está aprovado para tratamento do HBV em pessoas a partir de 12 anos de idade e 35 kg de peso, na dose de 300 mg/dia. Crianças com idade entre 2 e 12 anos, com contraindicação ao uso de alfapeginterferona e entecavir (como o uso prévio de lamivudina), podem utilizar TDF na dose de 8 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia), assim como indicado em crianças vivendo com HIV ¹⁴⁵.

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

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

17. MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA INFECÇÃO PELO HBV

Entre 1% e 10% dos indivíduos com HBV ¹⁴⁶ apresentam manifestações extra-hepáticas da infecção, que podem ocorrer devido à deposição de imunocomplexos circulantes e à ativação do sistema complemento ¹⁴⁷. Tais manifestações incluem vasculites sistêmicas, artrite, neuropatia periférica, síndrome de Guillain-Barré e acometimento cutâneo.

As manifestações extra-hepáticas renais da infecção pelo HBV compreendem: glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, poliarterite nodosa, nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangial e amiloidose ¹⁴⁸. A glomerulonefrite associada ao HBV ocorre, geralmente, em crianças do sexo masculino vivendo em regiões endêmicas para o HBV. Costuma ser autolimitada e leve em crianças; entretanto, quando ocorre em adultos, tende a ser mais grave e progride para doença renal crônica (DRC) com necessidade de diálise com maior frequência ¹⁶.

A poliarterite nodosa é uma complicação sistêmica rara e grave associada à infecção pelo HBV – cerca de 30% a 50% dos casos têm relação com o vírus ¹⁴⁶. Essa vasculite causa inflamação de vasos sanguíneos de grande, médio e pequeno calibre, manifestando-se por envolvimento multissistêmico, o que inclui artrite, nefropatia, cardiopatia (pericardite, insuficiência cardíaca), hipertensão, afecções do aparelho gastrointestinal (dor aguda, sangramento) e distúrbios

neurológicos e dermatológicos. Sua gravidade é variável, podendo levar a óbito (30% em cinco anos, se não tratada) ^{146,149}.

A síndrome, semelhante à doença do soro, pode ocorrer durante a fase aguda da infecção pelo HBV; caracteriza-se por febre, exantema e poliartralgia ou poliartrite. Geralmente, há remissão da icterícia; porém, esta pode persistir durante toda fase aguda ¹⁴⁶.

A presença de manifestação extra-hepática pode ser utilizada como critério isolado para indicação de tratamento de infecção pelo HBV, devendo-se considerar o uso de análogos alternativos (entecavir ou TAF) naqueles com acometimento renal. A alfapeginterferona está contraindicada pelo risco de piora das manifestações imunomediadas. Manifestações mais graves podem necessitar de tratamentos associados, como plasmaférese, corticoterapia ou outras terapias imunossupressoras na sua fase inicial ¹⁵.

18. CIRROSE DESCOMPENSADA

A cirrose hepática é definida como uma importante causa de mortalidade no mundo, com 1,32 milhões de mortes ou 2,4% da mortalidade global em 2017, sendo a hepatite B responsável por quase um terço dos óbitos por cirrose ¹⁵⁰. Pacientes cirróticos apresentam uma taxa anual de progressão para descompensação hepática estimada em 3%, que costuma ocorrer dentro dos primeiros cinco anos após o desenvolvimento da cirrose.

Para fins práticos de classificação da cirrose, pode-se utilizar o escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP ou Child): cirrose compensada – Child A, 5 a 6 pontos; cirrose descompensada – Child B, 7 a 9 pontos, ou Child C, ≥ 10 pontos. Em pacientes com cirrose compensada (Child A), a taxa de sobrevida em cinco anos é de 84% e a expectativa média de sobrevida é de dez a 13 anos; porém, esses índices decrescem para 14 e 35% em dois anos, na presença de descompensação hepática - Child B e C, respectivamente) ^{12,151}. Além disso, a presença de cirrose está relacionada a um aumento do risco para carcinoma hepatocelular (CHC), com risco acumulado de 10% a 17% em cinco anos ⁵⁵.

A descompensação da cirrose é caracterizada pelo surgimento de icterícia, ascite, encefalopatia hepática ou sangramento de varizes em um indivíduo cirrótico ¹⁶.

Pacientes cirróticos com altos níveis de replicação viral, demonstrados pela mensuração da carga viral, têm risco aumentado (quatro a seis vezes) de descompensação. Outros fatores de risco adicionais para progressão incluem múltiplos episódios de exacerbação da hepatite (elevações de carga viral ou ALT), presença de coinfeção (HDV, HCV), idade avançada, sexo masculino, gravidade da fibrose hepática no momento da avaliação e abuso de álcool ⁵⁵. A presença de cirrose representa indicação de urgência para início imediato de AN, visando a melhoria das taxas de sobrevida ¹⁵². A terapia antiviral deve ser iniciada independentemente dos níveis de ALT, do status do HBeAg e dos valores de HBV-DNA, objetivando a supressão viral completa no menor tempo possível, e necessita ser mantida indefinidamente ¹⁵³.

O antiviral de primeira escolha para cirrose é o **entecavir (ETV)**, na dose de 0,5 mg/dia para cirrose compensada e 1 mg/dia para cirrose descompensada ¹⁵⁴. Na situação de uso prévio de lamivudina ou de resistência conhecida a esse fármaco, a escolha terapêutica alternativa em pacientes cirróticos é o uso de TAF 25 mg/dia. A alfapeginterferona apresenta contraindicação absoluta para cirróticos descompensados.

Em decorrência do uso de AN, um evento adverso raro, mas grave, descrito é a acidose láctica, que ocorre pela inibição da polimerase gama mitocondrial no fígado e nos músculos.

Provavelmente, os pacientes com cirrose descompensada apresentam um risco maior para esse evento e demandam mais atenção, especialmente em caso de MELD ≥ 20 e/ou de insuficiência renal – sendo importante ajustar a dose do entecavir ou do TDF se o *clearance* de creatinina for inferior a 50 mL/min. Deve-se suspeitar de acidose láctica na presença de sinais e sintomas como náusea, dor abdominal, astenia, dispneia, taquicardia, taquipneia ou rebaixamento do nível de consciência.

A terapia com AN resulta na melhora da função hepática e no aumento da sobrevida. A maioria dos pacientes com cirrose descompensada (mais de 80% após um ano de tratamento) atinge níveis indetectáveis de HBV-DNA, o que está relacionado a um menor risco para desenvolvimento de CHC¹⁵⁵. Além disso, até um terço dos casos podem ser retirados da lista de transplante devido à resposta ao tratamento¹⁵².

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

Os **Quadros 20** e **21** descrevem, respectivamente, o escore de Child-Turcotte-Pugh e os critérios de West-Haven para classificação da encefalopatia hepática.

Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Turcotte-Pugh > 7 (a partir da classe B de Child-Turcotte-Pugh). Pacientes com **cirrose descompensada** devem ser avaliados em relação ao transplante hepático, sendo indicado o cálculo do escore de MELD para a priorização de pacientes sem CHC e os critérios de Milão ou Milão/Brasil em pacientes com CHC.

Quadro 20 - Escore de Child-Turcotte-Pugh

Fatores	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Grau I e II (conforme Quadro 19)	Grau III e IV (conforme Quadro 19)
Ascite	Ausente	Discreta ou controlada com medicamentos	Moderada a acentuada ou mal controlada
Bilirrubinas séricas (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
Albumina sérica (g/dL)	$> 3,5$	2,8–3,5	$< 2,8$
INR	$< 1,7$	1,7–2,3	$> 2,3$
Tempo de protrombina	0–4 seg	4–6 seg	> 6 seg

Fonte: Child *et al*¹⁵⁵; Pugh *et al*^{156,157}

Quadro 21 - Critérios de West-Haven para classificação de encefalopatia hepática

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
Mínimo	Normal	Testes psicométricos ou neuropsicológicos alterados sem manifestações clínicas.
I	Normal	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias (como alternância de ritmo circadiano), déficit de atenção, confusão leve, ansiedade, euforia, apraxia, labilidade emocional, hálito hepático.
II	Letargia	Apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo ^a , alterações evidentes na personalidade e comportamento inadequado, disartria, asterixe evidente.
III	Sonolência a semitorpor	Resposta aos estímulos verbais e dolorosos, confusão, desorientação grosseira no tempo e espaço ^b , comportamento bizarro intercalado com

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
		agitação psicomotora e agressividade, rigidez muscular, clônus, hiperreflexia, sinal de Babinski bilateral, desaparecimento de asteríxis ^c .
IV	Torpor a coma	Ausência de resposta aos estímulos verbais e resposta flutuante à dor, rigidez, postura de descerebração.

Fonte: adaptado da *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*^{158,159}.

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

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

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

19. PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Nos dados nacionais, a sorologia positiva para hepatite B foi identificada em 0,7% das pessoas em diálise crônica avaliadas em 2024, indicando baixa frequência atual nessa população. Apesar disso, pessoas com doença renal crônica em diálise e candidatas ou receptoras de transplante renal permanecem como populações que requerem atenção específica, devido ao risco de exposição associado aos procedimentos dialíticos e à possibilidade de reativação do HBV após o transplante, em decorrência da imunossupressão.¹⁶⁰ Todos os pacientes com doença renal crônica (DRC) com necessidade de diálise e/ou candidatos a transplante renal devem ser rastreados para HBsAg e anti-HBc e ter sua documentação de vacinação para hepatite B verificada. Esses pacientes também possuem recomendação de testagem para anti-HBs um a dois meses após o término da vacinação. Indivíduos em terapia de substituição renal devem repetir a dosagem de anti-HBs anualmente para avaliar os níveis de soroproteção da vacina¹⁴⁷.

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

* Consideram-se níveis normais de transaminases, valores de ALT ≤ 30 U/L para homens e ≤ 19 U/L para mulheres.

Indivíduos com indicação de tratamento e que apresentem *clearance* de creatinina abaixo de 60 mL/min ou outro indicativo de alteração são candidatos ao uso de análogo alternativo (entecavir ou TAF). Há necessidade de ajuste de dose de entecavir e TDF em pacientes com CLCr < 50 mL/min. Já o TAF não necessita de correção para disfunção renal, mas seu uso é contraindicado em indivíduos com CLCr < 15 mL/min e que não estejam em diálise¹⁹.

