



Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 807

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Hepatite B e coinfeções

2023 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, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

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 VIGILÂNCIA DO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS –
CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

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

Grupo Elaborador

Aline Almeida da Silva - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Ana Cristina Garcia Ferreira - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Ana Paula Maciel Gurski - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Bruno Pinheiro dos Santos - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Carlos Alberto de Albuquerque Almeida Junior - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Elton Carlos de Almeida - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Gláucio Mosimann Júnior - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

José Nilton Neris Gomes - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Karen Cristine Tonini - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Loraine Melissa Dal-Ri - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Paulo Roberto Abrão Ferreira - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Thiago Dahrug Barros - CGAHV/DATHI/SVSA/MS

Camila Francisca Tavares Chacarolli – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

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

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes
Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Geral Substituta
CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o 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 agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa 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 e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da 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 quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - 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, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Conforme o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes de publicar a portaria decisória.

Apresentação

A proposta de atualização do PCDT de Hepatite B e coinfeções é uma demanda 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. Além disso, tendo em vista o objetivo da eliminação da hepatite B até 2030, algumas condutas da linha cuidado sofreram alterações nos últimos anos, no intuito de simplificar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite B. Por fim, houve a decisão de incorporar o tenofovir alafenamida (TAF) para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 23/2021.

Ainda, o documento atualizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA/MS) reuniu dois protocolos clínicos: o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfeções, publicado por meio da Portaria SCTIE/MS nº 43, de 07/12/2016, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Profilaxia da reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-transplante Hepático, publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 469, de 23/07/2002.

Deliberação inicial

Os membros da Conitec presentes na 12ª Reunião Extraordinária do Plenário da Conitec, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização deste Protocolo.

Consulta Pública

A Consulta Pública 94/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfeções, foi realizada entre os dias 14/12/2022 e 02/01/2023. Foram recebidas 03 contribuições. Essas contribuições foram provenientes de profissional da saúde (02; 66,7%) e de empresa (01; 33,3%).

Das 03 opiniões fornecidas, 02 (66,7%) avaliaram como muito boa a recomendação preliminar da Conitec e 01 (33,3%) como boa.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/cp_conitec_094_2022_protocolo_clinico_e.pdf

Quadro I - Contribuições da CP nº 94/2022 e respectivas respostas.

Contribuição	Resposta
<p>Tratamento farmacológico</p> <p>O TAF pode substituir o Fumarato de Tenofovir (TDF) em pacientes com o vírus da hepatite B (HBV) multirresistente para melhorar a segurança óssea e renal sem perda de eficácia. É recomendável monitorar o aumento de peso corporal e dos níveis de colesterol com o tratamento com TAF.¹</p> <p>Foi observado em um estudo de revisão com 36 artigos que a mudança de TDF para TAF manteve ou melhorou as respostas virológicas e bioquímicas com maior segurança óssea e renal. A mudança para TAF manteve ou melhorou os resultados virológicos, bioquímicos e relacionados à segurança óssea e renal. Esses dados apoiam o conceito de mudança para TAF em alguns pacientes com hepatite B crônica com base em suas circunstâncias individuais.²</p> <p>O TDF é amplamente utilizado no tratamento de pacientes com hepatite B crônica, mas está associado a efeitos colaterais, incluindo disfunção renal e perda mineral óssea. É sugerido que pacientes com risco de disfunção renal e doença óssea sejam adequados para TAF. Esses grupos de risco incluíam idade avançada, DRC estágio 2–5, obesidade, diabetes e história de fratura. A maioria dos pacientes estabilizou ou melhorou a função renal e a Densitometria Mineral Óssea após a mudança para TAF, enquanto estava em declínio durante o TDF anterior. Mudar para TAF parece melhorar a taxa de filtração glomerular estimada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada</p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>Na oportunidade da avaliação da incorporação de TAF pela Conitec, foram realizadas análises das evidências, assim como a avaliação de custo-efetividade. Os benefícios observados em relação ao TAF não foram suficientemente superiores para justificar a diferença de impacto orçamentário em relação ao ETV. Assim, a opção para pacientes com contraindicação do TDF permanece sendo ETV e o uso prévio de lamivudina permanece como critério para indicação de TAF, mesmo em pacientes com disfunção renal ou óssea.</p> <p>Texto não alterado.</p>
<p>Sugere-se respeitosamente atualização do texto do PCDT na seção 11, subseção 11.1. Análogos nucleos(t)ídeos (NA), página 40, e exclusão das afirmações que associam o uso de TAF a aumento de peso, piora do perfil lipídico e glicêmico, assim como exclusão de sua restrição de uso para pacientes com obesidade (IMC ≥ 30), com histórico ou presença dislipidemia (níveis de LDL e/ou triglicerídeos elevados) e naqueles com esteatose hepática grau ≥ 2, de modo a refletir as evidências clínicas e recomendações mais recentes acerca do uso do medicamento.</p> <p>No plasma, o TAF demonstra-se mais estável do que o TDF, apresentando distribuição mais eficiente do seu metabólito ativo para os hepatócitos. Por esta razão, a dose diária de TAF é de 25 mg/dia, enquanto a de TDF é de 300 mg/dia, ou seja, o uso de TAF acarreta em menor exposição sistêmica.</p> <p>Em estudos com pacientes sob tratamento para hepatite B crônica^{75–77}, para HIV^{78,79} ou em uso de PrEP para HIV⁸⁰, o uso de TAF esteve</p>	<p>Sugestão acatada. O texto foi alterado para contemplar as novas evidências.</p> <p>No plasma, o TAF mostra-se mais estável do que o TDF, apresentando distribuição mais eficiente do seu metabólito ativo para os hepatócitos. Por esta razão, a dose diária necessária de TAF é de 25 mg/dia, enquanto a de TDF é de 300 mg/dia. Ou seja, o uso de TAF acarreta menor exposição sistêmica, resultando num menor impacto negativo sobre a função renal e densidade mineral óssea.</p> <p>Contudo, algumas evidências também sugerem que essa particularidade pode levar à perda de alguns efeitos secundários benéficos do TDF quando se usa o TAF. O uso de TDF está relacionado a diminuição dos níveis de colesterol e melhor controle de peso, principalmente nos primeiros anos 75-77 (a-c). Dessa forma, a posologia do TAF pode explicar em parte alguns eventos adversos relacionados ao seu uso.</p> <p>Em estudos com pacientes sob tratamento para hepatite B crônica 78-80 (75-77), para HIV 81-82(78,79) ou em uso de PrEP para HIV 83 (80), o TAF apresentou associação com aumento de peso, piora do perfil lipídico e glicêmico, fatores relacionados com evolução da hepatopatia. Entretanto,</p>

Contribuição	Resposta
<p>associado a aumento de peso, piora do perfil lipídico e glicêmico e fatores relacionados com evolução da hepatopatia.</p> <p>Quando indicada terapia alternativa, deve-se preferir o ETV (em relação ao TAF) para pacientes com obesidade (IMC ≥ 30), com histórico ou presença dislipidemia (níveis de LDL e/ou triglicerídeos elevados) e naqueles com esteatose hepática, grau ≥ 2; desde que não tenham utilizado previamente lamivudina.</p> <p>(As referências atualizadas foram inseridas com anexo pelo demandante).</p>	<p>quando o uso de TAF é comparado com pessoas com hepatite B inativa, pessoas com hepatite B crônica em uso de entecavir, ou mesmo com pessoas saudáveis, o seu impacto metabólico 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 84-86 (d-f). Ou seja, 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.</p> <p>Como pacientes com hepatite B crônica fazem uso de AN por longos períodos, eventualmente por toda a vida, não é possível desprezar no momento os possíveis impactos negativos do TAF sobre o perfil lipídico e peso corporal. Porém, seu uso não é contraindicado de forma absoluta nessas circunstâncias, e o risco-benefício deve ser avaliado criteriosamente em cada caso.</p> <p>Quando indicada terapia alternativa em pacientes com obesidade (IMC ≥ 30), dislipidemia grave ou esteatose grau ≥ 2, o uso de TAF deve ser acompanhado de monitoramento criterioso do perfil lipídico e glicemia, com ênfase em orientações dietéticas e para prática de exercícios físicos. Caso seja avaliado que o risco de seu uso supera seus benefícios, deve ser dada preferência ao ETV, desde que não haja uso prévio de lamivudina.</p>
<p>Foi recebida solicitação de parte do painel de especialistas, que contribuíram na elaboração do PCDT, para detalhar melhor o Fluxograma 4, acerca de critérios para a seleção de AN.</p> <p>“O fluxograma de seleção do AN a ser utilizado no tratamento ou profilaxia de indivíduos maiores de 18 anos de idade com infecção pelo HBV está descrito na Figura 4.”</p>	<p>Solicitação acatada. Como já mencionado, via de regra, o medicamento de primeira escolha para o tratamento da hepatite B é o tenofovir desoproxila (TDF). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar algumas condições que justificam a opção por ETV ou TAF. Por esta razão, os prescritores precisam estar atentos à existência dessas 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 (3TC).</p> <p>A existência de condições que contraindiquem o uso de TDF sugerem o uso de ETV. A presença de contraindicação ao TDF somada a 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 ETV. Contudo, deve-se avaliar também a existência de contraindicações ao TAF que incluem: cirrose descompensada, 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 (<i>Hypericum perforatum</i>), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.</p> <p>Para os casos de pessoas com cirrose Child-B ou C, com contraindicação absoluta ou resistência ao uso de ETV, o médico assistente pode optar pelo uso de TDF, com a devida cautela, cuidado e com acompanhamento mais próximo e frequente.</p> <p>Por fim, os profissionais que atuam na linha de cuidado, principalmente no acompanhamento farmacoterapêutico, devem estar atentos às interações medicamentosas e/ou com alimentos, assim como às necessidades de ajustes de dose,</p>

Contribuição	Resposta
	como é o caso das pessoas com doença renal crônica. Os profissionais adotar estratégias que corroborem para a boa adesão à terapia, incentivando e participando as pessoas em tratamento acerca das suas responsabilidades e resultados. O fluxograma de seleção do AN a ser utilizado no tratamento ou profilaxia de indivíduos maiores de 18 anos de idade com infecção pelo HBV está descrito na Figura 4.

Deliberação Final

Os membros da Conitec, presentes na 116ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 16 de março de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 804/2023. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

Decisão

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE

PORTARIA SECTICS/MS Nº 25, DE 18 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos arts. 20, 22 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica atualizado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Ficam revogadas a Portaria SAS/MS nº 469, de 23 de julho de 2002, publicada no Diário Oficial da União nº 141, de 24 de julho de 2002, Seção 1, pág. 126, e a Portaria SCTIE/MS nº 43, de 7 de dezembro de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 236, de 9 de dezembro de 2016, Seção 1, pág. 121.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HEPATITE B E COINFECÇÕES

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é uma das infecções mais comuns e representa um grave problema de saúde pública, no Brasil e no mundo, devido à sua elevada morbidade e mortalidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em 257 milhões (3,5% da população) o número de pessoas vivendo com infecção crônica e em 900 mil o número de mortes pelo HBV em todo mundo, em 2015. Os óbitos pelo HBV ocorrem, principalmente, devido à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (CHC), com uma proporção atribuída à coinfeção pelo HDV¹.

No Brasil, o Ministério da Saúde 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, atingindo 6,3 casos para cada 100 mil habitantes em 2019. 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 90³. Em 2020 e 2021, respectivamente, houve queda da taxa de detecção na população geral para 3,8 e 3,4 casos para cada 100 mil habitantes no país, a menor do período em análise⁴. Esses dados sugerem relação com a pandemia de covid-19, com forte impacto na organização dos serviços de saúde e acesso a ações de rotina, como a realização de testes e exames para detecção.

Muitas pessoas infectadas com HBV desconhecem seu diagnóstico, dificultando a interrupção da cadeia de transmissão. Além da ampliação do acesso à testagem, é importante que a população e os profissionais de saúde conheçam as principais formas de transmissão da doença, evitando exposições de risco e orientando corretamente a comunidade em relação às medidas de prevenção.

A Hepatite B é transmitida pela via sexual e pelo contato com sangue contaminado (via parenteral, percutânea e vertical). As principais formas de transmissão da Hepatite B no Brasil são: relações sexuais sem preservativo com uma pessoa infectada; da mãe com infecção para o bebê, durante a gestação ou 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); na confecção de tatuagem e colocação de *piercings*, procedimentos odontológicos, cirúrgicos, médicos, hemodiálise, quando as normas de biossegurança não são atendidas de maneira adequada; por contato próximo de pessoa a pessoa (presumivelmente por cortes, feridas e soluções de continuidade); e transfusão de sangue (mais relacionadas ao período anterior a 1993).

Em 2016, a OMS lançou uma estratégia global para eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, que visa a redução de novas infecções em 90% e da mortalidade atribuída às hepatites virais em 65%. Para tal, em relação à hepatite B, a OMS estabelece que deve-se alcançar uma taxa de cobertura vacinal em menores de um ano de 90%, incluindo a dose ao nascimento (aplicada preferencialmente em até 12 horas), diagnosticar 90%

das pessoas vivendo com HBV e manter sob tratamento 80% das pessoas diagnosticadas que possuam indicação de tratamento¹.

O HBV possui elevado potencial de causar infecções, superior em cerca de 10 vezes ao HCV e 100 vezes ao HIV, quando considerado o risco de transmissão por exposição percutânea ocupacional⁵. Além disso, o HBV pode se manter infectante em superfícies por até 1 semana em sangue seco à temperatura ambiente, o que contribui para a transmissão em ambientes relacionados à assistência à saúde, como em serviços de hemodiálise⁶. 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 imunocompetentes⁷. Ademais, a cronificação é mais frequente em indivíduos imunocomprometidos.

A hepatite B crônica progride para cirrose e complicações de doença hepática terminal em cerca de 20% a 25% dos indivíduos infectados^{8,9}. A incidência anual de carcinoma hepatocelular (CHC) é estimada em menos de 0,6% em não cirróticos e de 2% a 3%, naqueles com cirrose¹⁰⁻¹². Finalmente, pacientes cirróticos apresentam uma taxa anual de progressão para descompensação hepática estimada em 3%¹³.

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 é descrita pela progressão por cinco fases distintas, de duração variável, não necessariamente sequenciais e que levam em consideração a presença de HBeAg, níveis do material genético do vírus (HBV-DNA) e aminotransferases (ALT/TGP) e a presença ou ausência de inflamação e fibrose hepáticas¹⁴.

Desse modo, dosagens seriadas de ALT/TGP e HBV-DNA são necessárias para guiar as decisões de tratamento. Elevações isoladas nos valores de ALT/TGP próximas aos pontos de corte devem ser confirmadas com a repetição do teste e outras causas de lesão hepática devem ser consideradas, como esteatose hepática não alcoólica, doença hepática alcoólica e hepatite medicamentosa e controladas se presentes.

A seguir, são apresentadas as explicações acerca das cinco fases da história natural, considerando os resultados de HBeAg e HBsAg e presença de doença hepática, as quais encontram-se resumidas no Quadro 1:

- HBeAg reagente - Infecção: previamente denominada fase imunotolerante, é caracterizada pela presença de HBeAg reagente, valores persistentemente normais de ALT (<35 U/L em homens e <25 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 naqueles infectados nos primeiros anos de vida, podendo durar de 10 a 40 anos.