20. COINFECÇÃO HBV-HIV

A coinfeção pelo HIV foi registrada em 5,0% dos casos diagnosticados com hepatite B no Brasil entre 2008 e 2024³. No contexto das pessoas vivendo com HIV (PVHA), a testagem para

o HBV é considerada **obrigatória**, independentemente da presença de fatores de risco adicionais, em razão do impacto clínico da coinfeção e das implicações para o cuidado terapêutico. Essa testagem deve ser realizada por meio de **HBsAg e anti-HBc total**. Além disso, todos os pacientes devem ter a situação vacinal verificada: a comprovação e/ou a realização adequada da vacina suspende a necessidade de testagem periódica.

Para pessoas com hepatite B, a periodicidade do rastreio para o HIV está descrita no **item Monitoramento da Resposta Terapêutica**.

A coinfeção HBV-HIV está associada a um maior risco de cronificação do HBV, níveis mais elevados de HBV-DNA, clareamento de HBeAg mais lento ¹⁶¹, progressão acelerada da fibrose hepática e maior risco de cirrose, descompensação hepática e desenvolvimento de CHC^{162,163}. Ademais, a presença de infecção oculta (HBV DNA detectável em indivíduos com HBsAg não reagente) é mais frequente em PVHA (até 10% a 45%)¹⁶⁴, o que pode justificar a preferência pelo uso de esquemas contendo tenofovir em PVHA com anti-HBc reagente isolado.

A coinfeção HIV e HBV eleva o risco de mortalidade geral em 50% e aumenta em mais de três vezes as mortes relacionadas a complicações no fígado, em comparação com a monoinfecção pelo HIV ¹⁶⁵. Após a redução da mortalidade decorrente do HIV, em virtude da disponibilidade da Tarv, a mortalidade relacionada à hepatopatia emergiu como uma das principais causas de óbito em PVHA ¹⁶⁶.

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

Os análogos de nucleos(t)ídeos – como pró-fármacos de tenofovir (TDF, TAF), lamivudina (3TC) e entricitabina (FTC) – possuem boa atividade para ambos os vírus. O entecavir, também um análogo de nucleos(t)ídeos, apresenta alta potência contra o HBV, mas fraca contra o HIV ¹⁶⁷. Já a lamivudina e a entricitabina, apesar de efetivos, possuem baixa barreira genética para o HBV, não devendo ser utilizados como monoterapia para o HBV em indivíduos coinfectados HBV-HIV, pelo risco de desenvolvimento de resistência viral e posterior exacerbação da hepatopatia ¹⁶⁸. Além disso, a resistência à lamivudina ou à entricitabina pode levar à resistência cruzada ao entecavir, comprometendo o uso desse medicamento.

Desse modo, em pacientes coinfectados HBV-HIV, recomenda-se o início imediato do tratamento para ambos os vírus com esquema contendo **TDF ou TAF**, incluindo os indivíduos com infecção oculta pelo HBV, por médico especialista com experiência no cuidado das duas infecções. O início do tratamento, assim como em indivíduos monoinfectados pelo HIV, deve ocorrer independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ ¹⁶⁷, visando a preservação da imunidade e um melhor prognóstico em relação ao risco futuro para morbimortalidade não relacionada à aids.

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

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

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

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

Ao iniciar a Tarv em pacientes coinfectados, aconselha-se o monitoramento da síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) para o HBV durante os primeiros três meses de terapia, especialmente em pacientes com cirrose ou fibrose avançada (pelo risco aumentado de descompensação hepática) e naqueles com baixas contagens de linfócitos T CD4⁺ ⁷⁴.

Deve-se evitar a interrupção da Tarv ou a alteração do esquema antirretroviral com a retirada de tenofovir (TDF ou TAF) em indivíduos coinfectados HBV-HIV, pelo alto risco de exacerbação grave e descompensação da hepatopatia, especialmente na ausência de soroconversão do HBeAg e em indivíduos com fibrose avançada ou cirrose ⁷⁴.

Não se recomenda a simplificação ou a modificação da Tarv para esquemas que não contenham TDF ou TAF em pacientes coinfectados HBV-HIV. Pacientes coinfectados com contraindicação ao TDF podem substituí-lo por TAF, conforme critérios estabelecidos neste Protocolo.

O monitoramento clínico e laboratorial do HBV em indivíduos coinfectados e que estejam em supressão viral do HIV é o mesmo estabelecido para pacientes monoinfectados. Nas situações de falha virológica para o HIV, recomenda-se o monitoramento mais frequente da função hepática. **Todos os indivíduos coinfectados HBV-HIV têm indicação de rastreamento semestral para CHC.** Na presença de elevações de ALT em indivíduos coinfectados, deve-se investigar a adesão ao tratamento e outras causas, como hepatotoxicidade medicamentosa ou infecções oportunistas associadas ao HIV ^{169,170}.

20.1. Pessoas com HBV e uso de PrEP para HIV

Os indivíduos que desejam fazer uso da profilaxia pré-exposição (PrEP) para o HIV devem ser testados para HBsAg e ter sua documentação do esquema vacinal para hepatite B verificada.

Aqueles com HBsAg não reagente e sem documentação de esquema vacinal completo devem ser encaminhados para vacinação contra hepatite B.

Em razão do maior risco de exposição ao HBV nessa população, recomenda-se que os usuários de PrEP com esquema vacinal completo comprovado realizem avaliação da resposta vacinal por meio da dosagem de anti-HBs. Preferencialmente, esse exame deve ser realizado entre 30 e 60 dias após a conclusão do esquema vacinal. Quando o resultado do anti-HBs for inferior a 10 mUI/mL nesse período, recomenda-se repetir o esquema de três doses da vacina e realizar nova dosagem de anti-HBs entre 30 e 60 dias após sua conclusão. Persistindo anti-HBs < 10 mUI/mL, o indivíduo deve ser considerado não respondedor à vacinação, suscetível à infecção pelo HBV, não havendo indicação de novos esquemas vacinais, devendo ser orientado quanto às demais medidas de prevenção.

Nos casos em que a dosagem de anti-HBs for realizada fora do período recomendado e apresentar resultado inferior a 10 mUI/mL, recomenda-se administrar uma dose de reforço da vacina e repetir a sorologia após 30 a 60 dias. Persistindo resultado não reagente, deve-se completar um segundo esquema vacinal e repetir a dosagem de anti-HBs entre 30 e 60 dias após sua conclusão. Caso o resultado permaneça inferior a 10 mUI/mL, o indivíduo deve ser considerado não respondedor à vacinação, suscetível à infecção pelo HBV, e orientado quanto às demais medidas de prevenção. Por outro lado, indivíduos com anti-HBs $\geq$ 10 mUI/mL são considerados imunizados contra a hepatite B, não sendo necessária a repetição dessa sorologia ou do rastreio de HBV durante o período de uso da PrEP.

As pessoas vivendo com infecção pelo HBV que iniciarão a PrEP precisam ser avaliadas em relação às indicações de tratamento para hepatite B. Se preencherem algum critério de tratamento, devem iniciar/manter o uso de TDF até que atinjam parâmetros para a interrupção segura do tratamento de hepatite B. Caso a PrEP seja suspensa e não haja parâmetro para interrupção do tratamento da hepatite B, o paciente deve continuar recebendo o tratamento para hepatite B com TDF ou TAF conforme critérios para seleção de AN preconizados neste Protocolo e segundo o fluxo definido para acesso aos tratamentos da hepatite B no SUS. Em virtude da exposição à entricitabina, que apresenta grande semelhança com a lamivudina, há possibilidade de desenvolvimento de resistência cruzada ao entecavir. Portanto, não está recomendado o uso de entecavir em pacientes que vivem com infecção pelo HBV e que fizeram uso prévio de PrEP com TDF/FTC.

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

21. COINFECÇÃO HBV-HCV

As hepatites B e C possuem modos de transmissão e populações vulneráveis em comum. Portanto, a coinfeção pode ocorrer em locais de alta endemicidade e especialmente, entre grupos de risco para transmissão parenteral ¹⁷¹.

A infecção aguda simultânea por HBV e HCV está relacionada a uso de drogas injetáveis, aparecimento tardio e breve de HBsAg, curso bifásico da elevação de transaminases e taxas de cronicidade semelhantes às de monoinfectados ^{172,173}. Já a coinfeção crônica por ambos os vírus

está associada a progressão acelerada da fibrose hepática, predominância mais frequente do HCV e aumento dos riscos para cirrose, descompensação hepática e CHC, em comparação com a monoinfecção por HBV ou HCV ¹⁷⁴.

Pacientes com infecção crônica pelo HBV que apresentam superinfecção pelo HCV possuem um risco aumentado de descompensação hepática, que pode ser seguido por um clareamento do HBeAg e de HBsAg, ou pela persistência da infecção crônica pelo HBV. Por outro lado, a superinfecção pelo HBV em pacientes com hepatite C crônica é mais rara ¹⁷⁵ e está associada, inicialmente, à supressão do HCV e a um risco de descompensação da hepatopatia, seguidos, geralmente, da cura funcional do HBV e da persistência da hepatite C crônica. Contudo, em cerca de 25% dos casos de hepatite B aguda grave, nota-se resolução da coinfeção com HCV ^{176,177}.

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

A infecção oculta pelo HBV (HBV-DNA detectável em indivíduos com HBsAg não reagente) ocorre com maior frequência em indivíduos coinfectados pelo HCV (15% a 33%). Outros grupos com maior taxa de infecção oculta incluem PVHA, usuários de drogas injetáveis, pessoas em hemodiálise, pacientes com CHC, pacientes com cirrose criptogênica e candidatos a transplante hepático ¹⁶⁴. Portanto, os pacientes com infecção pelo HCV devem ser testados para HBsAg e anti-HBc total e, em caso de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente, devem seguir as orientações do fluxograma de orientações de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente (**Figura 4**).

O rastreamento da infecção pelo HCV é recomendado na presença da infecção pelo HBV e vice-versa, assim como a pesquisa para sífilis e HIV. Em indivíduos coinfectados (HBsAg reagente e HCV-RNA detectável), a identificação do vírus predominante pode ser feita pelos níveis de HCV-RNA e HBV-DNA. É relevante notar que o tratamento para um dos vírus pode levar à reativação do outro. Contudo, a reativação do HBV não interfere nas taxas de RVS no tratamento da hepatite C com DAA ¹⁷⁸.

Em pacientes coinfectados, tratados com DAA para hepatite C, uma revisão sistemática com meta-análise apontou que os riscos de reativação do HBV e de exacerbação da hepatite são significativamente maiores em indivíduos com HBsAg reagente (24% e 1,4%, respectivamente) em comparação àqueles com anti-HBc reagente e HBsAg não reagente (9% e 0,5%, respectivamente). Além disso, o risco de exacerbação da hepatite foi estatisticamente maior (em torno de cinco vezes) nos pacientes com HBsAg reagente e HBV-DNA detectável em relação àqueles com HBsAg reagente e carga viral indetectável ^{178,179}. Os casos de reativação ocorrem, geralmente, entre quatro e 12 semanas após o início do tratamento com DAA ¹⁸⁰. Há descrição de raros casos de evolução para insuficiência hepática e necessidade de transplante e/ou com desfecho para óbito ¹⁸¹. Portanto, o tratamento da hepatite C em indivíduos coinfectados pelo HBV deve ser realizado, preferencialmente, por médico **especialista** com experiência no cuidado de hepatites virais – hepatologista, gastroenterologista ou infectologista – garantindo-se o seguimento clínico após o término do tratamento com DAA, para avaliar a necessidade de manter ou introduzir o tratamento com AN para hepatite B.

Atualmente, orienta-se o tratamento de todos os indivíduos com infecção ativa pelo HCV (HCV-RNA detectável), tanto aguda como crônica, com raras exceções ¹⁸². As recomendações e orientações sobre tratamento da hepatite C estão disponíveis no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C e coinfeções e demais normativas vigentes.

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

a) Pacientes com HBsAg reagente

Pacientes com hepatite C e HBsAg reagente devem ser avaliados quanto à necessidade de tratamento para infecção pelo HBV antes do início da terapia com DAA.

Pelo fato de o HCV, geralmente, ser dominante em relação ao HBV, deve-se não apenas avaliar os níveis de HBV-DNA e ALT como critérios de tratamento, mas ter atenção especial a outros fatores, como estadiamento da doença hepática, sinais de cirrose, presença de manifestações extra-hepáticas e história familiar de CHC, entre outros. Na presença de indicação de **tratamento** para hepatite B, deve-se iniciar o uso de AN (TDF, entecavir ou TAF, conforme a **Figura 6**) antes ou concomitantemente à introdução de DAA, e manter o análogo até atingir algum critério para interrupção de tratamento.

Por outro lado, em pacientes com HBsAg reagente que não têm indicação de tratamento da infecção pelo HBV, recomenda-se a **profilaxia** antiviral com AN (TDF, entecavir ou TAF, utilizando os mesmos critérios de seleção em relação ao tratamento), iniciada logo antes ou simultaneamente ao DAA e mantida, pelo menos, até a coleta da carga viral de hepatite C para controle de RVS (**12 a 24 semanas** do término do DAA)^{178,179}.

Independentemente do uso de AN como tratamento ou profilaxia, devem-se monitorar os níveis de ALT (a cada quatro a oito semanas) e de HBV-DNA (a cada três a quatro meses e em caso de elevação de ALT > 1,25x o valor pré-DAA), até seis meses após o término do DAA utilizado no tratamento da hepatite C¹⁸³.

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

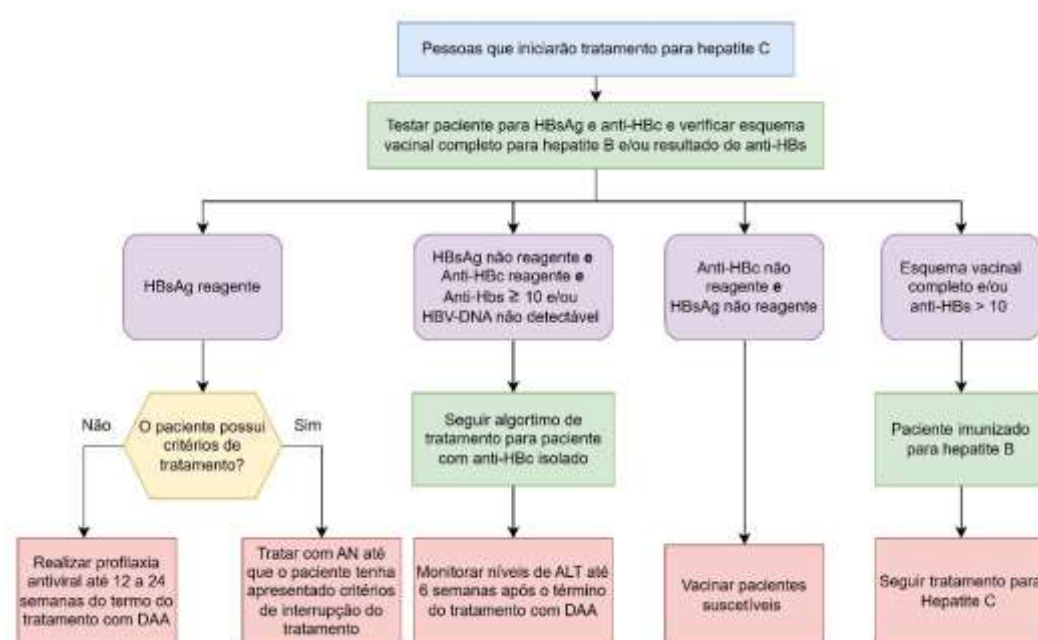
b) Pacientes com HBsAg não reagente e anti-HBc reagente

Os indivíduos diagnosticados com hepatite C que apresentem anti-HBc reagente e HBsAg não reagente devem ser avaliados conforme o resultado dos níveis de ALT e anti-HBs, e seguir o mesmo fluxograma de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente (**Figura 4**) para pacientes sem coinfeção. Essas mesmas orientações são aplicáveis aos indivíduos com HBsAg reagente e HBV-DNA detectável.

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

semanas, para reavaliação^{179,183}. As condutas frente à coinfeção HBV-HCV estão consolidadas na **Figura 14**.

Figura 14 – Fluxograma de condutas em coinfectados HBV-HCV



Fonte: elaboração própria.

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

21.3. Critérios de interrupção da terapia com antivirais de ação direta para HCV em pacientes com coinfeção com o HBV

A interrupção do tratamento com DAA na coinfeção com hepatite C está indicada em caso de significativa elevação dos níveis de ALT $\geq 10 \times$ LSN e/ou sinais de descompensação hepática (BT > 3 mg/dL, INR $> 1,5$, desenvolvimento de ascite e/ou encefalopatia) em indivíduos **previamente compensados** da hepatopatia. Deve-se coletar amostra para exame de HBV-DNA e introduzir AN imediatamente (caso o paciente não esteja em uso do análogo), de acordo com os critérios de seleção preconizados neste Protocolo, até a disponibilidade de resultado de carga viral do HBV, para confirmação ou exclusão de descompensação hepática pela exacerbação da hepatite B. Outros critérios para interrupção do tratamento da hepatite C incluem identificação de gestação, não adesão ao tratamento e eventos adversos importantes¹⁸².

22. COINFEÇÃO HBV-HDV

O vírus da hepatite D ou Delta (HDV) depende da presença de infecção concomitante do HBV para infectar um indivíduo. Ambos os vírus possuem as mesmas vias de transmissão: sanguínea e sexual¹⁸⁴. A transmissão vertical do HDV, entretanto, é rara. Em populações com alta endemicidade, a infecção propaga-se principalmente pelo contato intrafamiliar e por iatrogenia, em associação com más condições sanitárias¹⁸⁵.

A coinfeção pode ocorrer de duas formas: **coinfeção aguda** simultânea pelos dois vírus ou **superinfecção** pelo HDV em pacientes com infecção crônica pelo HBV. A coinfeção aguda se traduz em uma forma mais grave de hepatite aguda, durante a qual os níveis de transaminases costumam seguir um curso bifásico característico, correspondendo à propagação inicial do HBV, seguida pela do HDV. Está associada, ainda, a uma taxa maior de resolução espontânea de ambas as infecções (em torno de 98% em adultos imunocompetentes), embora a proporção de casos de coinfeção simultânea que evoluem para insuficiência hepática aguda seja maior do que nos quadros de monoinfecção por hepatite B^{185,186}.

Já a superinfecção pelo HDV em indivíduos infectados cronicamente pelo HBV está associada a um episódio de agudização da hepatopatia, que pode ser confundida com uma exacerbação do HBV, e está associada a um risco particularmente elevado de insuficiência hepática¹⁸⁵. Além disso, mais de 80% dos indivíduos superinfectados pelo HDV progridem para a coinfeção crônica HBV-HDV^{186,187}.

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

A infecção crônica por HDV é considerada a forma mais grave de hepatite viral em humanos, estando associada a uma maior frequência de progressão para cirrose e de forma mais acelerada, até mesmo dentro de dois anos da infecção¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Estima-se que entre 10% e 15% dos indivíduos com infecção crônica pelo HDV possam desenvolver cirrose dentro dos primeiros cinco anos de infecção, 55% em 20 anos e aproximadamente 80% no decorrer de 30 anos^{186,191-193}. Além disso, nos pacientes com cirrose compensada, o risco de evolução para CHC, descompensação e mortalidade é em torno de 3,2, 2,2 e 2 vezes maior, respectivamente, em indivíduos coinfectados HBV-HDV em comparação com monoinfectados pelo HBV¹⁹⁰.

A infecção crônica por HDV é considerada a forma mais grave de hepatite viral em humanos, com maior risco de progressão para cirrose.

Estima-se que aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas no mundo vivam com coinfeção HBV-HDV, ou seja, cerca de 5% das pessoas com infecção pelo HBV^{188,189}. Entretanto, a prevalência global do HDV ainda é inexata, devido às estratégias de rastreamento heterogêneas e não padronizadas e à inacessibilidade dos testes em muitas das regiões endêmicas.