- HBeAg reagente - Hepatite: anteriormente denominada fase imunorreativa, definida pela presença de HBeAg reagente, elevações nos níveis de ALT 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 5 anos a mais de 25 anos¹⁵.

- HBeAg não reagente - Infecção: antiga fase de portador inativo e também denominada de fase de baixa replicação viral, apresenta valores de ALT normais, HBV-DNA

indetectável ou abaixo de 2.000 UI/mL e anti-HBe reagente, refletindo controle imune parcial da infecção e apresenta bom prognóstico em indivíduos não cirróticos que permanecem nessa fase. Entretanto, o acompanhamento clínico regular é fundamental para rápida detecção de escape viral, resultado de imunossupressão ou de mutações que conferem capacidade de evadir da resposta imune do hospedeiro. A taxa de perda de HBsAg com ou sem soroconversão para anti-HBs ocorre espontaneamente em 1-3% dos casos por ano¹⁴.

- HBeAg não reagente - Hepatite: também chamada de fase de reativação, definida pelo HBeAg não reagente (geralmente com anti-HBe reagente), valores flutuantes e alterados de ALT e HBV-DNA. A histologia hepática mostra necroinflamação e fibrose. A maioria dos indivíduos possui mutação pré-core e/ou da região do promotor basal do core. Esta fase está associada com baixas taxas de remissão espontânea da doença e com risco elevado para complicações, como cirrose descompensada e CHC.

- HBsAg não reagente: denominada de fase de cura funcional. Assinalada pela negatificação do HBsAg sérico, com ou sem anti-HBs e/ou anti-HBc reagentes. Os valores de ALT são normais e os níveis séricos de DNA são indetectáveis ou muito baixos (infecção oculta). Pela permanência do cccDNA no fígado, a imunossupressão intensa pode levar a reativação nesses pacientes, justificando o seguimento regular nessa situação. A perda do HBsAg antes do início da cirrose está associada a um risco mínimo de complicações e com um aumento na sobrevida.

Quadro 1: Fases da infecção crônica pelo HBV.

Informações	HBeAg Reagente		HBeAg Não Reagente	
	Infecção	Hepatite	Infecção	Hepatite
HBeAg	Reagente	Reagente	Não reagente	Não reagente
HBV-DNA	> 10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ – 10 ⁷ UI/mL	< 2.000 UI/mL	> 2.000 UI/mL
ALT	Normal	Elevado	Normal	Elevado
Doença Hepática	Ausente ou mínima	Moderada/ grave	Ausente	Moderada/ grave
Nomenclatura antiga	Imunotolerante	Imunorreativa	Portador Inativo	Reativação

Fonte: Adaptado de Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. DCCI/SVS/MS. 2018.

1.2. Vigilância das Hepatites Virais

As hepatites virais são agravos de notificação compulsória desde o ano de 1996, visando a permitir um retrato fidedigno da situação das hepatites virais no Brasil. No entanto, a subnotificação de casos ainda configura um grande desafio para a vigilância desses agravos. O objetivo geral da vigilância epidemiológica das hepatites virais é monitorar o comportamento da doença e seus fatores condicionantes e determinantes, com a finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle, bem como avaliar o seu impacto.

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória regular. Todos os casos confirmados devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em até **sete** dias. Portanto, todos os casos, incluindo surtos, devem ser notificados e registrados no Sinan por meio da “Ficha de Investigação das Hepatites Virais”, que deve ser encaminhada periodicamente ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica local. Considera-se caso confirmado de hepatite B para fins de notificação^{16,17} o indivíduo que:

- Apresente 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 ao óbito com menção de hepatite B na declaração de óbito; **OU**
- Evoluiu ao óbito com menção de hepatite sem etiologia especificada na declaração de óbito, mas que tem confirmação para hepatite B após investigação.

As principais fontes notificadoras são: unidades de saúde, hemocentros e bancos de sangue, clínicas de hemodiálise, laboratórios, comunidade, escolas e creches, dentre outras. A identificação de fatores de risco, o diagnóstico da doença e o encaminhamento adequado para o atendimento especializado conferem à Atenção Primária um papel essencial para o alcance de um melhor prognóstico e resultado terapêutico.

Para mais informações sobre o preenchimento da Ficha de Notificação/Investigação de Hepatites Virais, consulte o Instrucional de [Preenchimento da Ficha e o Dicionário de Dados](#)¹⁸.

1.3. Linha de Cuidado à Hepatite B no SUS

No contexto do Sistema Único de Saúde (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 rede¹⁹. O Ministério da Saúde nos últimos anos tem empenhado esforços na organização dos itinerários dos usuários do SUS neste *continuum* assistencial integrado, de forma a superar a fragmentação das ofertas e fortalecer fluxos horizontais entre [Atenção Primária à Saúde \(APS\)](#), [Atenção Especializada](#) e demais pontos da rede, a partir da valorização de um cuidado multiprofissional e compartilhado²⁰.

Tais diretrizes estão amparadas pela [Portaria de Consolidação GM/MS nº 3, de 28 de setembro de 2017](#)²⁰, em seu Anexo I, que estabelece a organização da Rede de Atenção à Saúde do SUS e aponta a Estratégia Saúde da Família como o principal modelo para a organização da APS, devendo 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 Rede de Atenção à Saúde (RAS) no SUS.

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 Adulto, 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.

Acesse a Linha de Cuidado das Hepatites B e C no Adulto²¹: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/hepatites-virais/unidade-de-atencao-primaria/>.

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

Futuramente, o avanço na incorporação de tecnologias digitais de cuidado a distância no SUS poderá se apresentar como um potencial facilitador para a integração destes pontos de rede, podendo vir a justificar a ampliação do acesso ao matriciamento clínico e ao cuidado

compartilhado em rede de forma remota e otimizada, a exemplo de novas políticas federais em andamento²² e outras ações já consolidadas pelo Programa Telessaúde Brasil Redes²³.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT envolveu a realização de avaliações de revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) para as sínteses de evidências, que foram adotadas e/ou adaptadas às recomendações de diretrizes já publicadas para as tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite B. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1.

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 um dos seguintes critérios:

- Possuam diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite B com ou sem coinfecção pelo vírus da hepatite D, conforme os critérios para diagnóstico, acompanhamento e tratamento estabelecidos neste Protocolo;
- Possuam risco de reativação viral em virtude do uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia, conforme critérios estabelecidos neste Protocolo;
- Sejam candidatas ou submetidas a transplantes de órgãos que tenham indicação de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia, conforme critérios estabelecidos neste Protocolo;
- Atendam aos critérios para realização de profilaxias em condições específicas estabelecidas neste Protocolo.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste Protocolo as pessoas que não atendam aos critérios para rastreio, diagnóstico, tratamento, monitoramento, profilaxia ou outras ações, estabelecidos neste Protocolo.

Ainda, pacientes com hipersensibilidade, toxicidade ou intolerância a um dos medicamentos preconizados neste Protocolo serão excluídos do 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 com infecção permite a avaliação e o seguimento clínico, o aconselhamento sobre a doença e os cuidados para a redução da transmissão, a testagem de familiares e contactantes domiciliares e sexuais, e a decisão de tratamento, acompanhamento ou de profilaxia da transmissão ou da reativação viral. O diagnóstico precoce resulta em aumento da sobrevida e/ou da qualidade de vida das pessoas vivendo com HBV e na redução da carga de doença na população.

O rastreamento da infecção pelo HBV é realizado preferencialmente pela testagem para HBsAg por meio da coleta de sangue ou teste rápido (TR). O TR para hepatite B é uma tecnologia fundamental para ampliação do diagnóstico, pois fornece resultado imediato (em até 30 minutos) e não necessita de estrutura laboratorial para sua realização, o que permite sua execução nas unidades básicas de saúde, maternidades, campanhas de testagem, bem como em regiões remotas ou de difícil acesso.

ATENÇÃO: O rastreamento da infecção pelo HBV em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) e/ou infecção crônica pelo HCV (que receberão tratamento com antivirais de ação direta - DAA), doença renal crônica dialítica, hepatopatia crônica ou CHC sem diagnóstico etiológico, usuários de drogas injetáveis (UDI), pessoas imunossuprimidas ou que serão submetidas à terapia imunossupressora e/ou quimioterapia, doadores de sangue, tecidos, órgãos ou sêmen deve ser realizado com dois marcadores: HBsAg e anti-HBc total, conforme item 6.1.1. deste Protocolo.

Além da indicação de rastreamento do HBV ao menos uma vez na vida, por meio de testagem rápida ou realização da sorologia convencional de HBsAg, em todos os indivíduos acima de 20 anos de idade e suscetíveis, outra estratégia de rastreamento se baseia na priorização de algumas populações mais vulneráveis para infecção pelo HBV, conforme Quadro 2.

Nesses casos, considera-se pessoas suscetíveis à infecção pelo HBV como aquelas que não foram vacinadas ou não tem o registro do esquema vacinal completo, ou aquelas que foram vacinadas, porém não apresentam títulos de Anti-HBs em níveis recomendados.

Quadro 2: Populações mais vulneráveis à infecção pelo HBV, indicação de rastreamento e periodicidade.

POPULAÇÃO ¹	PERIODICIDADE DA TESTAGEM <i>A comprovação e/ou realização adequada da vacina suspende a necessidade de testagem periódica</i>
Pessoas ou filhos de pessoas nascidas na região Amazônica ou imigrantes de regiões de alta endemicidade ^(a)	Ao menos uma vez
Gestantes ^(b) ou Mulheres em planejamento reprodutivo	
Filhos de mães HBsAg reagente	
Contatos domiciliares ou sexuais ou parentes de primeiro grau de indivíduo HBsAg reagente	
Profissionais de saúde e de segurança pública (policiais, bombeiros)	
Antecedente de exposição percutânea/parenteral a materiais biológicos que não obedecem às normas de vigilância sanitária ^(c)	
Sinais de doença hepática: alteração de enzimas hepáticas, hepatomegalia, esplenomegalia, plaquetopenia ou icterícia	
Hepatopatias (incluindo HCV) e nefropatias crônicas (sem diálise)	
Pessoas com diabetes melito	
Indígenas, ribeirinhas ou quilombolas	
Pessoas que estiveram privadas de liberdade	
Pessoas procurando atendimento para IST ou com histórico de IST	
Usuários de drogas injetáveis (UDI), inalatórias, fumadas ou que fizeram/fazem uso abusivo de álcool ^(d)	Semestral
Pessoas que estão privadas de liberdade ou em outras situações de restrição ^(e)	
Trabalhadores do sexo	
Pessoas em situação de rua	
Gays e outros HSH	
Pessoas trans	
Pessoas com múltiplas parcerias sexuais e/ou uso inconstante de preservativo	
PVHA e populações imunossuprimidas (incluindo candidatos à quimioterapia/terapia imunossupressora)	Trimestral
Pessoas em uso de PrEP	

Fonte: Adaptação 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; HSH: Homens que fazem Sexo com Homens; PrEP: Profilaxia Pré-Exposição; PVHA: Pessoas Vivendo com HIV/Aids.

Nota: ¹ A vacinação está sempre indicada para pessoas com HbsAg não reagente e sem a comprovação do esquema vacinal completo. A comprovação e/ou realização adequada da vacina suspende a necessidade de testagem periódica

- (a) Especialmente imigrantes de países da África, Oriente Médio (exceto Israel), Rússia, Mongólia, Sudeste Asiático, China e Caribe.
- (b) Preferencialmente, no primeiro trimestre ou na primeira consulta de pré-natal. Se não realizado anteriormente, na admissão para o trabalho do parto. Para aquelas que não forem testadas em nenhum desses momentos, deve-se realizar testagem no puerpério - também válido para situação de abortamento.
- (c) Inclui procedimentos em ambientes de assistência à saúde (médicos, odontológicos), procedimentos estéticos (tatuagem, piercing, escarificação, manicure, lâminas de barbear/depilar) e outros que não obedeceram às normas de vigilância sanitária.
- (d) Ingesta abusiva de bebidas alcoólicas, ou etilismo pesado, é definida, geralmente, como consumo de ≥ 15 doses/semana e ≥ 8 doses/semana de álcool para homens e mulheres, respectivamente. Uma dose corresponde a 14 gramas de álcool puro e equivale, por exemplo, a 280 mL de cerveja com teor alcoólico de 5%; 115 mL de vinho com 12% de álcool; 35 mL de destilados (cachaça, gim, vodka, rum, uísque) a 40%.
- (e) Inclui moradores e funcionários de clínicas para pessoas com déficit cognitivo, transtorno psiquiátrico ou outras situações de alta dependência para os cuidados pessoais.

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

A equipe de saúde, nos momentos em que os usuários estejam nas unidades, não deve perder a oportunidade de rastrear, preferencialmente com o teste rápido, agravos importantes como hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis. A vacinação e as consultas médicas ou de enfermagem são momentos oportunos para ofertar os testes. Todavia, a impossibilidade da realização dos testes nunca deve ser obstáculo para a vacinação, dado que é necessário ampliar a cobertura vacinal, em particular contra a hepatite B em adultos.

Aqueles que apresentarem TR ou imunoensaio laboratorial para HBsAg não reagente e não possuírem comprovação de vacinação contra hepatite B devem iniciar ou completar o esquema vacinal. Na ocorrência de resultado reagente para HBsAg (TR ou imunoensaio laboratorial), os serviços e profissionais de saúde devem estar preparados para realizar o acolhimento, a notificação, o aconselhamento e o seguimento/encaminhamento adequado dos usuários.

ATENÇÃO: Não se recomenda a testagem para HBsAg dentro de quatro semanas após a aplicação de uma dose da vacina para hepatite B pelo risco de resultado falso-positivo pela presença do antígeno vacinal. Em pacientes dialíticos, esse período deve ser estendido para oito semanas^{24,25}.

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 as seguintes situações:

- Infecção pelo HIV (PVHA);
- Infecção pelo HCV (que receberão tratamento com DAA);
- Doença renal crônica dialítica;
- Hepatopatia crônica ou CHC sem diagnóstico etiológico;
- Uso de drogas injetáveis (UDI);
- Imunossupressão ou para pessoas que serão submetidas à terapia imunossupressora e/ou quimioterapia;
- Doadores de sangue, tecidos, órgãos ou sêmen.

A frequência de testagem segue os critérios estabelecidos na Quadro 2. A recomendação do rastreio por meio da solicitação conjunta de HBsAg e anti-HBc total é justificada pela maior frequência de infecção oculta pelo HBV (HBV-DNA detectável em pacientes HBsAg não reagente) e/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.

A infecção oculta pelo vírus da hepatite B (HBV) pode ser definida como a persistência de longa duração de genomas virais no tecido hepático ou no soro (HBV DNA) de indivíduos negativos para o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), identificados a partir do avanço de técnicas de biologia molecular altamente sensíveis.²⁶

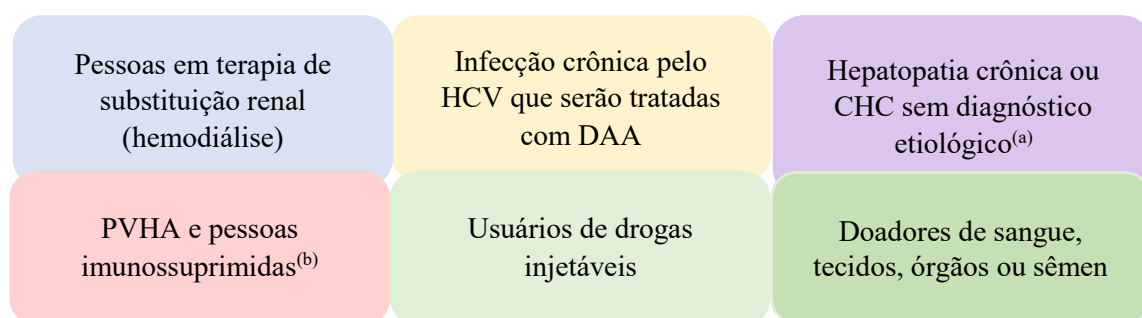


Figura 1. Populações com indicação de rastreamento da infecção pelo HBV com HBsAg e anti-HBc

^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 de terapia imunossupressora/ imunoterapia e pessoas com imunodeficiências primárias.

6.2. Confirmação Diagnóstica da Infecção pelo HBV

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência do HBsAg reagente por período igual ou superior a 6 meses^{27,28}. Além disso, um resultado para anti-HBc IgM não reagente em um indivíduo HBsAg reagente é sugestivo de infecção crônica^{29,30}.

Como regra geral, a detecção do HBsAg indica infecção pelo HBV e já é considerado como critério para a notificação de caso. Todavia, para seguimento do diagnóstico e para fins de conduta clínica-terapêutica, o Ministério da Saúde (MS) recomenda preferencialmente a realização de teste molecular para a detecção do material genético viral (HBV-DNA)³¹ ou a utilização de um segundo marcador imunológico, seja o HBeAg ou anti-HBc Total. Dessa forma, recomenda-se que o diagnóstico laboratorial da hepatite B seja realizado com, pelo menos, dois testes, sendo:

- Preferencial: HbsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) reagente E HBV-DNA detectável;
- Alternativo: HbsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) reagente E anti-HBc Total reagente ou HBeAg reagente.

Para as populações com indicação de rastreamento inicial com dois marcadores, em caso de HBsAg reagente, a confirmação diagnóstica de infecção pelo HBV segue a mesma recomendação geral. Todavia, se houver resultado de HBsAg não reagente e anti-HBc reagente, recomenda-se a testagem para anti-HBs e a dosagem da alanina aminotransferase (ALT).

Os pacientes com anti-HBs não reagente, mas com alteração de ALT, podem ser testados para HBV-DNA para avaliação de infecção oculta. Nos casos com anti-HBs não reagente e ALT normal, deve-se vacinar (ou revacinar) o indivíduo, conforme orientações para populações imunossuprimidas, pessoas Vivendo com HIV/Aids (PVHA) e dialíticos (Figura 2).

A presença de anti-HBc total isolado (com HBsAg e anti-HBs não reagentes) pode ocorrer por diferentes motivos²⁷:

- a. Durante a janela imunológica do HBsAg na infecção aguda em resolução: período entre a soroconversão do HBsAg para anti-HBs. O teste para anti-HBc IgM também deve ser positivo, por ser a classe de anticorpos predominante.
- b. Exposição prévia ao vírus: situação mais comum em populações com risco intermediário ou alto para infecção pelo HBV. Pode ocorrer após a cura funcional (perda do HBsAg) e o declínio dos títulos de anti-HBs. Porém, o resultado HBsAg não reagente pode advir da produção de HBsAg em níveis abaixo dos pontos de cortes de detecção do TR ou imunoensaios laboratorial, caracterizando infecção oculta pelo HBV.
- c. Resultado falso-positivo do anti-HBc: 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.
- d. Mutações do HBsAg levando a resultados falso-negativos para HBsAg: ocorrem raramente, mas há casos descritos, sendo diagnóstico de exclusão. O uso de imunoensaios com anticorpos policlonais pode ser utilizado para melhor detecção do HBsAg.

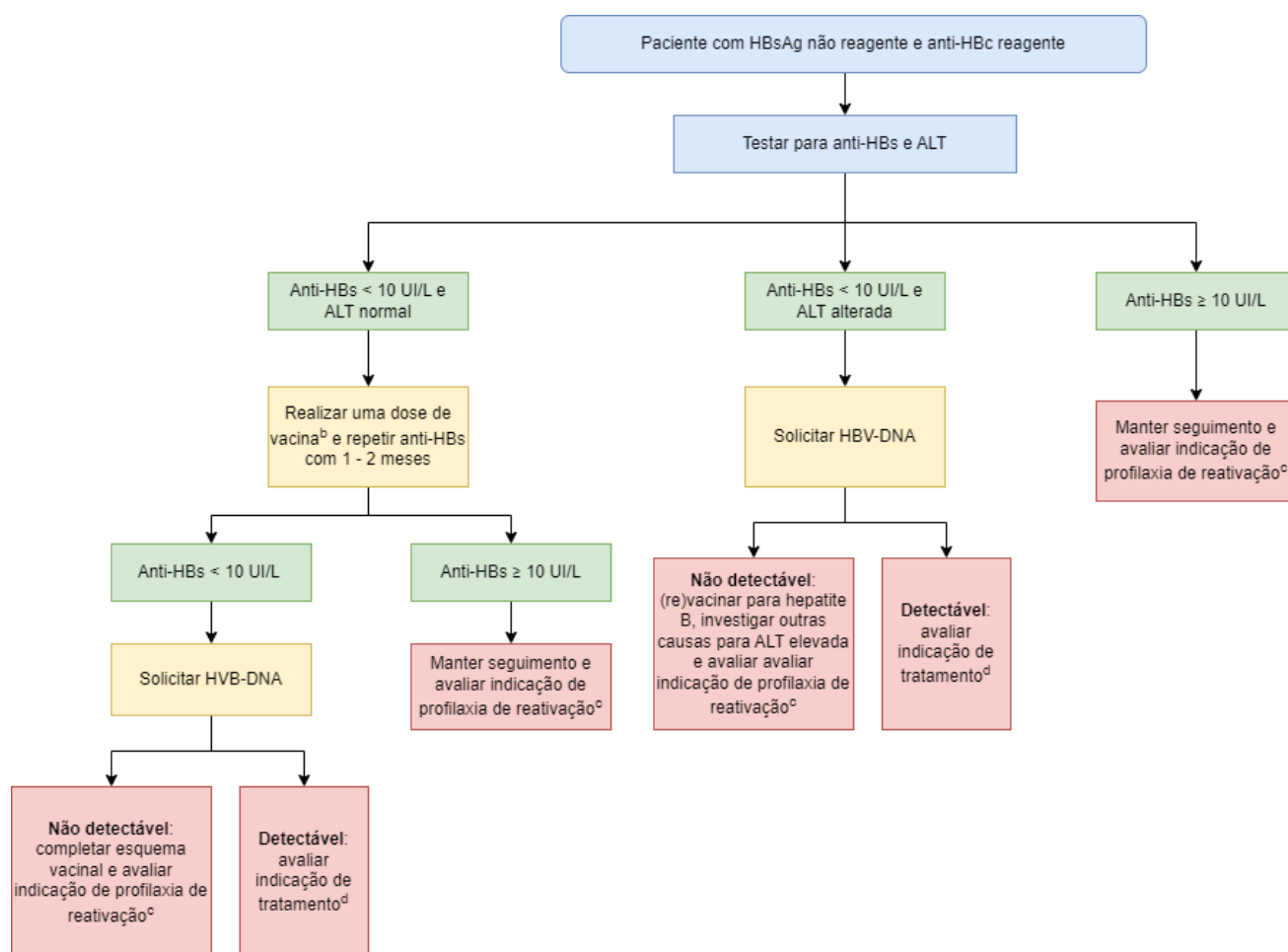


Figura 2. Fluxograma de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente, para população com recomendação de rastreamento com dois marcadores.

^a Idealmente, a avaliação deve ser feita antes da introdução da terapia imunossupressora/quimioterapia ou do tratamento com DAA, para os coinfectados pelo HCV. Populações imunossuprimidas incluem transplantados, pessoas com neoplasias, em uso ou candidatos ao uso de quimioterapia ou terapia imunossupressora e pessoas com imunodeficiências primárias.

^b PVHA, populações imunossuprimidas, cirróticos e dialíticos possuem indicação de esquema vacinal com 4 aplicações com o dobro da dose indicada para idade.

^c Para populações imunossuprimidas, ver Pessoas candidatas ou submetidas a terapia imunossupressora, quimioterapia ou receptoras de órgão sólidos.

^d [Ver Tratamento](#) da Infecção pelo HBV.

A presença de anti-HBc IgM reagente, quando realizado, é indicativo de infecção aguda pelo HBV, porém também pode estar presente em 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 em busca de sinais e 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 tratamento e encaminhamento para um serviço especializado de forma urgente. Mais detalhes sobre a infecção aguda pelo HBV podem ser observadas no [capítulo 14 - infecção aguda pelo HBV](#).

Com o objetivo de normatizar o diagnóstico do HBV, o MS disponibiliza o [Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais](#)³¹, que poderá ser consultado pelos profissionais nos serviços de saúde para informações mais detalhadas.

6.3. Interpretação de marcadores

A interpretação dos resultados sorológicos para determinar a condição de cada indivíduo está descrita no Quadro 3.

Quadro 3: Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B

Condição de caso	HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Suscetível/sem contato prévio com HBV	-	-	-	-	-	-
Hepatite B aguda	+	+	+	+/-	+/-	-
Hepatite B crônica	+	+	-	+/-	+/-	-
Hepatite B curada	-	+	-	-	+/-	+ ^a
Imunizado por vacinação	-	-	-	-	-	+

Fonte: DCCI/SVS/MS.

^a Em alguns de casos de hepatite B curada, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos, não sendo necessário vacinar¹⁶

A evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas ao longo do tempo é apresentada na Figura 3.

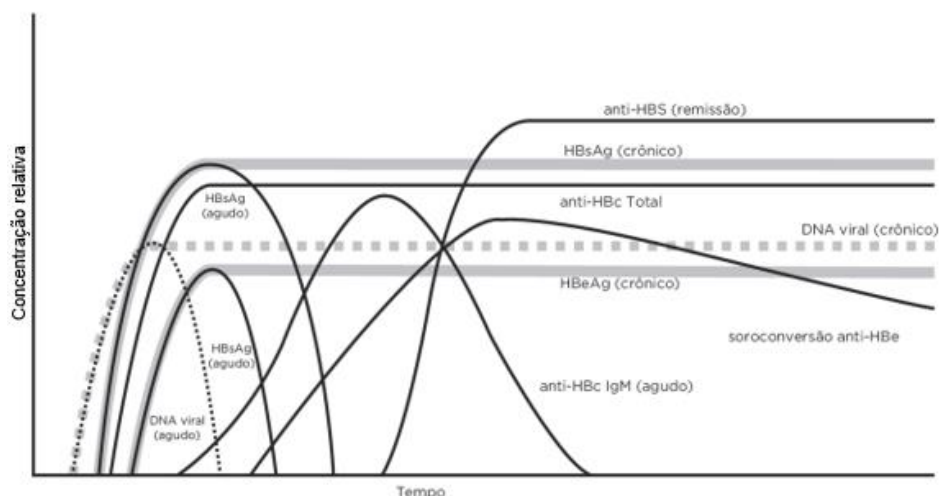


Figura 3. Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas.

Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, 2018³¹. DCCI/SVS/MS.

7. VACINAÇÃO E OUTRAS FORMAS DE PREVENÇÃO CONTRA A HEPATITE B

A vacinação é a principal medida de prevenção contra a hepatite B, sendo universal e gratuita no SUS. Outros cuidados importantes para a prevenção da infecção pelo HBV incluem o uso de preservativo em todas as relações sexuais e o não compartilhamento objetos de uso pessoal, tais como: lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, material de manicure e pedicure, equipamentos para uso de drogas, confecção de tatuagem e colocação de piercings.

A vacinação contra a Hepatite B é a medida mais importante e eficaz para prevenção e controle da doença. É um imunobiológico seguro e altamente eficaz pois, após a administração do esquema completo da vacina, resulta na produção em altos títulos de anticorpos anti-HBs, principalmente se aplicada na infância³².

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 vulnerabilidades³³. 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 são um grande desafio.

Atualmente, o MS, por meio do Programa Nacional de Imunizações - PNI, oferta a proteção contra a doença através da vacina Hepatite B recombinante, que pode ser aplicada em qualquer faixa etária e a penta (difteria, tétano, pertussis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* B), indicada apenas para o público infantil. Além disso, em situações especiais é ofertada a imunoglobulina humana anti-hepatite B.

Para saber mais sobre as vacinas utilizadas no Brasil acesse o [Calendário Nacional de Vacinação](#) e o [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).

Além disso, a testagem das mulheres grávidas ou com intenção de engravidar também é fundamental para prevenir a transmissão vertical (da mãe para o bebê). Ainda, a profilaxia para a criança após o nascimento reduz drasticamente o risco de transmissão vertical.

Alguns cuidados adicionais também devem ser observados nos casos em que se sabe que o indivíduo tem infecção ativa pelo HBV, para minimizar as chances de transmissão para outras pessoas. Deve-se considerar os seguintes cuidados para evitar a transmissão de pessoas com infecção para outras pessoas:

- i) testar e vacinar os contatos sexuais, domiciliares e parentes de primeiro grau de pessoas com hepatite B;
- ii) utilizar camisinha nas relações sexuais se os(as) parceiros(as) não forem imunes;
- iii) não compartilhar instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal ou outros itens que possam conter sangue;
- iv) cobrir feridas e cortes vacina abertos na pele;
- v) limpar respingos de sangue com solução clorada;
- vi) 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 com vacina hepatite B monovalente e as três restantes com a vacina pentavalente. Não há recomendações diferentes para prematurados.

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 após o nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas, ainda na maternidade, com o principal objetivo de evitar a transmissão vertical da doença³⁴, embora possa ser administrada **até 30 dias** de vida da criança. Esse esquema vacinal também inclui a administração da vacina pentavalente aos 2 (dois), 4 (quatro) e 6 (seis) 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 (seis) 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 administrada, de modo que o esquema vacina contere três aplicações da vacina pentavalente, iniciada somente aos 2 meses.

Recém-nascidos de mulheres com HBsAg reagente deve-se realizar o esquema vacinal com as quatro doses³⁵. Contudo, além da primeira dose da vacina hepatite B monovalente (recombinante) ao nascer, deve ser administrada imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB), sempre em sítio de aplicação diferente. A administração de IGHAHB deve ser feita na sala de parto ou nas primeiras 12 horas e, se não for possível, em até 24 horas após o parto, podendo ser administrada no máximo até 7 (sete) 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 IGHAHB nas situações recomendadas.