Apesar da disponibilidade da vacina da hepatite B há três décadas, a qual também protege contra a coinfeção com o HDV, os estudos demonstram que não houve declínio significativo na prevalência do vírus; alguns apontam, inclusive, uma tendência a um aumento de casos em países de alta renda, como Estados Unidos, Austrália e alguns países da Europa, e em grupos como pessoas que usam drogas injetáveis, gays e outros HSH e trabalhadores do sexo¹⁸⁴.

No Brasil, a Região Amazônica (especialmente Amazonas e Acre) possui locais com elevada endemicidade para o HDV¹⁸⁸. Na América do Sul há o predomínio do genótipo 3, que parece estar associado a um curso mais grave durante a infecção aguda e a um risco maior de insuficiência hepática aguda¹⁹⁴. O genótipo 1, de distribuição cosmopolita, também foi identificado na Amazônia Ocidental e em Minas Gerais^{195,196}. Além disso, foi descrita no Maranhão a circulação do genótipo 8, pertencente a um grupo de genótipos predominantemente associado ao continente

africano. A identificação do HDV-8 em pessoas sem evidência de contato contemporâneo com indivíduos africanos, associada às características filogenéticas das variantes e às rotas históricas do tráfico transatlântico de pessoas escravizadas da África Ocidental para o Maranhão, levou à hipótese de que esse genótipo tenha sido introduzido na região durante esse período¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

22.1. Rastreamento e diagnóstico do HDV

O teste de escolha para o **rastreamento** da hepatite D é o anti-HDV total, que geralmente pode ser identificado após a 4ª semana de infecção. O anti-HDV é detectável durante o curso da coinfeção aguda com o HDV em cerca de 85% dos pacientes e, naqueles que apresentam resolução de ambas as infecções, geralmente há um declínio do marcador até níveis indetectáveis, com o surgimento de anti-HBs reagente²⁰⁰.

Em indivíduos que apresentaram cura funcional do HBV e resolução da coinfeção com o HDV, não há persistência de nenhum marcador da coinfeção pregressa com HDV, apenas dos marcadores de infecção resolvida pelo HBV (anti-HBc e anti-HBs reagentes). Por outro lado, aqueles que evoluem com infecção crônica pelo HDV apresentam perfil sorológico reagente para anti-HDV, HBsAg (marcador de infecção ativa pelo HBV) e anti-HBc total (anti-HBc IgM não reagente)²⁰⁰.

Para a **conclusão diagnóstica** da infecção ativa ou da viremia pelo HDV, utiliza-se teste de biologia molecular pela metodologia de reação em cadeia da polimerase (**PCR**) para **HDV-RNA**¹⁸⁴. O teste molecular deve ser realizado apenas em indivíduos que apresentem resultado reagente para anti-HDV.

Como resultado de uma complexa interação viral, a coinfeção com o HDV costuma levar à supressão da replicação do HBV, o que todavia não é a regra²⁰¹, podendo haver níveis flutuantes de HBV-DNA e HDV-RNA ao longo da infecção ativa. Nos casos em que o exame de biologia molecular não estiver disponível, os critérios para confirmação da infecção ativa seguem considerando apenas anti-HDV positivo e elevação de ALT.

O rastreamento da hepatite D com **anti-HDV** está indicado para:

- Indivíduos com **HBsAg** reagente em indivíduos ou filhos de indivíduos provenientes dos estados da **Região Amazônica** ou que possuam algum vínculo epidemiológico com pessoas desses estados*; ou
- Em caso de exacerbação da hepatite B crônica em pacientes com HBV-DNA suprimido (< 2.000 UI/mL), ou que apresentem piora clínica, ecográfica ou piora da função hepática, sem outra etiologia identificada.

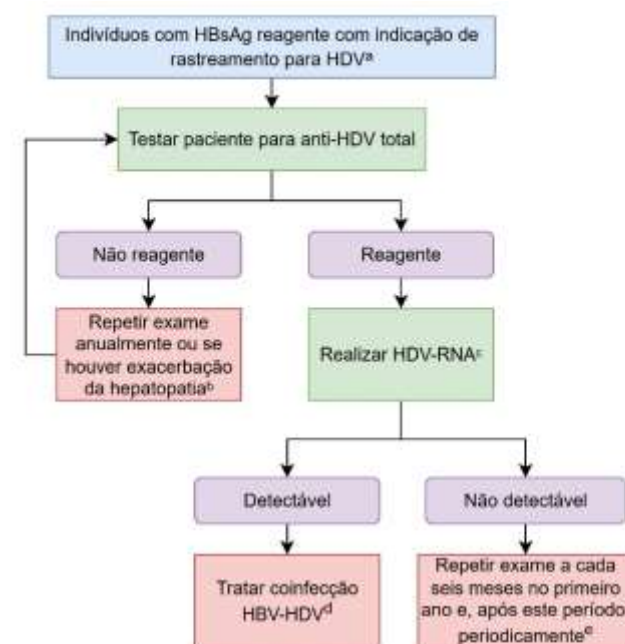
* Os estados que compõem a Região Amazônica são: Amazonas (AM), Acre (AC), Roraima (RR), Rondônia (RO), Amapá (AP), Pará (PA), Tocantins (TO), Maranhão (MA) e Mato Grosso (MT).

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

De outro modo, os indivíduos que apresentarem teste para anti-HDV reagente, porém com HDV-RNA não detectável, devem repetir o exame de biologia molecular (carga viral para HDV) com frequência **semestral** no primeiro ano e, caso permaneça não detectável, **anual** após o primeiro ano até detecção do HDV-RNA (para indicação de tratamento) ou indetecção de HBsAg (indicando cura funcional do HBV e eliminação do HDV). Além disso, recomenda-se repetir o HDV-RNA em caso de exacerbação da hepatopatia naqueles com anti-HDV reagente, mas com resultado para HDV-RNA não detectável previamente. Nos casos em que o exame de biologia molecular não estiver disponível, os critérios para rastreamento seguem considerando apenas anti-HDV positivo e elevação de ALT²⁰¹. O fluxograma para rastreamento e diagnóstico da coinfeção HBV-HDV está disposto na **Figura 15**.

Relatório preliminar

Figura 15 – Fluxograma de rastreamento/diagnóstico para coinfeção HBV-HDV



Notas:

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

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

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

^d O tratamento do HDV é realizado com alfaferon associado a AN para todos os pacientes.

^e Anualmente até a indetecção do HBsAg (indicando cura funcional do HBV e eliminação do HDV) ou até a detecção do HDV-RNA (indicação de tratamento).

Fonte: elaboração própria.

22.2. Tratamento da coinfeção HBV-HDV

O principal objetivo do tratamento na coinfeção HBV-HDV é a supressão persistente da replicação do HDV, que geralmente é acompanhada pelas respostas bioquímica (normalização dos níveis de ALT) e histológica (decréscimo da atividade necroinflamatória na biópsia hepática). O desfecho ideal, assim como na monoinfecção pelo HBV, é a indetecção de HBsAg, que corresponde à eliminação do HDV e à cura funcional do HBV. Além disso, há evidências de que mesmo a redução do HDV-RNA em mais de 2 log sem negatização completa (resposta virológica parcial) associada à normalização da ALT, também se correlaciona à melhora dos desfechos clínicos no longo prazo. No entanto, a manutenção ou extensão do tratamento pode ser considerada em casos de resposta parcial.

Métodos não invasivos para a avaliação do grau de fibrose ainda não estão validados em pacientes coinfectados com o HDV e a importante atividade necroinflamatória vista na coinfeção tem provável implicação na avaliação da rigidez hepática. Assim, a biópsia hepática é considerada

o método de escolha para o estadiamento da hepatopatia ²⁰². A repetição da biópsia em indivíduos que apresentarem sinais clínicos e laboratoriais de piora da função hepática e que não possuam diagnóstico de cirrose deve ser individualizada. Em estágios avançados de fibrose, a influência da inflamação na rigidez diminui e é razoável usar pontos de corte validados para fibrose avançada e hipertensão portal clinicamente significativa. Dada a evolução acelerada e precoce, característica da infecção pelo HDV, a suspeita de doença hepática avançada deve ser considerada e, na presença de uma ou mais características clínicas, ultrassonográficas ou endoscópicas de doença hepática avançada, deve-se utilizar o escore de Child-Turcotte-Pugh para a decisão quanto ao tratamento apropriado.

Para a definição do tratamento, deve-se avaliar os níveis de HDV-RNA, de HBV-DNA, o estadiamento hepático e a presença de contraindicações absolutas, ou relativas ao uso de alfapeginterferona (α pegINF). Todo paciente com viremia detectada para o HDV deve ser avaliado para tratamento específico.

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

Apesar de os AN não apresentarem ação direta contra o HDV, existe racional suficiente para seu uso em associação, bem como alguns poucos estudos que demonstram boa resposta com a associação de α pegINF e AN em indivíduos com genótipo 3, o predominante no Brasil, assim como em coinfectados com HIV ^{203,204}. Flutuações significativas de HDV-RNA e HBV-DNA ocorrem ao longo do tempo e a eventual supressão da replicação do HDV pela α pegINF-2a pode facilitar a recorrência (*flares*) do HBV ²⁰⁵. Ainda, a supressão persistente do HBV com AN pode levar à redução gradual dos níveis de HBsAg no longo prazo, favorecendo o controle do HDV e aproximando o indivíduo do desfecho ideal. A escolha do AN (TDF, entecavir ou TAF) deve se basear nos mesmos critérios utilizados para a monoinfecção pelo HBV. Ademais, pessoas com cirrose descompensada (contraindicação absoluta à α pegINF) devem utilizar entecavir na dose de 1 mg/dia em monoterapia ou, caso contraindicado, TAF em monoterapia, e devem ser avaliadas para o transplante hepático.

A α pegINF-2a associada ao AN é o tratamento de escolha para o HDV no Brasil, sendo indicada para todo indivíduo com HDV-RNA detectável na ausência de cirrose descompensada ou contraindicação absoluta à α pegINF-2a.

Nos casos com cirrose compensada, o uso da α pegINF-2a deve ser seguido cuidadosamente e o uso do medicamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de descompensação, como ascite ou icterícia.