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

ATENÇÃO: Não se deve administrar a vacina hepatite B monovalente (recombinante) em crianças que não a receberam em até 1 (um) mês de vida. Em crianças com 7 (sete) anos incompletos (até seis anos, 11 meses e 29 dias), sem comprovação ou com esquema vacinal incompleto, deve-se iniciar ou completar esquema com a vacina pentavalente, com intervalo de 60 dias entre as doses. Já em crianças a partir dos 7 (sete) anos de idade, não está indicado o início do esquema vacinal com a vacina pentavalente.

7.1.2. Pessoas a partir de 7 (sete) anos de idade

Em pessoas a partir dos 7 (sete) anos de idade, sem comprovação vacinal, deve-se administrar 3 (três) doses da vacina hepatite B (recombinante) com intervalo de 30 dias, entre a primeira e a segunda dose e de 6 (seis) meses, entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6 meses).

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

No caso de gestantes, se não for possível completar o esquema durante a gestação, este deverá ser concluído após o parto.

7.1.3. Intervalos mínimos e conduta frente ao atraso de doses

Caso ocorra a interrupção do esquema após a primeira dose, a segunda dose deverá ser administrada assim que possível. O intervalo mínimo entre a primeira e a segunda dose deve ser de no mínimo 4 semanas.

Já a terceira dose deve ser programada para 6 meses após a primeira, e, caso esteja atrasada, deverá ser administrada pelo menos 8 semanas após a segunda dose e pelo menos 16 semanas após a primeira dose para que o esquema seja considerado válido.

7.1.4. Pessoas vivendo com HIV/Aids

Pessoas vivendo com HIV/Aids, sem alterações imunológicas e sem sinais ou sintomas clínicos indicativos de imunodeficiência devem receber a imunização contra 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-vacinais³⁶.

O esquema vacinal contra a hepatite B para lactentes expostos ou vivendo com HIV 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 a 60 dias após o término do esquema. Se o nível de anti HBs for menor ou igual a 10 UI/mL,

deve-se repetir o esquema de quatro doses com vacina hepatite B monovalente utilizando o dobro do volume indicado para a respectiva idade³⁴.

Para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV não vacinadas com o esquema que se inicia ao nascer, deve-se usar o mesmo esquema indicado para PVHA adultos: quatro doses de vacina hepatite B monovalente com o dobro do volume indicado para a respectiva idade, com intervalos de 0, 1, 2 e de 6 a 12 meses.

7.1.5. Transplantados de órgãos sólidos, imunossuprimidos e outras populações

Além das PVHA, alguns grupos populacionais, **incluindo a população pediátrica com essas condições**, devem receber **4 doses da vacina com o dobro do volume recomendado para respectiva idade**^{32,34}, sendo:

- Nefropatas crônicos pré-dialíticos ou em diálise;
- Transplantados de órgãos sólidos;
- Pacientes com neoplasias ou que necessitem de quimioterapia, radioterapia, corticoterapia;
- Pessoas com outras imunodeficiências; e
- Cirróticos.

Além disso, considerando situações que podem acontecer a qualquer momento, como o transplante de órgãos sólidos, ou diante da necessidade de iniciar terapia imunossupressora, pode-se considerar o esquema de 4 doses aos 0, 1, 2 e 6 meses.

Observação: Não há uma definição bem estabelecida quanto ao tempo para se iniciar o esquema de revacinação pós-transplante. Contudo, em virtude da imunossupressão, sugere-se que seja considerado o prazo de 6 (seis) meses após o transplante realizado, tanto para adultos quanto para crianças e adolescentes.

Para informações adicionais referente a pessoas com essa e outras condições clínicas especiais recomenda-se consultar o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE)³⁴.

Para informações adicionais sobre a vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação, consultar o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação³⁷.

7.2. Testagem para avaliar 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 ([ver Quadro 1](#)). 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 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 (igual ou maior a 10 mUI/mL), após dez anos do esquema³⁵. Entretanto, isso não se traduz em suscetibilidade à doença. Há estudos que demonstram que indivíduos imunocompetentes mantêm imunidade e são capazes de estabelecer resposta imune protetora (definida como resposta anamnésica), mesmo após a queda do título de anti-HBs e após décadas da primeira série de vacinas³⁴.

Portanto, deve-se priorizar a realização de anti-HBs entre 1 e 2 meses após o término do esquema de vacinação completo, para aqueles que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV ou risco de perda da resposta de memória imunológica, tais como³⁸:

- a) Crianças nascidas de mães com HBsAg reagente ou com o resultado do HBsAg ainda não conhecido. Nestes casos, a criança deve ser submetida aos testes sorológicos anti-HBs e HBsAg;
- b) Trabalhadores da saúde e trabalhadores da segurança pública sob risco de exposição a sangue ou fluidos corpóreos;
- c) Pacientes com doença renal crônica em diálise;
- d) Pessoas vivendo com HIV/aids;
- e) Pessoas imunossuprimidas (como receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas ou pessoas recebendo quimioterapia);
- f) Pessoas em lista de transplante de órgãos sólidos;
- g) Parcerias sexuais de pessoas com HBsAg reagente.

O profissional de saúde pode considerar outras situações com risco acrescido de exposição do HBV para avaliação da necessidade de anti-HBs, como contactantes domiciliares da pessoa vivendo com hepatite B devido ao risco de compartilhamentos de objetos perfurocortantes (lâminas de barbear/depilar, etc.), trabalhadores do sexo, gays e HSH, dentre outros.

Nos grupos com indicação de testagem para anti-HBs, com exceção de crianças candidatas ou submetidas a transplante com enxerto anti-HBc positivo, são considerados imunes aqueles com título de anti-HBs igual ou maior que 10 mUI/mL após esquema vacinal completo.

Para as crianças em lista ou submetidas a transplante, quando o enxerto for anti-HBc positivo, recomenda-se títulos de anti-HBs igual ou maior que 1000 mUI/mL no pré transplante e maior ou igual a 200 mUI/mL no pós transplante, diminuindo assim as possibilidades de reativação viral³⁹. Para as demais situações de transplantes pediátricos, recomenda-se a manutenção da titulação de anti-HBs maior ou igual a 10 UI/mL, podendo-se considerar a realização da dose de reforço (*booster*) quando os títulos estiverem menores que 50 UI/mL.

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

Indivíduos que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV e que apresentarem anti-HBs não reagente (menor que 10 UI/mL), coletado no tempo adequado (1 a 2 meses ou até 6 meses desde a última dose), devem ser revacinados com esquema completo. Para indivíduos imunocompetentes, recomenda-se, no máximo, dois esquemas vacinais completos³⁵.

Indivíduos **imunocompetentes** que apresentam risco muito elevado de exposição ao HBV e que não apresentarem resposta imune após 2 esquemas completos para hepatite B devem ser testados para HBsAg (pelo menos 4 semanas após a última dose) e anti-HBc (para exclusão de infecção prévia ou oculta pelo HBV). Caso ambos os testes sejam não reagentes, essas pessoas são consideradas como **não respondedores à vacinação e suscetíveis à infecção pelo HBV**, devendo receber orientações sobre outras formas de prevenção da infecção.

Além disso, aconselha-se testagem periódica anual com realização do teste rápido ou laboratorial de HBsAg, caso os indivíduos mantenham o(s) fator(es) para maior vulnerabilidade. Na ocorrência de algum episódio de exposição de risco ao HBV, essas pessoas possuem indicação de uso de IGHAHB⁴⁰.

Em caso de realização de anti-HBs fora do período preconizado (após 6 meses da última dose da vacina) com resultado menor que 10 mUI/mL, deve-se administrar uma dose de reforço (*booster*), seguida da repetição do exame após 1 a 2 meses. Se o anti-HBs persistir não reagente, deve-se continuar a administração até completar um segundo esquema vacinal, naqueles que haviam recebido apenas um esquema vacinal completo previamente. Nestes casos, o anti-HBs deve ser repetido entre 1 a 2 meses (até 6 meses) após o segundo esquema ser finalizado.

Pessoas **imunossuprimidas**, não infectadas pelo HBV, que responderam inicialmente ao esquema vacinal para Hepatite B (título de anti-HBs acima de 10) possuem indicação de **testagem seriada para soroproteção vacinal com anti-HBs com intervalo mínimo anual**. Pacientes dialíticos devem ser testados anualmente devido ao declínio acelerado da imunidade vacinal e ao alto risco de exposição continuada nessa população. Essa recomendação se dá uma vez que não é possível assegurar a resposta anamnética. A critério médico, o intervalo da testagem seriada poderá ser maior nos demais grupos de pessoas imunossuprimidas, como PVHA (com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 células/mm³), transplantados de órgãos sólidos, pessoas em uso de terapia imunossupressora ou quimioterapia e pessoas com neoplasias. Durante o seguimento, deve ser realizado *booster* vacinal se o título de anti-HBs for menor que 10. As evidências atuais não apontam o número máximo de doses de reforço, caso sejam necessárias, que este grupo deve receber⁴¹.

Ainda, pessoas imunossuprimidas, não infectadas pelo HBV e que não responderam inicialmente ao esquema vacinal para Hepatite B devem ser revacinadas com esquema de 4 aplicações e o dobro da dose recomendada para idade, repetindo-se o exame entre 1 a 2 meses após a última dose. Caso não apresentem resposta vacinal após 2 esquemas, essas pessoas são consideradas 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 indicada⁴¹.

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.

A hepatite B é uma infecção de transmissão parenteral, sexual e vertical. Os líquidos orgânicos, como sangue, sêmen, secreção vaginal e exsudato de feridas, podem conter o vírus e representam importantes fontes de infecção. Assim, a transmissão desse vírus pode ocorrer por solução de continuidade (pele e mucosas), via parenteral (compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas de barbear e depilar, tatuagens, piercings, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos que não atendam às normas de biossegurança, entre outros) e relação sexual desprotegida, sendo esta última o principal mecanismo de transmissão dessa infecção no Brasil.

As ações de PEP para hepatite B requerem no uso adequado e oportuno da testagem para HBsAg (preferencialmente por teste rápido), vacinação contra hepatite B em indivíduos suscetíveis, administração de IGHAHB, quando necessário, e seguimento com realização dos testes HBsAg e anti-HBs, para avaliar existência de infecção ou a resposta imunológica por vacina.

No atendimento inicial de pessoa após exposição de risco para infecção pelo HBV caracterizada por exposição percutânea, mucosa ou sexual (incluindo situações de violência) de 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 possui HbsAg (TR ou imunoensaio laboratorial) não reagente e que não possui registro de esquema vacinal completo com 3 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 e/ou o resultado de anti-HBs igual ou maior que 10 UI/mL no momento do primeiro atendimento são consideradas imunes à infecção pelo HBV.

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

- i) perinatal: recém-nascidos de mães HBsAg reagente (será abordado no módulo 3);
- ii) acidentes perfurocortantes (incluindo mordeduras e exposição ocupacional a materiais biológicos);
- iii) contato sexual consentido e sem uso de preservativo com pessoas HBsAg reagente ou com status sorológico desconhecido, mas com alto risco para infecção pelo HBV (por exemplo, uso de drogas) e;
- iv) violência sexual.

A IGHAHB deve ser administrada, preferencialmente, dentro de 24 horas após a exposição, em grupos musculares diferentes daquele onde foi aplicada a vacina, não devendo exceder o intervalo máximo de 7 dias para exposições por mucosas (incluindo perinatal) ou percutâneas; e 14 dias, para as sexuais. A indisponibilidade de acesso oportuno a IGHAHB não deve ser impeditiva para a aplicação da vacina hepatite B em indivíduos suscetíveis.

Para exposições a perfurocortantes, geralmente em acidentes ocupacionais envolvendo profissionais que já fizeram duas séries de três doses da vacina, mas não tiveram resposta vacinal, ou apresentam alergia grave à 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 1 a 2 meses após a última dose da vacina (podendo ser feito em até 6 meses). Caso o paciente tenha utilizado IGHAHB, a dosagem de anti-HBs deve ser realizada pelo menos 6 meses após a última dose de IGHAHB.

Pacientes que apresentem resultados HbsAg reagentes devem ser conduzidos conforme orientações deste PCDT de Hepatite B e Coinfecções.

Os gestores locais devem estabelecer fluxos nos serviços de saúde para garantir o acesso à testagem, vacinação e IGHAHB em tempo oportuno para a 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 uso adequado da IGHAHB estão disponíveis no PCDT para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais⁴⁰ e no Manual para os Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais³⁴.

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

A avaliação inicial de indivíduos com infecção pelo HBV deve incluir história clínica detalhada e exame físico com atenção especial a sinais de doença hepática avançada. Orienta-se a investigação de fatores de vulnerabilidade para infecção pelo HBV, tentar identificar a possível via de transmissão e a duração da infecção. Além disso, recomenda-se verificar o histórico de uso de álcool e outras drogas, a presença de comorbidades, como diabetes, síndrome metabólica, esteatose hepática, história familiar de câncer hepático e outros fatores que possam influenciar na evolução da doença hepática.

Alinhado ao objetivo da eliminação das hepatites virais, o Ministério da Saúde tem incentivado a atuação multiprofissional para a qualificação do cuidado às pessoas acometidas com essas infecções, buscando estratégias que otimizem o itinerário terapêutico e garanta o acesso célere ao tratamento. Nesse sentido, em 2020 foi publicada a Nota Técnica nº 369⁴², uma parceria entre Cofen e Ministério da Saúde orienta e incentiva a solicitação de exames complementares e confirmatórios pelos enfermeiros (as), além de outras ações. Além dos enfermeiros, outros profissionais habilitados podem realizar oportunamente essas solicitações, ao exemplo de odontólogos. Tais medidas buscam otimizar o número de consultas médicas tanto na APS quanto na atenção especializada, uma vez que, idealmente, a avaliação da necessidade de tratamento ou da profilaxia para hepatite B depende da disponibilidade dos exames necessários na primeira consulta médica.

Em relação ao seguimento inicial das pessoas com HBV, deve-se investigar coinfecções pelo HIV, HCV e sífilis, preferencialmente com o uso de testes rápidos. Além disso, a testagem para anti-HAV (total ou IgG) deve ser realizada e, em caso de resultado não reagente ou na indisponibilidade do teste, o paciente deve ser vacinado para hepatite A. A pesquisa para HDV,

com dosagem de anti-HDV, é recomendada para indivíduos ou filhos de pessoas provenientes ou com algum vínculo epidemiológico com estados da Região Amazônica ou em situações em que se investiga exacerbação da doença hepática com HBV-DNA suprimido (menor que 2.000 UI/mL), sem outra causa identificada.

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

Para a avaliação da atividade e da gravidade da doença hepática, utilizam-se parâmetros bioquímicos hepáticos (ALT, AST, GGT, bilirrubinas totais e frações, albumina e proteínas totais séricas, TP/INR), além de hemograma e creatinina. A ultrassonografia abdominal é recomendada para todos os pacientes após a confirmação diagnóstica.

Para a melhor avaliação do estadiamento da hepatopatia, pode-se optar pelo uso de um método de elastografia hepática, especialmente naqueles que não se preenchem critérios de tratamento sem sua utilização. Além disso, para priorização de testes de estadiamento hepático (elastografia ou biópsia hepática), em indivíduos com idade acima de 30 anos, um valor de FIB-4 menor ou igual a 0,70 possui boa acurácia para excluir cirrose. Portanto, pessoas com valores abaixo de 0,70 nesse escore possuem menor urgência de estadiamento⁴³.

Para o cálculo do FIB4, utiliza-se a seguinte formulação:

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

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.

Recomenda-se, preferencialmente, a abstinência ao consumo de álcool e, em caso de impossibilidade, redução de seu consumo ao máximo. Manter um peso corporal adequado e o tratamento de complicações metabólicas, como diabetes e dislipidemia, são recomendados para prevenir o desenvolvimento de síndrome metabólica e esteato-hepatite 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 serem isoladas das demais pelo seu status em relação ao HBV. O HBV 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 e HBsAg e antiHBc devem ser não reagentes para a doação. A doação de tecidos ou órgãos pode ocorrer se respeitados os critérios para doação expandida⁴⁴. Por fim, a presença de infecção ativa ou pregressa pelo HBV não contraindica a amamentação, independente da realização de medidas preventivas para o recém-nascido, desde que não haja fissuras na mama nem coinfeção por HIV.

8.1. Recomendações para profissionais de saúde com infecção pelo HBV

A transmissão do HBV por 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% por estudos prospectivos e entre 0,24% e 0,024%, para cirurgias HBeAg reagentes, em estudos de modelagem^{45,46}. Portanto, pessoas vivendo com infecção pelo HBV não devem ser impedidas de estudar ou trabalhar em qualquer área da saúde.

Alguns procedimentos apresentam maior risco de transmissão do HBV do profissional de saúde para o paciente porque são realizados em áreas de difícil acesso, com risco significativo de ferimento perfurocortante ao profissional de saúde. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano 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 amplas⁴⁷. Assim, nenhum desses procedimentos é comumente realizado ou assistido por estudantes de medicina ou odontologia.

Devido à ocorrência de flutuações nos níveis de carga viral em pessoas sem tratamento antiviral, variabilidade nos resultados de testes comerciais e pelo fato de não haver relato de caso de transmissão por profissionais de saúde com HBV-DNA abaixo de 200 UI/mL¹⁴, recomenda-se que cirurgiões, ortopedistas, ginecologistas e dentistas vivendo com HBV e que pratiquem algum dos procedimentos de maior risco de transmissão do HBV citado, sejam tratados com um análogo nucleos(t)ídeo (AN) com objetivo de atingir a indetectabilidade do HBV-DNA ou, ao menos, níveis abaixo de 200 UI/mL, mesmo que não preencham os critérios tradicionais de tratamento. Para escolha do AN, [ver 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, precisam 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 HIV

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 das pessoas vivendo com esse agravo. Esses objetivos podem ser alcançados pela prevenção da progressão da doença e, consequentemente, redução do risco de evolução para cirrose, insuficiência hepática, CHC) e mortalidade associada ao HBV⁴⁸.

Outros objetivos

Outros objetivos da terapia antiviral são a prevenção da transmissão vertical, prevenção da transmissão ocupacional, prevenção da reativação do HBV em pessoas submetidas à terapia imunossupressora ou ao tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta (DAA) e a prevenção e tratamento de manifestações extra-hepáticas associadas à infecção pelo HBV. Além disso, pacientes infectados candidatos ao transplante hepático utilizam AN, com ou sem IGHAHB, para prevenir a reinfecção do enxerto e recidiva da doença.

Para pacientes que já apresentam fibrose avançada ou cirrose, o tratamento visa a estabilização e/ou regressão da fibrose hepática. Para pacientes 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 após 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, seguido da melhora da qualidade de vida pela abreviação dos sintomas¹⁴.

9.2. Critérios para indicação de tratamento

O risco de o paciente desenvolver desfechos negativos - como cirrose, CHC e morte - associados ao HBV está diretamente relacionado com os níveis elevados de HBV-DNA (≥ 2.000 UI/mL) e com sua persistência⁴⁹⁻⁵². Dessa forma, **a carga viral é o principal parâmetro para indicação de tratamento.**

Não há consenso geral sobre o LSN em pacientes com hepatites ou sobre o ponto de corte de ALT/TGP 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 complicações⁵²⁻⁵⁹ e para facilitar a tomada de decisão, este Protocolo preconiza que resultados de 35 U/L, para homens, e 25 U/L, para mulheres, sejam recomendados como Limite Superior de Normalidade (LSN).

Portanto, o tratamento da hepatite B está indicado para indivíduos que apresentarem níveis de ALT superiores a 1,5x ao limite da normalidade, ou seja, ≥ 37 U/L para mulheres e ≥ 52 U/L para homens⁶⁰⁻⁶³. Ressalta-se que, em razão da natureza dinâmica da infecção crônica pelo HBV, para início do tratamento, o paciente deve apresentar valores alterados de ALT/TGP em, pelo menos, 2 dosagens consecutivas com intervalo mínimo de 3 meses entre elas.

Pacientes com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL, independentemente do status do HBeAg **E** níveis de ALT elevados (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres) em duas medidas consecutivas, com intervalo mínimo de 3 meses elas, **devem** ser tratados

Recomenda-se que pacientes com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e níveis persistentemente normais de ALT/TGP sejam avaliados em relação ao grau de fibrose hepática, preferencialmente, por métodos não-invasivos, a exemplo da elastografia hepática. Para a realização de elastografia hepática, é necessário que o paciente apresente níveis de transaminases < 5 vezes o LSN. A

preparação para o exame de elastografia exige jejum de pelo menos 2 horas e repouso mínimo de 10 minutos.

O Quadro 4 apresenta valores de corte para diferentes métodos de elastografia hepática: elastografia hepática transitória (EHT), elastografia por irradiação de força de impulso acústico (pSWE/ARFI) e elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento (2D-SWE). Pontos de corte de outros métodos de elastografia ou sorológicos podem ser utilizados para estadiamento hepático, desde que validados para hepatite B crônica⁶⁴.

Quadro 4: Pontos de corte* para elastografia hepática transitória (EHT), pSWE/ARFI e 2D-SWE em pacientes com hepatite B crônica.

EHT	pSWE/ARFI	2D-SWE	Interpretação	Conduta
<6 kPa	<1,34 m/seg	<7,1 kPa	Sem fibrose significativa	Manter seguimento clínico.
6 - 9 kPa(a)	1,34 - 1,79 m/seg	7,1 - 10 kPa	Zona cinzenta	Avaliar critérios clínicos e, em caso de dúvida, deve-se realizar biópsia hepática para indicação de tratamento.
>9 kPa(a)	≥1,8 m/seg	≥10,1 kPa	Fibrose avançada ou cirrose	Tratar para hepatite B e rastrear para varizes esofágicas e CHC

Adaptado de Bhateja et al, 2014.⁶⁵

*Os valores de pontos de corte são independentes do perfil do HBeAg e dos níveis de carga viral.

^(a) Para pacientes com ALT elevada, mas <5 vezes o LSN (limite superior da normalidade), considerar valores para zona cinzenta e fibrose avançada/cirrose entre 6 - 12 kPa e >12 kPa, respectivamente. Não se recomenda o uso de elastografia em pacientes com elevações de ALT ≥5 vezes o LSN, colestase extra-hepática, congestão hepática (por exemplo, devido à insuficiência cardíaca direita), hepatite aguda ou doenças infiltrativas do fígado.

EHT: elastografia hepática transitória; pSWE/ARFI: elastografia por irradiação de força de impulso acústico; 2D-SWE: elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento.

Em pacientes com estadiamento de fibrose hepática na zona cinzenta (ou limítrofe), obtidos por métodos não invasivos, a indicação de tratamento pode considerar a presença de pelo menos um dos critérios clínicos associados a um pior prognóstico da hepatite B crônica a seguir²⁷:

- Sexo masculino;
- Idade acima de 40 anos para pacientes HBeAg não reagente;
- História familiar de cirrose por HBV ou de causa desconhecida;
- Presença de outras causas de hepatopatia (ingesta abusiva de bebidas alcoólicas¹, diabetes melito, síndrome metabólica, esteatose hepática, coinfeção pelo HCV).

¹ Ingesta abusiva de bebidas alcoólicas ou etilismo pesado é definida, geralmente, como consumo de ≥15 doses/semana e ≥8 doses/semana de álcool para homens e mulheres, respectivamente. Uma dose corresponde a 14 gramas de álcool puro e equivale, por exemplo, a 280 mL de cerveja com teor alcoólico de 5%; 115 mL de vinho com 12% de álcool; 35 mL de destilados (cachaça, gim, vodka, rum, uísque) a 40%.

A **biópsia hepática** fica reservada para situações em que, mesmo após avaliação por métodos de estadiamento hepático não invasivos e critérios clínicos, ainda restarem dúvidas sobre a indicação de tratamento ou, ainda, quando há suspeita de etiologias concomitantes à hepatopatia pelo HBV que necessitam de biópsia para diagnóstico ou melhor avaliação²⁷.

Os achados a seguir são sugestivos de indicação de tratamento sendo a presença de uma ou mais características clínicas, radiológicas (USG ou elastografia por RNM)⁶⁵ ou endoscópicas compatíveis com doença hepática avançada, tais como: **a)** presença de circulação colateral, **b)** fígado com bordas rombas e/ou irregulares (micro e/ou macronodularidades), **c)** esplenomegalia (maior diâmetro acima de 12 cm), **d)** aumento do calibre da veia porta (diâmetro acima de 1,2 cm), **e)** redução da velocidade do fluxo portal (menor que 14-16 cm/seg), **f)** ascite, **g)** varizes esofágicas.

A presença de alterações na biópsia hepática que indiquem fibrose significativa ($\geq F2$) e/ou atividade ($\geq A2$), pela classificação METAVIR, são **indicativas de tratamento**.

9.3. Outros critérios para indicação de tratamento/profilaxia com antiviral

Outros critérios para indicação de tratamento ou profilaxia com antiviral são:

- Presença de HBeAg reagente em indivíduos com idade acima de 30 anos, independentemente dos níveis de ALT e gravidade da lesão histológica hepática;
- História familiar de CHC;
- [Coinfecção HBV/HIV](#), HBV/HCV ou [HBV/HDV](#);
- Manifestações extra-hepáticas, como artrite, vasculite, nefropatia, poliarterite nodosa, neuropatia periférica;
- [Hepatite B aguda grave](#), definida por:
 - a) Presença de tempo de ativação de protrombina (TAP), demonstrada pela razão Normalizada Internacional (INR) maior que 1,5; OU
 - b) Sintomas e icterícia (bilirrubina total (BT) maior que 3 mg/dL **ou** bilirrubina direta (BD) maior que 1,5 mg/dL) por mais de 4 semanas; OU
 - c) Encefalopatia; OU
 - d) Ascite.
- Biópsia hepática $\geq A2$ e/ou $F2$, pela classificação METAVIR;

- Elastografia hepática, de acordo com o método, com resultados: EHT >9 kPa (para níveis normais de ALT) ou >12 kPa (se ALT entre 1 e 5x LSN), ou pSWE/ARFI ≥1,8 m/seg, ou 2D-SWE >10 kPa;
- Prevenção da transmissão por [profissionais de saúde que realizam procedimentos com alto risco de exposição](#);
- Prevenção da [transmissão vertical em gestantes com carga viral elevada](#);
- Indicação de terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral para pacientes submetidos a transplantes e/ou TIS/QT;
- Paciente pediátrico com indicação de tratamento.

10. FÁRMACOS

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

11. CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DOS MEDICAMENTOS E ORIENTAÇÕES DE USO EM ADULTOS

Atualmente, existem duas opções para o tratamento da hepatite B no SUS: AN e alfapeginterferona. A vantagem na utilização de um AN de alta potência e barreira genética (TDF, ETV ou TAF) é a elevada eficácia antiviral a longo-prazo associada a melhores perfis de segurança e tolerabilidade, com risco mínimo para o desenvolvimento de resistência antiviral⁶⁶. Os AN apresentam grande eficácia em relação às respostas: virológica (supressão viral), bioquímica (normalização de ALT), sorológica (perda de HBeAg e soroconversão para anti-HBe, para aqueles inicialmente HBeAg reagentes) e histológica.

Entretanto, o desfecho ideal (perda do HBsAg) é alcançado apenas numa minoria dos indivíduos - 13% e 1% após 8 anos de tratamento em pacientes inicialmente HBeAg reagente e não reagente, respectivamente⁶⁷. 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 o agravo, 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 na maioria dos indivíduos que vivem com o HBV, constituindo a única opção terapêutica para algumas condições clínicas como: cirrose descompensada, transplante, manifestações extra-hepáticas, hepatite B aguda grave, prevenção da reativação do HBV e da transmissão por indivíduos com viremias elevadas e que não preenchem os critérios habituais para início de tratamento ^{27,68}.

11.1. Análogos nucleos(t)ídeos (AN)

O **fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)** constitui o **tratamento preferencial** para hepatite B, devido à sua maior potência antiviral e barreira genética, bem como a segurança estabelecida a longo prazo, inclusive durante a gestação. A dose padrão é de 300 mg (1 comprimido) ao dia, que pode ser ingerido com ou sem alimentos. Os riscos de nefrotoxicidade e de hipofosfatemia com uso prolongado do TDF são baixos (2,2% e 1,7%, respectivamente)⁶⁷. Até o momento, não há casos confirmados de resistência antiviral do HBV ao tenofovir⁶⁹. Os pacientes com depuração de creatinina menor que 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 clearance (depuração) de creatinina.

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 (1 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 dose de 0,5mg para os casos compensados e 1 mg para cirrose descompensada, caso o clearance de creatinina ≥ 50 mL/min.

O entecavir é um análogo da guanosina e seu uso está contraindicado durante a gestação (categoria C) ou amamentação⁷⁰. Em pacientes com disfunção renal e depuração de creatinina < 50 mL/min, deve-se realizar ajuste de dose.

Ainda, como a resistência à lamivudina pode comprometer a eficácia do tratamento com entecavir⁷¹, não se recomenda a utilização de ETV em indivíduos com exposição prévia à lamivudina.

O entecavir é uma alternativa para pacientes com contraindicação a TDF e TAF em indivíduos coinfectados HIV/HBV que estejam em supressão mantida (≥ 6 meses) do HIV⁷². Entretanto, devido ao uso prévio, praticamente universal, de lamivudina em PVHA, o uso de ETV deve ser evitado em caso de coinfeção HBV/HIV.

O **tenofovir alafenamida (TAF)** é um pró-fármaco do tenofovir (análogo da adenosina). A dose diária recomendada é de 25 mg (1 comprimido), administrada juntamente com alimentos. Representa uma segunda possibilidade de tratamento **alternativo** para hepatite B, reservado para situações específicas quando o uso de TDF ou ETV não for possível. O TAF não possui dados de segurança e **NÃO** está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação, em cirróticos descompensados (Child B ou C), em pacientes com clearance de creatinina abaixo de 15 mL/min que não estejam em hemodiálise e em menores de 18 anos⁷³. Ainda não há dados de segurança com o uso por longo período (acima de 5 anos) com o TAF.

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

Contudo, algumas evidências também sugerem que essa particularidade pode levar à perda de alguns efeitos secundários benéficos do TDF quando se usa o TAF. O uso de TDF está relacionado a diminuição dos níveis de colesterol e melhor controle de peso, principalmente nos primeiros anos⁷⁴⁻⁷⁶. Dessa forma, a posologia do TAF pode explicar em parte alguns eventos adversos relacionados ao seu uso.