A escolha do AN (TDF, entecavir ou TAF) deve se basear nos mesmos critérios para a monoinfecção pelo HBV. Nos casos de cirrose descompensada, o tratamento de escolha (por tempo indefinido) é o entecavir em dose de 1mg/dia ou, caso contraindicado, TAF (ver **Figura 6**).

A duração ideal do tratamento da hepatite Delta é desconhecida ²⁰⁶. Diferentemente do uso de α pegINF em pacientes monoinfectados pelo HBV, não há regras bem definidas para a

interrupção precoce da alfapeginterferona durante o tratamento da coinfeção com o HDV. Embora parcela significativa dos pacientes possa experimentar recidivas virais no seguimento de longo prazo, pacientes que alcançaram HDV-RNA indetectável ao fim do tratamento, ou em qualquer momento no seguimento, tem melhores desfechos (menos eventos relacionados ao fígado) do que os não respondedores. A indetectabilidade do HDV-RNA na semana 24 de tratamento está fortemente associada à resposta sustentada (coletada 24 semanas pós-tratamento) ²⁰⁷

A diminuição do HDV-RNA menor que 1 log na semana 24 de tratamento está associada a não resposta ao final o tratamento, porém como regra de parada tem desempenho modesto (sensibilidade de 67%, especificidade de 85%, valor preditivo positivo de 67% e valor preditivo negativo de 91%)²⁰⁸. Reconhece-se também um subgrupo de pacientes que apresenta resposta virológica mais lenta e se beneficiam do prolongamento do tratamento para 96 semanas, alcançando maiores taxas de indetectabilidade do HDV-RNA e da perda do HBsAg no longo prazo ²⁰⁹.

Após 48 ou 96 semanas de tratamento, indica-se a interrupção da α pegINF em pacientes que obtiveram **resposta bioquímica** (níveis de ALT conforme valores de referência da normalidade para o sexo, pelo laboratório local) **e virológica** (HDV-RNA indetectável), mantendo o uso do AN e seguindo os critérios para interrupção preconizados neste Protocolo.

A duração habitual recomendada da terapia com α pegINF na coinfeção pelo HDV é de **48 semanas** podendo ser estendida para **96 semanas** nos pacientes que forem respondedores lentos, com demora maior que 24 semanas para indetecção do HDV-RNA.

Alternativamente, para aqueles que alcançaram **apenas resposta virológica parcial após 96 semanas de tratamento**, pode-se optar, a critério do médico especialista focal, em casos muito selecionados, pela manutenção do tratamento com α pegINF além de 96 semanas, observando-se a tolerabilidade do indivíduo e o possível desenvolvimento de eventos adversos significativos, especialmente os imunomediados, como hepatite e tireoidite autoimune. Apesar da limitação representada pelo pequeno número de indivíduos incluídos, um estudo em pacientes que utilizaram alfapeginterferona por até cinco anos obteve 23% de taxa de indetecção de HBsAg ²¹⁰.

Considera-se falha terapêutica o não alcance de resposta pelo menos parcial na 48ª semana de tratamento com α pegINF. Nesses casos, o uso de α pegINF deve ser interrompido. Assim como deve ser interrompido a qualquer momento em caso de identificação de evento adverso grave ou contraindicação absoluta ²¹⁰.

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

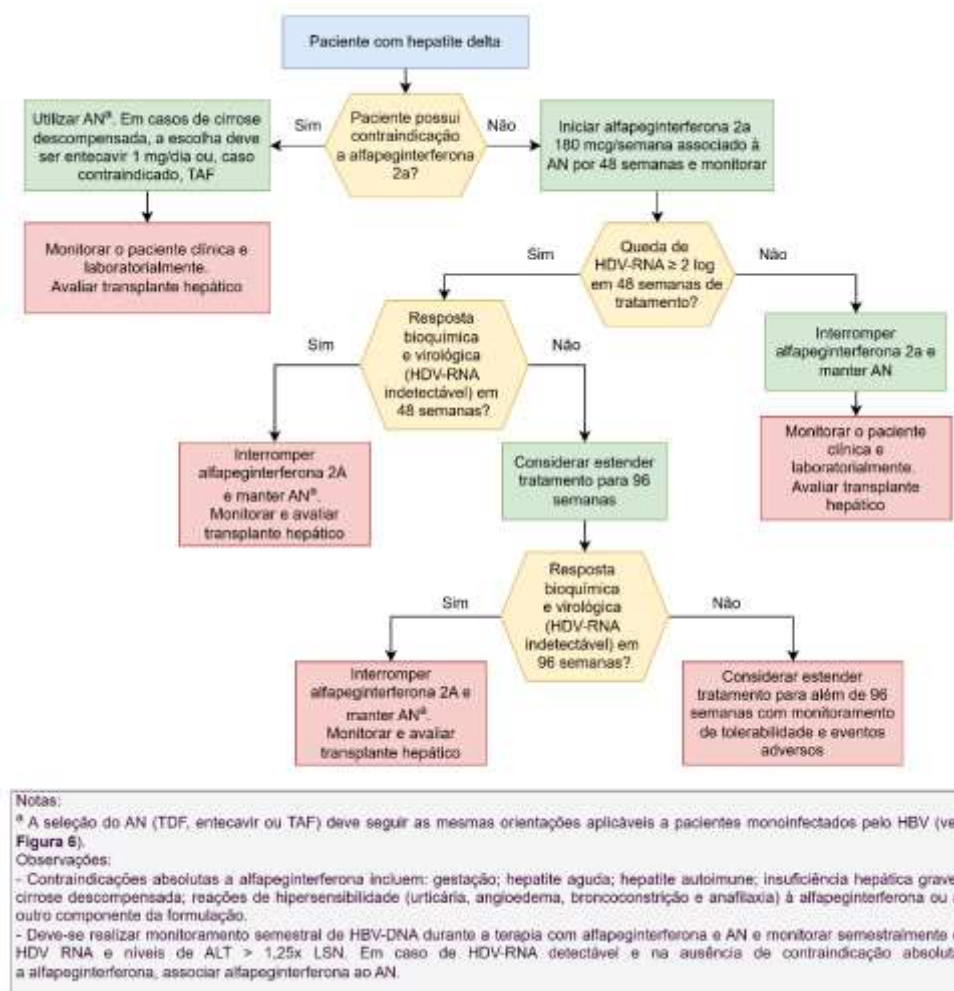
* Define-se como resposta parcial: queda do HDV-RNA de pelo menos 2 log.

Aqueles que alcançarem resposta bioquímica e virológica, com mínimo de 48 semanas de tratamento, têm indicação de interrupção da α pegINF. Em caso de ausência de ambas as respostas na 96ª semana de tratamento, ou de identificação de evento adverso grave, ou de contraindicação absoluta ao medicamento, deve-se interromper o uso da alfapeginterferona.

Os indivíduos que tiverem alcançado resposta virológica e bioquímica e terminaram o tratamento, devem ser monitorados periodicamente com dosagem do HDV-RNA semestralmente, até que ocorra a cura funcional do HBV (indeteção de HBsAg), pelo risco considerável de apresentarem reativação da hepatite crônica D. O retratamento poderá ser considerado em casos específicos, pelo especialista, considerando a resposta terapêutica anterior e a tolerância apresentada.

Por fim, indivíduos com coinfeção com o HDV que evoluem para cirrose descompensada devem ser avaliados para transplante hepático e receber entecavir 1 mg/dia (ou TAF, caso contraindicação ao entecavir) para supressão do HBV-DNA, reduzindo o risco de infecção do enxerto pelo HBV e, consequentemente, do HDV. Indica-se, nesse caso, o uso de AN indefinidamente. A profilaxia adequada contra a infecção do enxerto pelo HBV está associada a altas taxas de cura do HDV (acima de 95%) e a melhores taxas de sobrevida em comparação aos pacientes transplantados com monoinfecção pelo HBV. O fluxograma de tratamento de indivíduos com coinfeção HBV-HDV está apresentado na **Figura 16**.

Figura 16 – Fluxograma de tratamento em indivíduos com coinfeção HBV-HDV



Fonte: elaboração própria.

Legenda: TAF: tenofovir alafenamida; AN: análogo de nucleósídeos.

22.3. Monitoramento durante e após o tratamento

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

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

Devido às baixas taxas de sucesso terapêutico com α pegINF – 20% a 30% para tratamentos de 48 semanas, considerando como resposta virológica sustentada a não detecção do HDV-RNA sérico 24 semanas após o término de tratamento²¹¹ – e às altas taxas de recidiva tardia da infecção pelo HDV (mais de 50% dos respondedores iniciais) após 24 semanas da interrupção do

α pegINF²¹², é recomendado manter o monitoramento de HDV-RNA mesmo naqueles que responderam inicialmente ao tratamento. Desse modo, indica-se o seguimento com HDV-RNA a cada seis meses, durante e após o término do tratamento com α pegINF, até que ocorra a cura funcional do HBV (indeteção de HBsAg) – que também pode ser utilizada como critério de cura para o HDV²¹³.

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

O retratamento da infecção pelo HDV pode ser indicado em indivíduos que apresentem recidiva do HDV-RNA após o término da terapia com α pegINF, desde que tenham demonstrado resposta bioquímica e/ou virológica prévia e não apresentem contraindicações absolutas ao uso da α pegINF. Aqueles que alcançaram resposta virológica e bioquímica ao final do tratamento devem ser monitorados periodicamente por meio da dosagem de ALT mensal e do HDV-RNA trimestral, em razão do risco significativo de reativação da hepatite crônica D ou de *flare* do HBV. Nos casos de reativação do HDV, o retratamento poderá ser avaliado pelo especialista focal, considerado a resposta obtida anteriormente e a tolerância individual ao tratamento.

23. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

A APS é a principal porta de entrada e a coordenadora do cuidado da Rede de Atenção à Saúde (RAS), atuando de forma territorializada e próxima às comunidades. Cabe a ela a detecção precoce de sinais e sintomas sugestivos de condições clínicas, relacionados aos fatores de risco e à vulnerabilidade, viabilizando intervenções oportunas e resolutivas. Além do acolhimento e atendimento clínico, a APS promove ações de educação em saúde voltadas a pacientes e familiares, abordando os riscos, a adesão ao tratamento e o reconhecimento de sinais de agravamento. É também o espaço privilegiado para o acompanhamento longitudinal, com monitoramento periódico do controle clínico, ajuste de condutas terapêuticas e identificação de comorbidades que possam impactar a evolução da saúde. Por meio de ações de promoção à saúde, tais como o incentivo à prática de atividade física segura, a alimentação saudável e o controle ambiental, a atenção primária contribui para minimizar ou eliminar fatores de risco que determinam a patogênese, prevenir o agravamento de doenças e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

A organização e a regulação dos fluxos de encaminhamento para a atenção especializada devem assegurar que casos de maior complexidade, suspeitas diagnósticas ou demandas por

terapias específicas sejam avaliados em tempo oportuno. A articulação com os demais pontos da Rede de Atenção à Saúde fortalece a coordenação do cuidado, promove o uso racional dos recursos e contribui para melhores desfechos clínicos.

Assim, o fortalecimento da APS no cuidado das condições de saúde amplia o acesso, qualifica a resolutividade e consolida uma abordagem integral, contínua e centrada na pessoa, em consonância com as diretrizes nacionais e a organização da rede assistencial.

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

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

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Todos os candidatos a transplantes de órgãos e tecido ocular humano devem estar inscritos no Sistema Informatizado de gerenciamento do Acesso às Listas de Espera - SIGA/SNT.

A indicação de transplante deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Os receptores submetidos a transplante originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

24. REFERÊNCIAS

1. Global hepatitis report 2026, <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hepatitis/reports/global-hepatitis-report-2026> (accessed 4 August 2026).
2. BENZAKEN, A. S. et al. Hepatitis B Elimination in Brazil: revisiting the current strategy. *Hepatology*, v. 70, p. 251A-252A, 2019. Suppl.1.
3. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2025 — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2025/boletim_especial_hv_2025.pdf/view (accessed 11 August 2025).

4. Weber DJ, Rutala WA. Occupational Health Update: Focus on Preventing the Acquisition of Infections with Pre-exposure Prophylaxis and Postexposure Prophylaxis. *Infectious Disease Clinics of North America* 2016; 30: 729–757.
5. Bond W, Favero M, Petersen N, et al. SURVIVAL OF HEPATITIS B VIRUS AFTER DRYING AND STORAGE FOR ONE WEEK. *The Lancet* 1981; 317: 550–551.
6. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al. Acute Hepatitis B Virus Infection: Relation of Age to the Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of the Carrier State. *J Infect Dis* 1985; 151: 599–603.
7. Lai CL, Ratziu V, Yuen M-F, et al. Viral hepatitis B. *The Lancet* 2003; 362: 2089–2094.
8. McMahon BJ. Natural History of Chronic Hepatitis B. *Clinics in Liver Disease* 2010; 14: 381–396.
9. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 656–666.
10. Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85: 2132–2137.
11. Poh Z, Goh B-BG, Chang P-EJ, et al. Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: a 10-year follow-up of 673 patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2015; 27: 638.
12. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886–2895.
13. Guia de vigilância em saúde: volume 2 (6ª edição - revisada) — Ministério da Saúde, <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude-volume-2-6a-edicao/view> (accessed 8 August 2025).
14. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903> (accessed 11 August 2025).
15. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017; 67: 370–398.
16. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Can Liver J* 2018; 1: 156–217.
17. Manual Técnico - Diagnóstico das Hepatites Virais — Ministério da Saúde, <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/hepatites/manual-tecnico-diagnostico-das-hepatites-virais/view> (accessed 12 August 2025).
18. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2007; 46: 160–170.
19. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clinical Liver Disease* 2018; 12: 33.

20. NOTA INFORMATIVA Nº 55/2018-CGAE/.DIAHV/SVS/MS — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-informativas/2018/nota_informativa_55_-_dispensacao_arv_periodo_superior_a_90_dias.pdf/view (accessed 11 August 2025).
21. BRASIL M da. Hepatites virais: instruções para preenchimento: ficha de investigação – Sinan NET., http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Instrucional_HEPATITES_VIRAIS.pdf. (2008, accessed 15 August 2025).
22. Franco, T.B. and Magalhães Jr., H.M. (2007) Integralidade na assistência a saúde a organização das linhas do cuidado. In Merhy, E.E., Magalhães Jr., H.M., Rimoli, J. and Franco, T.B., Eds., O trabalho em saúde Olhando e experienciando o SUS no cotidiano, Hucitec, São Paulo, 125-133. - References - Scientific Research Publishing, <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2153830> (accessed 15 August 2025).
23. Portaria de consolidação Nº 3, de 28 de setembro de 2017, https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017ARQUIVO.html (accessed 11 August 2025).
24. Linhas de Cuidado Secretaria de Atenção Primária, <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/> (accessed 11 August 2025).
25. Prontuário Eletrônico e-SUS APS | Ministério da Saúde, <https://sisaps.saude.gov.br/sistemas/esusaps/docs/manual/PEC/> (accessed 12 November 2025).
26. Portaria Nº 2.546, de 27 de outubro de 2011., https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2546_27_10_2011.html (accessed 14 August 2025).
27. Saúde M da. *Guia do pré-natal do parceiro para profissionais de saúde*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.
28. CDC. Alcohol Use and Your Health. *Alcohol Use*, <https://www.cdc.gov/alcohol/about-alcohol-use/index.html> (2025, accessed 14 November 2025).
29. Nota Técnica Conjunta nº 263/2024-SVSA/SAPS/SAES/MS — Ministério da Saúde, <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-conjunta-no-263-2024-svsa-saps-saes-ms.pdf/view> (accessed 14 November 2025).
30. Guia prático para a execução de testes rápidos para diagnóstico da infecção pelo HIV, sífilis, hepatites B e C — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2024/guia_pratico_para_execucao_de_testes_rapidos_2024.pdf/view (accessed 12 December 2025).
31. Anjum Q. False positive Hepatitis B Surface Antigen due to recent vaccination. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014; 8: 189–193.
32. Calisti G, Herman O, Powley M, et al. Persistence of hepatitis B surface antigen in blood in a chronic haemodialysis patient following vaccination booster. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2013202191.

33. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1–98.
34. Shiffman ML. Management of Acute Hepatitis B. *Clinics in Liver Disease* 2010; 14: 75–91.
35. Bing Vídeos, [https://www.bing.com/videos/riverview/relatedvideo?q=Division+of+Viral+Hepatitis.+Hepatitis+Sorology+Training.+%5bS.+l.%3a+s.+n.%5d%2c+2015.+1+video+\(9+min\)&mid=86DE2FA247570C183BE386DE2FA247570C183BE3&FORM=VIRE](https://www.bing.com/videos/riverview/relatedvideo?q=Division+of+Viral+Hepatitis.+Hepatitis+Sorology+Training.+%5bS.+l.%3a+s.+n.%5d%2c+2015.+1+video+(9+min)&mid=86DE2FA247570C183BE386DE2FA247570C183BE3&FORM=VIRE) (accessed 3 September 2025).
36. Df B. Manual de normas e procedimentos para vacinação.
37. Ministério da Saúde. NOTA INFORMATIVA Nº 149, DE 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS, https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201705/18120135-nota-informativa-n-149-2015-cgpni-devit-svs-ms.pdf?utm_source=chatgpt.com.
38. MANUAL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS, <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2024/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais-6a-edicao> (2023, accessed 12 August 2025).
39. Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação 2020 – Portal da Vigilância em Saúde, <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/instrucao-normativa-referente-ao-calendario-nacional-de-vacinacao/> (2020, accessed 28 August 2025).
40. Guia Sbm Hiv Sbi 2023 24 231020 Web | PDF. *Scribd*, <https://www.scribd.com/document/764152474/guia-sbm-hiv-sbi-2023-24-231020-web> (accessed 28 August 2025).
41. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação — Ministério da Saúde, https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view (accessed 28 August 2025).
42. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1–31.
43. Song Z, Dong C, Meng X, et al. Prophylactic Strategy Against De Novo Hepatitis B Virus Infection for Pediatric Recipients Who Receive Hepatitis B Core Antibody-Positive Liver Grafts. *Liver Transpl* 2021; 27: 96–105.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco (PEP) à Infecção por HIV, ISTs e Hepatites Virais. In: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco (PEP) à Infecção por HIV, ISTs e Hepatites Virais*, p. 81 p.-81 p.
45. *Elegibilidade Dos Contraceptivos para Mulheres Com Alto Risco de Infecção Pelo HIV. Diretriz: Recomendações Sobre o Uso de Métodos Contraceptivos Por Mulheres Com Alto Risco de Infecção Pelo HIV*. 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2020.
46. NOTA TÉCNICA Nº 369/2020-CGAHV/.DCCI/SVS/MS.pdf — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-no-369-2020-cgahv-dcci-svs-ms.pdf/view> (accessed 14 August 2025).

47. Resolução 63-2005 + alterações,
<https://www.crors.org.br/legislacao/%5Bwww.crors.org.br%5D%5Bwww.crors.org.br%5D63-2005.pdf> (accessed 12 November 2025).
48. Resolução CFBM nº 321, de 16 de junho de 2020. *Conselho Federal de Biomedicina*, <https://cfbm.gov.br/resolucao-no-321-de-16-de-junho-de-2020/> (accessed 12 November 2025).
49. Sonneveld MJ, Brouwer WP, Chan HL-Y, et al. Optimisation of the use of APRI and FIB-4 to rule out cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: results from the SONIC-B study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2019; 4: 538–544.
50. Nacional I. Portaria GM/MS Nº 8.041, DE 25 DE setembro DE 2025 (*) - DOU - Imprensa Nacional, https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-8.041-de-25-de-setembro-de-2025-*-658713632 (accessed 10 March 2026).
51. Bell DM, Shapiro CN, Culver DH, et al. Risk of hepatitis B and human immunodeficiency virus transmission to a patient from an infected surgeon due to percutaneous injury during an invasive procedure: estimates based on a model. *Infect Agents Dis* 1992; 1: 263–269.
52. LaBrecque DR, Muhs JM, Lutwick LI, et al. The risk of hepatitis B transmission from health care workers to patients in a hospital setting--a prospective study. *Hepatology* 1986; 6: 205–208.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61: 1–12.
54. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Hepatology Communications* 2019; 3: 8.
55. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 335–352.
56. Yim HJ, Lok AS-F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173–181.
57. Wong VW-S, Chan SL, Mo F, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1660–1665.
58. Chen C-J, Yang H-I, Su J, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
59. Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, et al. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 39: 349–358.
60. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and Histologic Features of Chronic Hepatitis B Virus-Infected Asymptomatic Patients With Persistently Normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376–1384.
61. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver International* 2006; 26: 445–450.
62. Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983.