Em estudos com pacientes sob tratamento para hepatite B crônica⁷⁷⁻⁷⁹, para HIV^{80,81} ou em uso de PrEP para HIV⁸² o TAF apresentou associação com aumento de peso, piora do perfil lipídico e glicêmico, fatores relacionados com evolução da hepatopatia. Entretanto, quando o uso de TAF é comparado com pessoas com hepatite B inativa, pessoas com hepatite B crônica em uso de entecavir, ou mesmo com pessoas saudáveis, o seu impacto metabólico parece ser menor, indicando que a magnitude de seus eventos adversos pode ser superestimada por desenhos de estudo que o comparam diretamente com o TDF⁸³⁻⁸⁵. Ou seja, 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, eventualmente por toda a vida, não é possível desprezar no momento os possíveis impactos negativos do TAF sobre o perfil lipídico e 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, deve-se preferir o ETV (em relação ao TAF) para pacientes com obesidade (IMC ≥ 30), com histórico ou presença dislipidemia (níveis de LDL e/ou triglicerídeos elevados) e naqueles com esteatose hepática, grau ≥ 2 ; desde que não tenham utilizado previamente lamivudina.

Os esquemas de administração dos AN estão descritos no Quadro 5.

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*) ou tipranavir^{66,73}. Por outro lado, como os inibidores da glicoproteína P podem elevar as concentrações plasmáticas do antiviral, NÃO é recomendado o uso concomitante com alguns antifúngicos sistêmicos (itraconazol, cetoconazol)⁷³.

Quadro 5: Esquemas de administração para análogos nucleos(t)ídeos em adultos para tratamento do HBV.

Medicamento	Dose diária padrão para adultos	Observação
Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	300 mg (1 cp) - 1x/dia	Único antiviral para tratamento de hepatite B que pode ser utilizado durante a gestação ou 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 .

Medicamento	Dose diária padrão para adultos	Observação
		Não está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação.
Tenofovir alafenamida (TAF)	25 mg (1 cp) - 1x/dia	Não está recomendado para uso durante a gestação ou amamentação, em cirróticos descompensados (Child B ou C), em pacientes com clearance de creatinina <15 mL/min que não estejam em hemodiálise e em menores de 18 anos.

Legenda: cp: comprimido; ^a verificar critérios do score de Child-Pugh na Tabela 5.

Os antivirais alternativos, ETV ou TAF, são reservados para situações em que o paciente apresenta contraindicações ao uso de TDF e ETV E que fez uso prévio de lamivudina, conforme o Quadro 6.

Quadro 6: Indicações de tratamento alternativo para HBV em adultos com análogos nucleos(t)ídeos.

Indicações para tratamento alternativo ao TDF	Opções ¹
Cirrose (conforme critérios Child-Pugh descritos no Quadro 17)	Child A <u>sem</u> uso prévio de lamivudina: ETV Child A <u>com</u> uso prévio a lamivudina: TAF Child B ou C: ETV
Alteração renal (pelo menos 1): <ul style="list-style-type: none"> • Clearance creatinina (ClCr) <60 mL/min • Microalbuminúria ou proteinúria persistente² • 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 atual³ 	ETV – ajustar dose para ClCr <50 mL/min OU TAF – <u>se houve uso prévio de lamivudina.</u> Não necessita de ajuste para pacientes com ClCr <50 mL/min. Não possui dados de segurança em indivíduos ClCr <15 mL/min que não estejam em diálise.
Alteração óssea (pelo menos 1): <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporose • História de fratura patológica • Uso crônico (≥3 meses) de corticosteróides ou outros medicamentos sistêmicos que piorem a densidade mineral óssea⁴ • Escore de FRAX para fraturas osteoporóticas ≥10%⁵ 	ETV OU TAF – <u>se houve uso prévio de lamivudina.</u> Contraindicado uso concomitantemente com fenobarbital ou fenitoína
<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas submetidas a transplantes e/ou terapia imunossupressora/quimioterapia (TIS/QT) 	ETV – ajustar dose para ClCr <50 mL/min OU

Indicações para tratamento alternativo ao TDF	Opções ¹
	<p>TAF – <u>se houve uso prévio de lamivudina.</u></p> <p>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.</p>

¹ ETV não está indicado para pacientes com exposição prévia de lamivudina. A dose padrão do ETV 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.

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

³ Inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, platinas, gemcitabina, 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.

⁴ Heparina não fracionada, barbitúricos, fenobarbital, fenitoína, inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol), dose supressiva de hormônio tireoidiano ($\sim 2,6$ mcg/kg/dia de T4), inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimo), micofenolato, medroxiprogesterona de depósito, agonistas GnRH (goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, histrelina), pioglitazona, rosiglitazona.

⁵ 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), independente do uso de TDF, para realizar simulação.

Pessoas que possuam clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min devem ter sua dose ajustada, conforme o Quadro 7.

Quadro 7: Correção de dose de análogos nucleos(t)ídeos para pacientes com clearance de creatinina abaixo de 50 mL/min.

Análogo	CLEARANCE DE CREATININA (ClCr)		
	30 - 49 mL/min	10 - 29 mL/min	< 10 mL/min
TDF*	300 mg a cada 48 horas	300 mg a cada 72-96 horas	300 mg a cada 7 dias**
ETV - 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**
ETV - com cirrose descompensada	0,5 mg/dia ou 1 mg a cada 48 horas	1 mg a cada 72 horas	0,5 mg a cada 72 horas ou 1mg a cada 5-7 dias**

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

** Nos dias de hemodiálise, administrar dose após a terapia de substituição renal.

Como já mencionado, via de regra, o medicamento de primeira escolha para o tratamento da hepatite B é o tenofovir desoproxila (TDF). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar algumas condições que justificam a opção por ETV ou TAF. Por esta razão os prescritores precisam estar atentos à existência dessas condições, assim como devem conhecer o histórico terapêutico dos pacientes, sobretudo das PVHA que, quase de maneira universal, foram submetidas a esquemas terapêuticos contendo a lamivudina (3TC).

A existência de condições que contraindiquem o uso de TDF sugerem o uso de ETV. A presença de contraindicação ao TDF somada a 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 ETV. Contudo, deve-se avaliar também a existência de contraindicações ao TAF que incluem: cirrose descompensada, 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.

Para os casos de pessoas com cirrose Child-B ou C, com contraindicação absoluta ou resistência ao uso de ETV, o médico assistente pode optar pelo uso de TDF, com a devida cautela, cuidado e com acompanhamento mais próximo e frequente.

Por fim, os profissionais que atuam na linha de cuidado, principalmente no acompanhamento farmacoterapêutico, devem estar atentos às interações medicamentosas e/ou com alimentos, assim como às necessidades de ajustes de dose, como é o caso das pessoas com doença renal crônica. Os profissionais devem lançar mão de estratégias que corroborem para a boa adesão à terapia, incentivando e participando as pessoas em tratamento acerca das suas responsabilidades e resultados. O fluxograma de seleção do AN a ser utilizado no tratamento ou profilaxia de indivíduos maiores de 18 anos de idade com infecção pelo HBV está descrito na Figura 4.

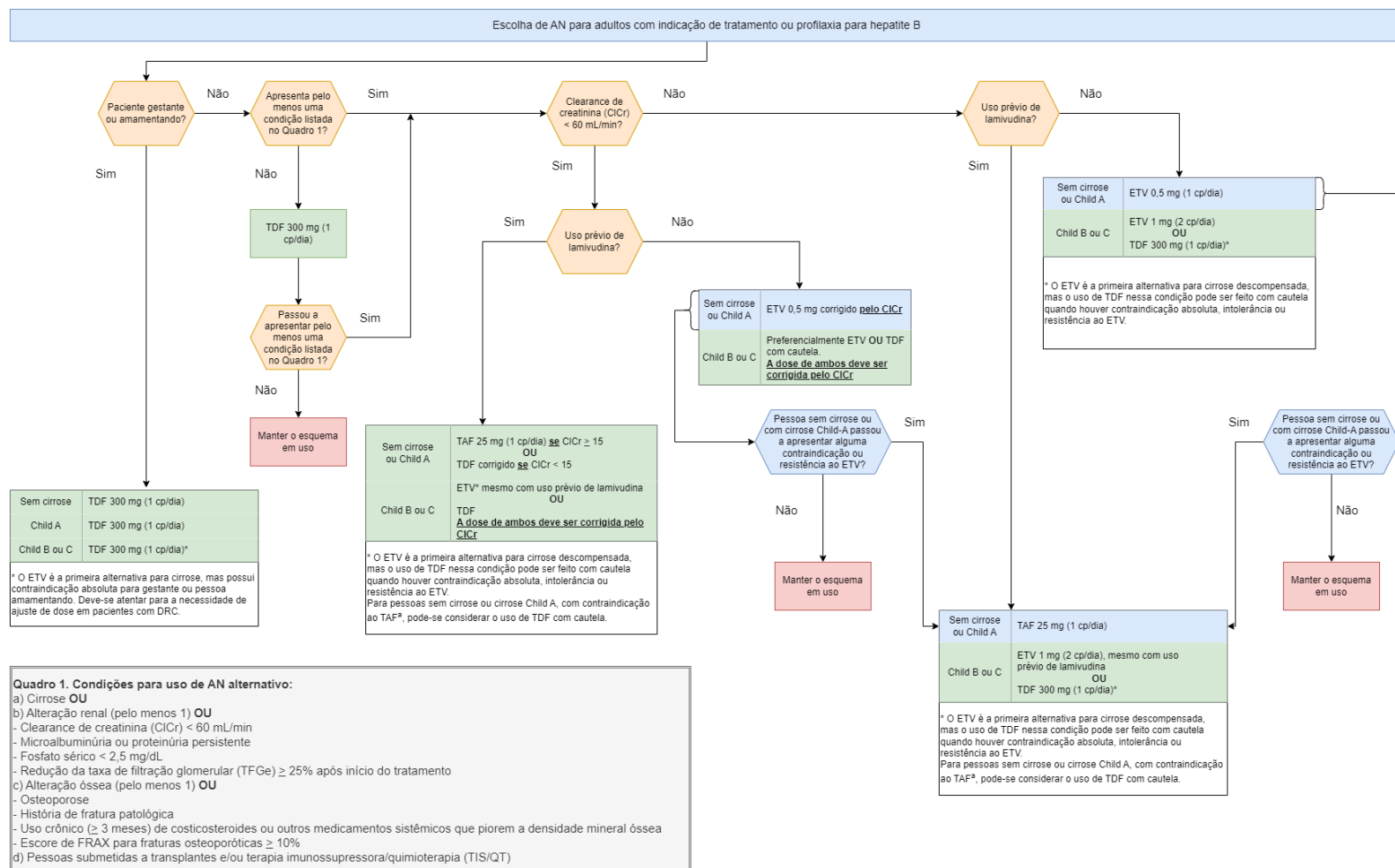


Figura 4. Fluxograma para seleção de AN para o tratamento ou profilaxia em pessoas com infecção pelo HBV, em indivíduos maiores de 18 anos de idade.
Observação: Contraindicações ao TAF incluem: cirrose descompensada, clearance de creatinina <15 mL/min em indivíduos que não dialisam; uso de carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), tipranavir, itraconazol oral ou cetoconazol oral.

Mulheres cis ou homens trans que engravidarem durante o tratamento antiviral ou que estão tentando engravidar devem substituir a terapia para TDF

11.2. Alfapeginterferona (α pegINF)

Os interferons 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, são a possibilidade de terapia com duração limitada (48 semanas) e a ausência de risco de desenvolvimento de resistência antiviral. Entretanto, a alfapeginterferona (α pegINF) apresenta um perfil de segurança desfavorável (alta toxicidade), de modo que um grande número de pacientes é inelegível ou relutante em utilizá-la, além da alta variabilidade de resposta e 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. Além disso, seu uso está associado à mielossupressão geralmente leve, com neutropenia e plaquetopenia, mas que pode resultar em infecções ou em sangramento clinicamente significativo. Durante o tratamento, pode haver exacerbação ou surgimento de sintomas/sinais clínicos de doenças auto-imunes, previamente controladas ou silentes.

As contraindicações **absolutas** ao uso de α pegINF incluem:

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

Mulheres cis ou homens trans em idade reprodutiva precisam utilizar método contraceptivo eficaz durante o uso de α pegINF e, caso engravidem, devem substituir a terapia para TDF.

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

- Hepatite B crônica HBeAg não reagente;
- Cirrose compensada com evidência de hipertensão portal;
- Outra doença auto-imune não controlada;

- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Diabetes melito com histórico de crise hiperglicêmica aguda ou com alto risco para (cetoacidose diabética ou síndrome hiperosmolar osmótica);
- 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 **relativas** ao uso do α pegINF e, em caso de coinfeção com o HDV, deve-se avaliar o risco/benefício do uso da alfapeginterferona, pois não há outras opções de tratamento antiviral para o HDV disponíveis atualmente.

A resposta à alfapeginterferona é menor em indivíduos com alta carga viral ($> 2 \times 10^7$ UI/mL) e/ou com valores baixos 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 cirrose¹⁵.

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 pelo HDV. A exacerbação de doença auto-imune e/ou comorbidade, ou a intolerância medicamentosa à alfapeginterferona durante o tratamento devem ser avaliadas em relação à gravidade, à reserva funcional do indivíduo e à necessidade de substituição do fármaco por um análogo nucleos(t)ídeo.

A Figura 5 apresenta o fluxograma de tratamento com alfapeginterferona 2a em pacientes com hepatite B sem coinfeção pelo HDV.

A α pegINF pode ser utilizada alternativamente para o tratamento de indivíduos com HBV sem coinfeção pelo HDV apenas se HBeAg for reagente e na ausência de contraindicações.

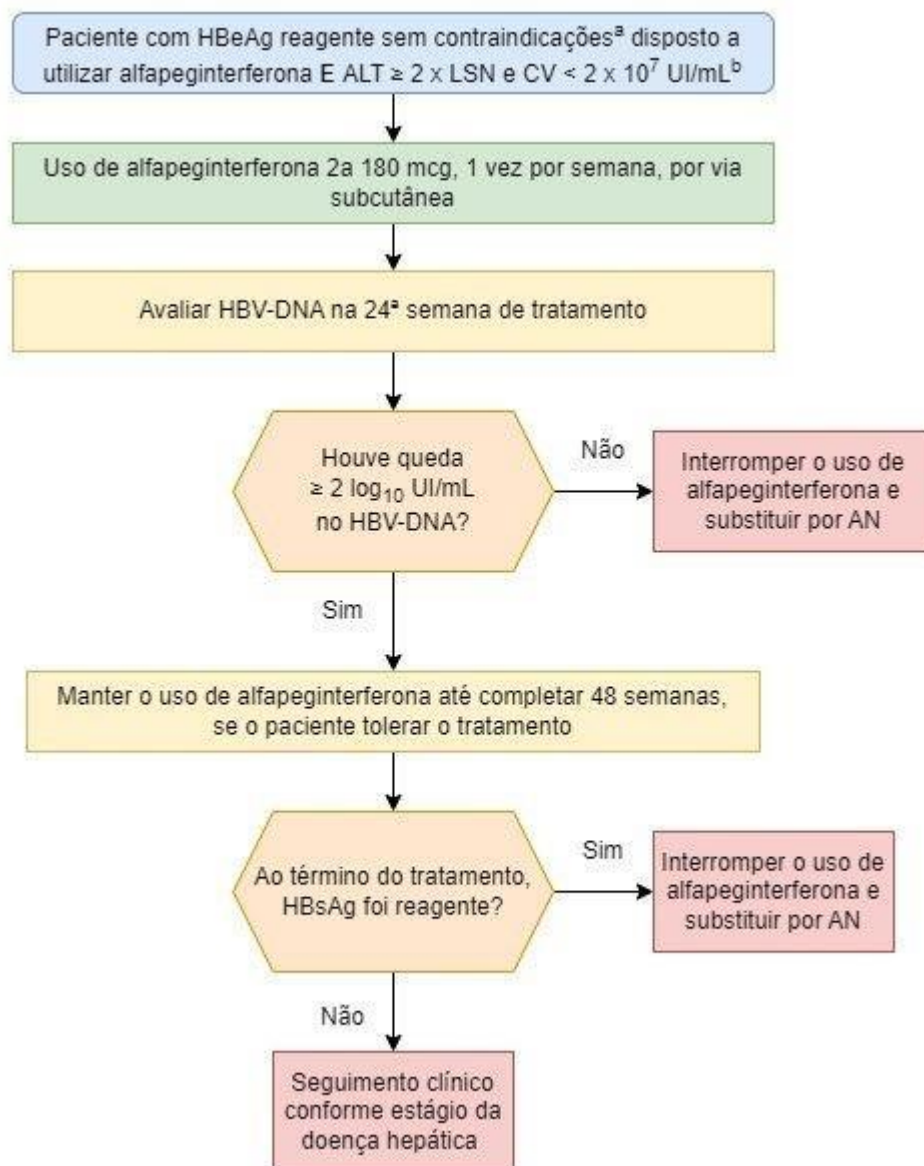


Figura 4. Algoritmo de uso de α pegINF em pacientes com infecção crônica pelo HBV, sem coinfeção pelo HDV.

^a Deve-se considerar as contraindicações absolutas e relativas à alfapeginterferona em pacientes sem coinfeção pelo HDV.

^b Para critérios de uso de α pegINF deve-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 pelo HDV serão apresentadas no item “Coinfeção HBV/HDV”.

11.3. Acesso a medicamentos

Os medicamentos ETV 0,5mg, TDF 300mg, TAF 25 mg (análogos de núcleos(t)ídeos), alfapeginterferona 2a 180 mcg, e IGHAB 1000 UI (IM) **para uso ambulatorial** incluindo, quando indicado, no pré e pós-transplante hepático, fazem parte do rol de medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e 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 Ministério da Saúde e a 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 para solicitação de medicamentos para hepatite B no SUS estão disponíveis na aba “Geral”, item “Documentos”, do link <https://siclomhepatites.aids.gov.br/>

IGHAB 500 UI e 1000 UI (intravenoso ou intramuscular) e os AN indicados (ETV 0,5 mg, TDF 300 mg, TAF 25 mg) no contexto de transplantes e ambiente hospitalar: No período da internação hospitalar (pré e pós-transplante até a alta), o fornecimento dos medicamentos preconizados é de responsabilidade do Centro Transplantador (hospital), devendo ser cobrados, em conformidade com seu código específico constante na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS e registrados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS por meio da AIH emitida. Em relação à IGHAB, em ambiente hospitalar, deve-se priorizar o uso de sua apresentação intravenosa.

IGHAB 100 UI e 1000 UI (IM) para profilaxia da transmissão vertical e indicações para profilaxia pós exposição (PEP): fazem parte do rol de medicamentos adquiridos e distribuídos por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI) aos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (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.

A atuação ativa dos profissionais farmacêuticos, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico e adesão à terapia medicamentosa, é de suma importância para o alcance dos objetivos do tratamento, evidenciando ainda mais a importância do compartilhamento do cuidado entre os profissionais de saúde envolvidos na assistência em saúde.

Para avaliação das interações medicamentosas, consulte o site <https://hep-druginteractions.org/checker#>.⁸⁶

12. SEGUIMENTO CLÍNICO DE PACIENTES SOB TRATAMENTO COM ANÁLOGOS NUCLEOS(T)ÍDEOS

12.1. Monitoramento de resposta terapêutica

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

12.1.1. Resposta virológica

O nível de replicação viral é o biomarcador com associação mais forte com progressão da doença pelo HBV e complicações a 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.

Resposta virológica primária é definida como uma queda de, pelo menos, $2 \log_{10}$ UI/mL nos níveis de HBV-DNA aos 6 meses de tratamento. Aqueles que não atingirem resposta primária devem ser questionados e aconselhados sobre a adesão ao tratamento medicamentoso. Pacientes que estiverem em uso de ETV e que apresentem adesão adequada ao tratamento devem ser avaliados, novamente, quanto à exposição prévia de lamivudina e, em caso afirmativo, devem ter o esquema terapêutico substituído por TDF ou TAF, conforme [Figura 4](#).

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

A resposta viral incompleta é definida como uma queda maior que $2 \log_{10}$ UI/mL nos níveis de HBV-DNA, embora o HBV-DNA se mantenha detectável após 1 ano ou mais de tratamento. A manutenção do tratamento em pacientes com boa adesão, porém com resposta viral incompleta, é segura, efetiva e não está associada ao desenvolvimento de resistência viral, desde que associada a níveis decrescentes de HBV-DNA. Desse modo, não é necessária a substituição do análogo.

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 2 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.

Por último, pacientes que apresentarem escape virológico, definido como a elevação dos níveis de HBV-DNA $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL comparado ao nadir ou valor de HBV-DNA ≥ 100 UI/mL naqueles com carga viral indetectável previamente, precisam ser aconselhados em relação à adesão ao tratamento medicamentoso e devem repetir o exame de carga viral para HBV em 1 mês. Se confirmado o escape viral, pacientes em uso de ETV 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, para os casos onde o análogo em uso for o TAF, deve-se investigar a coadministração de medicamentos que possam interagir e reduzir seu nível sérico (como anticonvulsivantes e rifamicinas).

12.1.2. Resposta sorológica

A perda do HBeAg e soroconversão para anti-HBe é um **desfecho relevante** para pacientes com HBeAg reagente ao início da terapia, pois representa um controle imune parcial, gerando baixa replicação viral (evolução para 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 perda do HBsAg, pelo risco de sororreversão do HBeAg (retorno para fase 2) ou desenvolvimento de hepatite B crônica HBeAg não reagente (fase 4), que pode ocorrer mesmo após tratamento por 3 anos ou mais com análogo. Portanto, a alternativa mais segura, mesmo em pacientes não cirróticos, é manter o tratamento até a perda do HBsAg.

A perda sustentada do HBsAg, independentemente da soroconversão para anti-HBs é o **desfecho ideal** do tratamento, porque representa supressão estabelecida da replicação do HBV e da expressão das proteínas virais. Também denominada “cura funcional”, permite a descontinuação segura da terapia antiviral. Após confirmação da perda do HBsAg, deve-se manter o tratamento por 1 ano, em pacientes não cirróticos. Pacientes cirróticos não devem suspender o tratamento, mesmo após a perda sustentada do HBsAg. Entretanto, mesmo após alcançada, a perda do 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 apresentaram em algum momento indicação de rastreamento para CHC devem manter o seu monitoramento, e indivíduos com indicação de terapia imunossupressora podem necessitar de profilaxia ou monitoramento pelo risco de reativação, conforme [pessoas candidatas ou submetidas à terapia imunossupressora, quimioterapia ou receptoras de órgãos sólidos](#).

A perda sustentada do HBsAg é o desfecho ideal do tratamento para Hepatite B, independentemente da soroconversão para anti-HBs.

12.1.3. Resposta bioquímica

Definida pela normalização dos níveis de ALT, 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, naqueles que mantiverem níveis de transaminases elevado após indetectabilidade da carga viral.

12.1.4. Resposta histológica

Definida pela diminuição da atividade necroinflamatória nos escores de classificação anatomopatológica, sem piora da fibrose em comparação aos parâmetros pré-tratamento.

12.1.5. Abandono de tratamento

Para fins de vigilância epidemiológica, qualquer atraso na retirada dos medicamentos poderá indicar busca ativa do paciente em vigência de tratamento para Hepatite B. Para fins de

intensificação da vigilância, o Ministério da Saúde sugere como crítico o intervalo superior a 90 dias sem uso do AN, contados a partir do 1º dia de atraso na data prevista de dispensação. Para a retomada do tratamento após o abandono, independente do período de interrupção, o mesmo deverá ser reiniciado conforme os critérios para início de tratamento preconizados neste PCDT, devendo o paciente ser sempre reavaliado clinicamente no momento do retorno.

12.1.6. Exames complementares para seguimento de pessoas em tratamento para hepatite B

Alguns exames complementares para a investigação de coinfeções em pessoas em tratamento para hepatite B, assim como exames indicados na rotina de monitoramento estão descritos no Quadro 8.

Quadro 8: Exames complementares para a investigação de coinfeções e na rotina de monitoramento em pessoas em tratamento para hepatite B

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE TRATAMENTO	OBSERVAÇÃO ^(a)
INVESTIGAÇÃO DE COINFEÇÕES			
Anti-HAV IgG ou total	Sim ^(b)	Não	Na impossibilidade de testagem para anti-HAV IgG ou total, deve-se encaminhar ao CRIE os pacientes com hepatite B crônica para vacinação contra a hepatite A (2 doses com intervalo de 6 meses), visando a imunidade e redução o risco de descompensação hepática.
TR para HIV, sífilis, HCV	Sim ^(b)	Sim	Repetição com frequência, ao menos, anual. 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 de sífilis ou hepatite C devem ser monitorados com teste não treponêmico e HCV-RNA, respectivamente.
Anti-HDV	Sim ^{*(b)}	Anual**	*Para pessoas ou filhos de indivíduos que são provenientes ou possuem vínculo epidemiológico com pessoas de estados da Região Amazônica (Amazonas, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Pará, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso).

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE TRATAMENTO	OBSERVAÇÃO ^(a)
			** 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	<p>A cada 3-6 meses no primeiro ano de tratamento</p> <p>A cada 6-12 meses após o primeiro ano de tratamento</p>	
Creatinina, Ureia			
Na (sódio) K (potássio)			
Fosfato sérico	Sim	A cada 6-12 meses se paciente estiver em uso de TDF	
Urina tipo 1 (EAS)	Sim	<p>A cada 6-12 meses se paciente estiver em uso de TDF, possuir risco aumentado para doença renal^(c) ou ClCr <60 mL/min</p> <p>A cada 12 meses para os demais casos</p>	
Proteína ou albumina e creatinina urinárias em amostra isolada	Sim	A cada 12 meses se paciente estiver em uso de TDF, possuir risco aumentado para doença renal ^(c) ou ClCr <60 mL/min	
AST/TGO ALT/TGP	Sim	<p>A cada 3-6 meses no primeiro ano de tratamento</p> <p>A cada 6-12 meses após o primeiro ano de tratamento</p>	
Bilirrubinas Total e frações	Sim	<p>A cada 6-12 meses ou em caso de descompensação clínica</p>	
Proteína Total e albumina séricas			
Glicemia de jejum			
INR/TP (tempo de protrombina)			
β-HCG	Sim*	<p>*Para mulheres cis ou homens trans em idade reprodutiva e sem uso de métodos contraceptivos de alta eficácia ou definitivos.</p> <p>Repetir a cada 6 meses ou na suspeita de gestação.</p>	

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE TRATAMENTO	OBSERVAÇÃO ^(a)
Colesterol total e frações, triglicerídios	Sim	A cada 12 meses em pacientes em tratamento	
Densitometria óssea	<p>Verificar se o paciente possui indicação de terapia alternativa (ETV ou TAF) para maior segurança óssea (ver Quadro 5).</p> <p>Recomenda-se iniciar o rastreamento para osteoporose na presença de um ou mais fatores de risco:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mulheres em pós-menopausa• Homens ≥ 50 anos;• História de fratura com baixo impacto;• Aqueles entre 40 - 50 anos de idade com alto risco de fratura ($\geq 20\%$ em 10 anos para fraturas maiores associadas à osteoporose no escore de FRAX Brasil ^(d))• Uso de corticoide oral (≥ 5 mg/d de prednisona ou equivalente por ≥ 3 meses). <p>Se T-score normal, repetir em 3-5 anos nas mulheres pós-menopausa, homens a partir de 50 anos e pacientes com uso continuado de corticosteroides orais.</p> <p>Se alto risco de fratura pela densitometria ou pelo cálculo de FRAX (com informações de densitometria prévia), repetir a cada 2 anos.</p>		

^(a) Os exames podem ser complementados com outros testes ou realizados com maior frequência em caso de 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 estiver em uso de TDF.

Alguns exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B estão descritos no Quadro 9.

Quadro 9: Exames complementares para a avaliação da resposta terapêutica em pessoas em tratamento para hepatite B.

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE TRATAMENTO	OBSERVAÇÃO
AValiação de resposta terapêutica			
HBV-DNA	Sim	<p>A cada 6 meses no primeiro ano de tratamento.</p> <p>A cada 12 meses após o primeiro ano de tratamento</p> <p><i>(Em pacientes em que há suspeita de baixa adesão ao tratamento ou tomada irregular, pode-se manter a testagem para carga viral semestralmente).</i></p>	

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE TRATAMENTO	OBSERVAÇÃO
		Solicitar também na investigação da etiologia em caso de descompensação hepática.	
HBeAg	Sim	Anual para indivíduos HBeAg reagente	Não há necessidade de solicitação de HBeAg anualmente para pacientes que iniciaram tratamento com HBeAg NÃO reagente.
HBsAg	Sim	Anual*	<p>*Apenas após indetectabilidade do HBV-DNA.</p> <p>Quando ocorrer perda do HBsAg, deve-se consolidar o tratamento por um ano e repetir o HBsAg ao término da consolidação.</p>
Anti-HBs	Não*	<p>*A solicitação 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.</p>	
MONITORAMENTO DA FIBROSE HEPÁTICA E COMPLICAÇÕES			
Elastografia Hepática	Sim*	Não**	<p>*Preferencialmente se não preencher outros critérios para indicar tratamento.</p> <p>** 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.</p>
Endoscopia Digestiva (EDA) Alta	<p>Está indicada apenas para pacientes com cirrose ^(a).</p> <p>A repetição depende da gravidade da cirrose, da presença de varizes na EDA ^(b) de rastreamento e de fatores para evolução da hepatopatia ^(c):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 		

EXAME	PRÉ-TRATAMENTO	DURANTE TRATAMENTO	OBSERVAÇÃO
	*(Para o cálculo do <i>score</i> de Child-Pugh, ver Quadro 17)		
RASTREAMENTO DE CHC [#]			
USG de abdome total	<p>O rastreamento de CHC, com USG, está indicado para os seguintes grupos e deve ser repetido a cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homens ≥ 40 anos de idade; • Mulheres ≥ 50 anos de idade; • Pacientes abaixo dessa faixa etária, de acordo com o sexo, se apresentar: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4); ○ História familiar de CHC; ○ Coinfecção HIV, HCV e/ou HDV; ○ Esteatose hepática não alcoólica ou doença hepática alcoólica; ○ Escore PAGE-B >9 ^(d). 		
Alfafetoproteína	<p>Pode ser utilizada de forma concomitante (não isoladamente) ao 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.</p>		

[#]Deve ser mantido independente da instituição de tratamento antiviral e da resposta ao tratamento.