63. Yuen M-F, Yuan H-J, Wong DK-H, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1610–1614.
64. Iloeje UH, Yang H-I, Su J, et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678–686.
65. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 760–767.
66. Cornberg M, Sandmann L, Jaroszewicz J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2025; 83: 502–583.
67. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection.
68. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 284–306.
69. Long-Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection Is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with No Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials, https://www.natap.org/2015/APASL/APASL_15.htm (accessed 12 August 2025).
70. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK95302/> (2012, accessed 12 August 2025).
71. Liu Y, Corsa AC, Buti M, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat* 2017; 24: 68–74.
72. Entecavir Monoidratado. *Fundação Ezequiel Dias*, <https://www.funed.mg.gov.br/entecavir-monoidratado/> (accessed 13 August 2025).
73. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039–2049.
74. Council(OARAC) HP on AG for A and A-AWG of the O of ARA. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIVS. In: *ClinicalInfo.HIV.gov [Internet]*. US Department of Health and Human Services, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586306/> (2024, accessed 13 August 2025).
75. Chan HLY, Buti M, Lim Y-S, et al. Long-Term Treatment With Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Results in High Rates of Viral Suppression and Favorable Renal and Bone Safety. *Am J Gastroenterol* 2024; 119: 486–496.
76. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, et al. Metabolic Effects of Preexposure Prophylaxis With Coformulated Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 411–419.
77. Shaheen AA, AlMattooq M, Yazdanfar S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 599–604.

78. Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, et al. Tenofovir-disoproxil-fumarate modulates lipid metabolism via hepatic CD36/PPAR- α activation in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2021; 56: 168–180.
79. Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185–195.
80. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 196–206.
81. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 68: 672–681.
82. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381: 803–815.
83. Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, et al. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 479–490.
84. OGBUAGU O et al Longer-term safety of F_TAF and F_TDF for Hiv PrEP discover.
85. Jeong J, Shin JW, Jung SW, et al. Tenofovir alafenamide treatment may not worsen the lipid profile of chronic hepatitis B patients: A propensity score-matched analysis. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28: 254–264.
86. Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56: 713–722.
87. vendlidy_bula-profissional-de-saude.pdf, https://www.gilead.com/-/media/gileadcorpredesign/pdf/feedbacks/vendlidy_bula-profissional-de-saude.pdf (accessed 13 August 2025).
88. Ghany MG, Pan CQ, Lok AS, et al. AASLD IDSA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2026; 83: 974.
89. Fumarato de tenofovir desoproxila. *Fundação Ezequiel Dias*, <https://www.funed.mg.gov.br/fumarato-de-tenofovir-desoproxila/> (accessed 8 July 2026).
90. Liverpool HEP Interactions, <https://hep-druginteractions.org/checker#> (accessed 25 August 2025).
91. Guia para atuação farmacêutica na promoção da adesão ao tratamento das pessoas com hepatites virais — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2025/guia_para_atuacao_farmaceutica_na_promocao_da_adesao_ao_tratamento_das_pessoas_com_hepatites_virais.pdf/view (accessed 13 November 2025).
92. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 743–752.

93. Nota Técnica nº 58/2025-CGICI/DPNI/SVSA/MS — Ministério da Saúde, <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-58-2025-cgici-dpni-svsa-ms/view> (accessed 11 November 2025).
94. Hansen BE, Buster EHCJ, Steyerberg EW, et al. Prediction of the response to peg-interferon-alfa in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B using decline of HBV DNA during treatment. *Journal of Medical Virology* 2010; 82: 1135–1142.
95. Papatheodoridi M, Papatheodoridis G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? *Journal of Viral Hepatitis* 2019; 26: 936–941.
96. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (2023, accessed 15 August 2025).
97. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053–2063.
98. Bernuau J, Rueff B, Benhamou J-P. Fulminant and Subfulminant Liver Failure: Definitions and Causes. *Seminars in Liver Disease* 2008; 6: 97–106.
99. Williams R, Schalm SW, O’Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *The Lancet* 1993; 342: 273–275.
100. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology* 2017; 152: 1297–1309.
101. Cholongitas E, Haidich A-B, Apostolidou-Kiouti F, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 480–490.
102. Perrillo RP, Gish R, 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.e3.
103. Mallet V, Bömmel F van, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 606–617.
104. Lau G, Yu M-L, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int* 2021; 15: 1031–1048.
105. GUIA DE IMUNIZAÇÃO SBIm/ABTO – TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS 2019-2020, <https://sbim.org.br/images/guias/guia-transplante-orgaos-sbim-abto-2019-2020.pdf> (2019, accessed 14 August 2025).
106. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 237–264.
107. JORGENSEN, M. R.; HAGER, D.; VANDERLOO, J. Hepatitis B Prophylaxis for NonThoracic Solid Organ Transplant - Adult - Inpatient Clinical Practice Guideline. *Hepatitis B Prophylaxis for NonThoracic Solid Organ Transplant - Adult - Inpatient Clinical Practice Guideline*.

108. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4: 107S-110S.
109. Gane EJ. Is hepatitis B immune globulin still needed after liver transplantation for chronic hepatitis B? *Hepatology* 2017; 66: 1023–1025.
110. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842–1847.
111. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 520–525.
112. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 491–496.
113. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429–433.
114. Fung J, Wong T, Chok K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology* 2017; 66: 1036–1044.
115. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013; 13: 353–362.
116. Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 311–320.
117. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56: 1189–1197.
118. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, et al. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013; 19: 268–274.
119. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, et al. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Liver Transpl* 2013; 19: 1030–1035.
120. Degertekin B, Han S-HB, Keeffe EB, et al. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 1823–1833.
121. Wong SN, Chu C-J, Wai C-T, et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13: 374–381.
122. Singer GA, Zielsdorf S, Fleetwood VA, et al. Limited hepatitis B immunoglobulin with potent nucleos(t)ide analogue is a cost-effective prophylaxis against hepatitis B virus after liver transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 478–484.

123. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, et al. Short Course of Postoperative Hepatitis B Immunoglobulin Plus Antivirals Prevents Reinfection of Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101: 2079–2082.
124. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. Epub ahead of print 1 November 2015. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308211.
125. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *The Lancet* 2010; 375: 594–605.
126. Liu J-F, Chen T-Y, Zhao Y-R. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. *Chinese Medical Journal* 2021; 134: 2825.
127. Wu Y, Liu J, Feng Y, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy for HBV in different trimesters of pregnancy: systematic review and network meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14: 180–189.
128. Schillie S, Walker T, Veselsky S, et al. Outcomes of Infants Born to Women Infected With Hepatitis B. *Pediatrics* 2015; 135: e1141–e1147.
129. Beasley RP, Chin-yun lee G, Roan C-H, et al. PREVENTION OF PERINATALLY TRANSMITTED HEPATITIS B VIRUS INFECTIONS WITH HEPATITIS B IMMUNE GLOBULIN AND HEPATITIS B VACCINE. *The Lancet* 1983; 322: 1099–1102.
130. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 328–336.
131. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive–active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *Journal of Viral Hepatitis* 2012; 19: e18–e25.
132. Park JS, Pan CQ. Viral factors for HBV mother-to-child transmission. *Hepatol Int* 2017; 11: 476–480.
133. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum Aminotransferase Flares in Pregnant and Postpartum Women With Current or Prior Treatment for Chronic Hepatitis B. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2018; 52: 255.
134. Nguyen V, Tan PK, Greenup A -J., et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1225–1234.
135. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *New England Journal of Medicine* 2016; 374: 2324–2334.
136. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B | New England Journal of Medicine, https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708131?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov (accessed 13 August 2025).
137. Castillo E, Murphy K, Schalkwyk J van. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2017; 39: 181–190.

138. Saúde M da. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.
139. The Impact of Vaccination and Antiviral Therapy on Hepatitis B and Hepatitis D Epidemiology | PLOS One, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110143> (accessed 13 August 2025).
140. Chiu Y-C, Liao S-F, Wu J-F, et al. Factors Affecting the Natural Decay of Hepatitis B Surface Antigen in Children with Chronic Hepatitis B Virus Infection during Long-Term Follow-Up. *The Journal of Pediatrics* 2014; 165: 767-772.e1.
141. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 271–281.
142. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 466–476.
143. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 527–538.
144. Mogul DB, Ling SC, Murray KF, et al. Characteristics of Hepatitis B Virus-associated Hepatocellular Carcinoma in Children: A Multi-center Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 437–440.
145. Saúde M da. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes*. Ms, 2018.
146. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009; 49: S13–S21.
147. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int* 2018; 38: 23–32.
148. Levy M, Chen N. Worldwide perspective of hepatitis B-associated glomerulonephritis in the 80s. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S24-33.
149. Michalak T. Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. A study of seven necropsy cases. *Am J Pathol* 1978; 90: 619–632.
150. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020; 5: 245–266.
151. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 217–231.
152. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 1809–1820.
153. Peng C-Y, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 442–450.

154. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010; 52: 176–182.
155. Kim SS, Hwang JC, Lim SG, et al. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1223–1233.
156. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1–85.
157. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–649.
158. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715–735.
159. Become a Member | AASLD, https://www.aasld.org/become-member?gad_source=1&gad_campaignid=20274504842&gbraid=0AAAAABVJZGXwXhjLtU5xecR2SggFQ32E&gclid=CjwKCAiAl-JBhBjEiwAn3rN7ba1w8as0Y2F9RBAgyhXJQ7JTeZOMkWXkOZvw9EUvczDwRcCF9HuQhoCMUEQAvD_BwE (accessed 12 December 2025).
160. Nerbass FB, Lima H do N, Zawadzki B, et al. Censo Brasileiro de Diálise 2024. *Braz J Nephrol* 2026; 48: e20250112.
161. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997; 11: 597–606.
162. Singh KP, Crane M, Audsley J, et al. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS* 2017; 31: 2035–2052.
163. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2009; 49: S138–145.
164. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019; 71: 397–408.
165. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593–601.
166. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492–497.
167. Saúde M da. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.
168. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999; 30: 1302–1306.
169. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity Associated With Antiretroviral Therapy in Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus and the Role of Hepatitis C or B Virus Infection. *JAMA* 2000; 283: 74–80.

170. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895–2902.
171. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 221–228.
172. Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *BMJ* 1993; 307: 1095–1097.
173. Yan BM, Lee SS. Acute coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 729–730.
174. Liu C-J, Chen P-J, Chen D-S. Dual chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2009; 3: 517–525.
175. Liaw Y-F, Chen Y-C, Sheen I-S, et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1024–1029.
176. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Lee SS, et al. Profound suppression of chronic hepatitis C following superinfection with hepatitis B virus. *Liver International* 2007; 27: 722–726.
177. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. *Hepatology* 2009; 49: 1090–1097.
178. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3: 172–180.
179. Jiang X-W, Ye J-Z, Li Y-T, et al. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2018; 24: 3181–3191.
180. Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 13.
181. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med* 2017; 166: 792–798.
182. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view (accessed 14 August 2025).
183. Hepatology, https://journals.lww.com/hep/abstract/2017/07000/hepatitis_b_reactivation_in_hepatitis_b_and_c.5.aspx (accessed 14 August 2025).
184. Noureddin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 365.
185. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 228–236.

186. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 749–756.
187. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos A de O, et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J* 2017; 14: 177.
188. Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 135–140.
189. Hepatitis D, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (accessed 14 August 2025).
190. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46: 420–426.
191. Mentha N, Clément S, Negro F, et al. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res* 2019; 17: 3–15.
192. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 1629–1638.
193. Negro F, Baldi M, Bonino F, et al. Chronic HDV (hepatitis delta virus) hepatitis. Intrahepatic expression of delta antigen, histologic activity and outcome of liver disease. *J Hepatol* 1988; 6: 8–14.
194. Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol* 2009; 90: 2638–2643.
195. Scarponi CF, Kroon EG, Vieira DS, et al. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2019; 114: e190074.
196. Characterization of the Genotypic Profile of Hepatitis Delta Virus: Isolation of HDV Genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil | Intervirology | Karger Publishers, <https://karger.com/int/article-abstract/58/3/166/181932/Characterization-of-the-Genotypic-Profile-of?redirectedFrom=fulltext> (accessed 14 August 2025).
197. Santos MDC, Gomes-Gouvêa MS, Nunes JDC, et al. The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res* 2016; 224: 6–11.
198. Barros LMF, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JRR, et al. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: Inheritance from African slaves? *Virus Research* 2011; 160: 333–339.
199. Gal FL, Gault E, Ripault M-P, et al. Eighth Major Clade for Hepatitis Delta Virus - Volume 12, Number 9—September 2006 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. DOI: 10.3201/eid1209.060112.
200. CDC. Hepatitis D Basics. *Hepatitis D*, <https://www.cdc.gov/hepatitis-d/about/index.html> (2024, accessed 14 August 2025).
201. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardim R, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010; 52: 658–664.

202. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, et al. Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int* 2017; 37: 196–204.
203. Borzacov LMP, de Figueiredo Nicolette LD, Souza LFB, et al. Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. *Int J Infect Dis* 2016; 46: 82–88.
204. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014; 28: 2389–2394.
205. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology* 2023; 78: 1654–1673.
206. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 31–38.
207. Da BL. Clinical trials in hepatitis D virus: Measuring success. *Hepatology* 2023; 77: 2147–2157.
208. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2342–2349.e1–2.
209. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol* 2019; 70: 1008–1015.
210. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 245–255.
211. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, et al. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther* 2014; 19: 463–468.
212. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014; 60: 87–97.
213. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017; 65: 414–425.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

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

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

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

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

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

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Hepatite B e Coinfecções foi apresentada na 138ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 18 de agosto de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência e recomendações

Para atualização das recomendações do PCDT da Hepatite B e Coinfecções, foram realizadas buscas sistematizadas por diretrizes clínicas, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, conforme as especificidades de cada seção. Foram também consultadas diretrizes e documentos técnicos internacionais, com destaque para as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), além do documento conjunto da AASLD e da EASL sobre hepatites B e D. Esses documentos subsidiaram, especialmente, as discussões acerca do rastreamento, dos critérios para início do tratamento, do monitoramento clínico, do cuidado de populações específicas e da coinfecção pelo vírus da hepatite D (HDV).

Não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica das diretrizes internacionais, uma vez que as diretrizes selecionadas foram utilizadas como fontes complementares, considerando-se sua atualidade, pertinência ao escopo e reconhecimento das instituições responsáveis por sua elaboração. Suas recomendações foram analisadas em conjunto com as demais evidências identificadas e discutidas com o painel de especialistas, considerando sua aplicabilidade ao contexto do SUS.

A partir da análise das evidências identificadas, as recomendações foram comparadas àquelas constantes no PCDT publicado por meio da Portaria SCTIE/MS nº 25, de 18 de maio de 2023. Essa análise permitiu identificar pontos de divergências, novos critérios para início do tratamento, estratégias atuais de enfrentamento da hepatite B e aspectos que demandavam atualização em relação ao rastreamento, à prevenção, ao tratamento e ao monitoramento clínico.

A partir desse processo, foram identificados os principais pontos para atualização do PCDT e elaborada uma proposta inicial de escopo para discussão com o painel de especialistas. A primeira reunião do painel ocorreu em 23 de outubro de 2025, de forma remota. Os especialistas receberam previamente a proposta inicial de escopo, elaborada pela CGHV/DATHI/SVSA/MS, contendo os principais aspectos identificados para atualização do documento.

Durante o processo, foi aplicada uma adaptação do método Delphi para obtenção de consenso entre os especialistas em relação às recomendações que apresentavam diferenças de parâmetros na literatura ou demandavam definição quanto à sua aplicação no PCDT. Foram realizados painéis de discussão com grupo de especialistas para abordar temas específicos do documento. Posteriormente, a proposta consolidada foi discutida em um painel ampliado, com a participação dos especialistas e de áreas técnicas do Ministério da Saúde.

As discussões realizadas durante o processo de atualização contemplaram as diferentes etapas da linha de cuidado, considerando complexidade da infecção pelo HBV e particularidades das populações mais vulneráveis. Entre os principais pontos de atualização destacam-se:

- Redefinição da idade de indicação de rastreamento do HBV (ao menos uma vez na vida) em indivíduos suscetíveis;
- Redefinição do ponto de corte da dosagem de ALT, indicativo de tratamento para hepatite B, para adultos e crianças;
- Alteração da indicação de Profilaxia da Transmissão Vertical e de tratamento para gestantes com hepatite B;
- Inclusão da população de cirróticos descompensados (Child-Turcotte-Pugh B ou C) para uso do medicamento tenofovir alafenamida (TAF), segundo critérios estabelecidos, após alteração da bula do medicamento no Brasil;

- Inclusão do marcador APRI $> 0,5$ como método não invasivo, associado a HBV-DNA detectável, como critério de tratamento;
- Inclusão do diabetes melito e do MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) como condições clínicas para indicação de tratamento para hepatite B;
- Inclusão de critérios para início de tratamento em casos de indisponibilidade do exame de HBV-DNA;
- Exclusão da "zona cinzenta" do ponto de corte para elastografia hepática transitória (EHT), pSWE/ARFI e 2D-SWE em pacientes com hepatite B crônica;
- Exclusão da obrigatoriedade de seguimento de pessoas gestantes em pré-natal de alto risco.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação	Redefinição do ponto de corte da dosagem de ALT, indicativo de tratamento para hepatite B, para adultos e crianças; alteração da indicação de Profilaxia da Transmissão Vertical e de tratamento para gestantes com hepatite B; inclusão da população de cirróticos descompensados (Child B ou C) para uso do medicamento tenofovir alafenamida, segundo critérios estabelecidos, após alteração da bula do medicamento no Brasil; inclusão do marcador APRI > 0,5 como método não invasivo, associado a HBV-DNA detectável, como critério de tratamento; inclusão do diabetes melito e do MASLD como condições clínicas para indicação de tratamento para hepatite B; inclusão de critérios para início de tratamento em casos de indisponibilidade do exame de HBV-DNA; exclusão da "zona cinzenta" do ponto de corte para elastografia hepática transitória (EHT), pSWE/ARFI e 2D-SWE em pacientes com hepatite B crônica; exclusão da obrigatoriedade de seguimento de pessoas gestantes em pré pré-natal de alto risco.	-	-
Portaria SECTICS/MS nº 25/2023 [Relatório de Recomendação nº 807/2023]	Unificação com o PCDT da Profilaxia da reinfecção pelo vírus da hepatite B pós transplante hepático; simplificação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite B.	Tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada [Portaria SCTIE/MS nº 23/2021; Relatório de	-

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
		Recomendação nº 616/2021] Imunoglobulina humana anti-hepatite B, na apresentação de 1.000 UI [Portaria SCTIE/MS nº 30/2020; Relatório de Recomendação nº 532/2020]	
Portaria SCTIE/MS nº 43/ 2016; Relatório de Recomendação nº 229/2016	Primeira versão do PCDT da Hepatite B e coinfeções	Ampliar o uso do entecavir para o tratamento da hepatite viral crônica B com agente delta [Portaria SCTIE/MS nº 47/2016; Relatório de Recomendação nº 229/2016] Ampliar o uso do tenofovir 300mg para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B com agente delta [Portaria SCTIE/MS nº 45/2016; Relatório de Recomendação nº 229/2016] Incorporar a alfapeginterferona 2a e 2b para o tratamento da Hepatite Crônica Viral B sem agente delta [Portaria SCTIE/MS nº 42/2016; Relatório de Recomendação nº 229/2016]	Excluir o adefovir 10 mg para o tratamento da Hepatite Viral Crônica B com agente delta [Portaria SCTIE/MS nº 44/ 2016; Relatório de Recomendação nº 229/2016]
Portaria SAS/MS nº 469/2002	Primeira versão do PCDT da Profilaxia da reinfeção pelo vírus da hepatite B pós transplante hepático	-	-