^(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 não realizar o rastreamento com EDA⁸⁷.

^(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) Pode ser utilizado para pacientes ≥ 16 anos de idade com hepatite B crônica em tratamento com AN para predizer o risco em 5 anos de CHC, caso não preencham nenhum dos outros critérios para rastreamento de CHC, exceto se história prévia de CHC ou transplante hepático⁸⁸.

Para o cálculo do PAGE-B são utilizadas 3 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).

12.2. Monitoramento clínico durante uso de α pegINF

Devido à maior toxicidade do tratamento com alfapeginterferona, recomenda-se o monitoramento mais intensivo de alguns parâmetros laboratoriais para garantir a segurança do paciente, conforme Quadro 10.

Quadro 10: Exames de monitoramento do uso de alfapeginterferona 2a.

Monitoramento específico durante o uso de <i>α</i> pegINF		
EXAME	FREQUÊNCIA	OBSERVAÇÃO ^(a)
Hemograma completo	A cada 1-3 meses	O monitoramento clínico deve ser realizado, pelo menos, a cada 3 meses. A cada consulta deve-se avaliar possíveis exacerbações de comorbidades e/ou doenças autoimunes, além da presença de complicações neuropsiquiátricas, infecciosas, 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 um ano do término do tratamento	

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

Durante o tratamento com *α*pegINF, é necessária a quantificação de HBV-DNA na 24^a semana de tratamento. Indivíduos com redução da carga viral menor que 2 log₁₀ UI/mL na semana 24 devem interromper o uso de *α*pegINF e substituir por um análogo, devido à baixa probabilidade de resposta. Em contrapartida, aqueles que apresentarem redução no HBV-DNA igual ou superior a 2log₁₀ UI/mL na 24^a semana e boa tolerabilidade ao medicamento, podem manter o seu uso até completar 48 semanas⁸⁹.

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

12.3. Critérios para interrupção de terapia com AN

Pacientes **cirróticos** devem manter o tratamento com AN indefinidamente, mesmo após perda confirmada do HBsAg. Pacientes **não cirróticos** podem interromper seguramente o tratamento com AN após a confirmação da perda do HBsAg, definida por dois exames com HBsAg não reagente com intervalo mínimo de 1 ano. Alternativamente, pacientes **não cirróticos** HBeAg reagente ao início de tratamento, que apresentaram soroconversão do HBeAg (para anti-HBe), mas que não alcançaram a perda do HBsAg, 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 01 ano após a soroconversão do HBeAg (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 suspensão do tratamento, os pacientes devem ser monitorados regularmente a cada 3 meses. Além disso, devem ser orientados a procurar o serviço de saúde caso apresentem sintomas ou sinais potencialmente relacionados à reativação da hepatite B⁹⁰. Após o primeiro ano a frequência de monitoramento pode ser a cada 6 meses. Deve-se estar atento para o risco de reativação da doença, com descompensação hepática, progressão para cirrose, HCC ou morte²⁷. Além disso, quando o tratamento é interrompido mesmo antes da perda do HBsAg (para aqueles que preenchem critérios), é necessário monitorar o paciente por meios dos exames descritos no Quadro 11.

Quadro 1: Monitoramento laboratorial após interrupção de tratamento em pacientes HBsAg reagente.

Exames	Frequência
HBV-DNA e exames hepáticos*	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 2-3 anos**
Manter o rastreamento de CHC	Se indicação prévia, manter USG abdominal semestral com ou sem dosagem de alfa-fetoproteína (AFP).

*AST/TGO, ALT/TGP, Bilirrubinas totais e frações, TP/INR.

**Até a perda do 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 do HBeAg; OU
- ALT >10 vezes o limite superior da normalidade em uma dosagem; OU
- BT >2 mg/dL e/ou INR >1,2 em uma dosagem; OU
- HBV-DNA >2.000 UI/L E ALT elevada (1,5X LSN por ≥3 meses - ≥52 U/L para homens e ≥37 U/L para mulheres).

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

Devido à natureza dinâmica da infecção crônica pelo HBV, pessoas que não estão sob tratamento devem ser avaliadas regularmente para os critérios que indiquem tratamento.

- a) Indivíduos em fase 1 (Infecção Crônica HBeAg reagente): altos níveis de HBV-DNA e ALT normal.**

Pacientes HBeAg reagentes com idade inferior a 30 anos e que não preencham nenhuma das indicações de tratamento, devem ser acompanhados a cada **3 - 6 meses**. Recomenda-se dosagens de ALT a cada 3 - 6 meses, e HBV-DNA e HBeAg a cada 6 - 12 meses. Em caso de ALT elevada (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres), deve-se excluir outras causas para o aumento, repetir o teste com maior frequência e indicar o tratamento se a alteração persistir por período de 3 meses ou mais. Métodos não invasivos de estadiamento hepático, como a elastografia, podem ser utilizados para monitoramento da doença hepática a cada 18 - 36 meses, naqueles com níveis de ALT persistentemente normais e que não preenchem indicação de tratamento.

b) Indivíduos em fase 3 (Infecção Crônica 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 **6-12 meses**, com dosagem de ALT a cada 6 - 12 meses, HBsAg e HBV-DNA anual e avaliação não invasiva da fibrose hepática a cada 18 - 36 meses. Na presença de ALT elevada (≥ 52 U/L para homens e ≥ 37 U/L para mulheres), deve-se solicitar HBV-DNA e excluir outras causas para lesão hepática.

Indivíduos com níveis de HBV-DNA abaixo de 2.000 UI/mL ou com HBV-DNA igual ou maior a 2.000 UI/mL e ALT persistentemente normal devem ser monitorados por meio de dosagem de ALT com maior frequência: a cada 3 meses no primeiro ano, seguido de frequência semestral após esse período. Além disso, deve-se avaliar os níveis de HBV-DNA e da fibrose hepática por método não invasivo anual, por pelo menos 3 anos³¹. Caso os indivíduos permaneçam não preenchendo os critérios de tratamento, a frequência de avaliação de fibrose hepática passa a ser a cada 2 – 3 anos, com realização de HBV-DNA anual.

c) Indivíduos em fase 5 (HBsAg não reagente)

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

14. 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 dias⁹¹. A presença de sintomas durante a infecção aguda pelo HBV e sua evolução dependem da idade do indivíduo e seu status imunológico. Aproximadamente 70% dos adultos possuem apresentação subclínica 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 aos 80% quando não ocorre o transplante hepático⁹².

A maioria dos indivíduos com sintomas na fase aguda apresentam um quadro inespecífico, insidioso e de curta duração, os quais 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 abdominal no quadrante superior direito, que podem durar de 1 a 5 dias. Febre, exantema e poliartralgia podem ou não estar presentes, assim como a icterícia, que pode ser leve e fugaz, com duração de somente 1 a 2 dias³⁰.

A **infecção aguda** pelo HBV apresenta resolução espontânea clínica e virológica (perda do HBsAg ou cura funcional) 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 2 - 4 semanas, com intervalo maior à medida que há melhora dos sintomas e exames. Após 6 meses do primeiro teste para HBsAg reagente, deve-se repetir o exame para avaliar se houve persistência da infecção (cronicidade) ou cura funcional.

Clinicamente, deve-se 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, deve-se indicar a internação hospitalar para hidratação. Além disso, pacientes que evoluem para hepatite aguda grave, cujos critérios de definição estão postos na Quadro 12, devem ser tratados imediatamente com análogo de nucleos(t)ídeo para evitar a progressão para insuficiência hepática ou para reduzir o risco de recorrência da infecção pelo HBV após o transplante hepático⁹³.

Quadro 2: Critérios para definição de hepatite B aguda.

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

A escolha do análogo para tratamento da hepatite aguda grave ou hepatite fulminante deve seguir os mesmos princípios para as demais situações, conforme Figura 4 - [fluxograma para seleção de AN](#). Pacientes com insuficiência renal ou candidatos ao transplante devem ser avaliados para uso de AN alternativos. O uso de αpegINF está contraindicado pelo risco de piora da hepatopatia e pela sua maior toxicidade.

Pacientes com indicação de tratamento devem permanecer utilizando o análogo até a perda do HBsAg, se ocorrer na fase aguda, ou até evoluírem para infecção crônica e preencherem um critério de interrupção.

Para avaliação prognóstica e indicação de transplante hepático em pacientes com insuficiência hepática aguda grave, pode-se utilizar os critérios de **Clichy**⁹⁴ - encefalopatia hepática grau III-IV + nível de fator V Leiden <20% (em <30 anos) ou <30% (idade ≥30 anos) - ou do **King's College Hospital**, conforme Quadro 13:

Quadro 3: Critérios prognósticos do *King's College Hospital* adaptados para indicação de transplante de fígado na insuficiência hepática aguda grave pelo HBV⁹⁵.

INR > 6,5; OU
≥3 parâmetros:
<ul style="list-style-type: none"> • Idade menor que 10 anos ou maior que 40 anos; • INR maior que 3,5 • BT maior que 17,5 • Intervalo entre icterícia e encefalopatia maior que 7 dias.

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 de risco para reinfecção pós-transplante pelo HBV, para decisão quanto à necessidade de uso e tempo de utilização de IGHAB associada ao AN.

15. PESSOAS CANDIDATAS OU SUBMETIDAS À TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA, QUIMIOTERAPIA (TIS/Q_t) OU RECEPTORAS DE ORGÃOS SÓLIDOS (independentemente da idade)

15.1. Critérios de reativação viral e exacerbação da hepatite B

A reativação do HBV está relacionada à perda do controle imunológico contra o vírus e pode ocorrer tanto em indivíduos HBsAg reagente quanto naqueles HBsAg não reagente e anti-HBc reagente, submetidos à terapia imunossupressora, quimioterapia ou 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 critérios²⁷:

- 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 HBsAg reagente com carga viral indetectável inicialmente;
- HBV-DNA igual ou maior a $4\log^{10}$ (≥ 10.000 UI/mL), se os valores de viremia eram desconhecidos em indivíduos HBsAg reagente;
- Detectabilidade do HBV-DNA ou sororreversão do HBsAg, se o paciente era 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 3 vezes ou mais em relação ao nível basal e pelo menos acima de 100 U/L²⁷. 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 à terapia imunossupressora ou quimioterapia é especificado de acordo com o status do HBsAg reagente ou não reagente com anti-HBc reagente⁹⁶ e pode ser estratificado entre alto (> 10%), moderado (1 - 10%) ou baixo (< 1%), conforme Quadro 14.

Quadro 4: Estratificação de risco de reativação do HBV pelo uso de terapia imunossupressora e/ou quimioterapia.

Risco	HBsAg reagente	Anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)
Alto (≥10%)	<ul style="list-style-type: none"> Agentes depletadores de linfócitos B: rituximabe, ofatumumabe, alentuzumabe, ibritumomabe, obinutuzumabe; TCTH ou neoplasia hematológica; Derivados de antraciclina: doxorubicina, epirubicina; Prednisona em dose igual ou maior a 20 mg/dia (ou equivalente) por ≥ 4 semanas; Anti-TNFα potentes: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe; Quimioembolização transarterial para CHC; Antivirais contra hepatite C em infecção dupla HBV-HCV crônicos Inibidores de pontos de controle imunes: nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, ipilimumabe; Inibidores da tirosinoquinase (moderado para alto risco): imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, osimertinibe, afatinibe 	<ul style="list-style-type: none"> Agentes depletadores de linfócitos B: rituximabe, ofatumumabe, alemtuzumabe, ibritumomabe, obinutuzumab; TCTH ou neoplasia hematológica
Moderado (1-10%)	<ul style="list-style-type: none"> Quimioterapias sistêmica não descritas acima; Anti-TNFα menos potentes: etanercepte; Prednisona em dose entre 10 e 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Derivados de antraciclina: doxorubicina, epirubicina; Quimioterapia sistêmica; Anti-TNFα: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, etanercepte; Quimioembolização transarterial para CHC; 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.

Risco	HBsAg reagente	Anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)
Baixo (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina e outros; Corticoide intra-articular; Corticoide sistêmico por ≤ 1 semana Antivirais contra hepatite C em infecção dupla HBV-HCV não cirróticos 	<ul style="list-style-type: none"> Prednisona em dose igual ou maior a 20 mg/dia (ou equivalente) por ≥ 4 semanas; Antimetabólitos: metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina, fludarabina e outros. Quimioterapia citotóxica (exceto antraciclina) Inibidores de tirosinoquinase: imatinibe, nilotinibe, dasatinibe

TCTH = Transplante de Células-Tronco Hematopoieticas; LMA = Leucemia Mieloide Aguda; CA: Câncer (neoplasia sólida). Adaptado de Kuipers EJ, Yang VW, Loomba R, Liang TJ. *Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions* (2017)⁹⁶; Cholongitas E, et al. *Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review*(2018)⁹⁷; 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* (2015)⁹⁸; Mallet V, 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)* (2016)⁹⁹ e Lau G, et al. *APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy* (2021)¹⁰⁰

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 à TIS, QT ou transplantes de órgãos sólidos necessitam, também é necessário rastrear hepatocarcinoma, independentemente da idade ou da presença de cirrose, além de avaliação quanto à indicação de transplante combinado de fígado e outro órgão em questão.

Para **indivíduos suscetíveis (HBsAg e anti-HBc não reagentes, anti-HBs não reagente <10 UI/mL)**, o ideal é que sejam vacinados previamente ao tratamento ou ao transplante, com a última dose aplicada, preferencialmente, 14 dias ou mais do início da terapia imunossupressora, quimioterapia ou cirurgia. Reforça-se que esses pacientes devem receber **4 aplicações com o dobro da dose recomendada para respectiva idade**³². Além disso, 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 4 doses em 0, 1, 2 e 6 meses, em vez do intervalo padrão de 0, 1, 2 e 12 meses³⁴. Caso o transplante ocorra antes da finalização do esquema vacinal, as doses restantes podem ser feitas depois de dois meses da realização do transplante. Os pacientes não imunizados devem realizar o esquema com o dobro de doses, em esquema com quatro aplicações após o transplante¹⁰¹.

Os indivíduos inicialmente respondedores à vacinação para Hepatite B e submetidos à imunossupressão podem ser considerados para 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 HBsAg reagente, conforme os Quadros 15 e 16.

Ainda, deve-se avaliar indivíduos **HBsAg reagente** acerca dos [critérios para indicação de tratamento](#). Aqueles que não se enquadram em nenhum critério para tratamento 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 HBsAg reagente e com baixo risco de reativação devem ser monitorados durante a TIS/Qt e por mais doze meses do seu término, sendo recomendado o uso de AN caso apresente algum dos critérios de reativação viral ou de exacerbação da hepatopatia descritos, como **terapia preemptiva**.

Terapia preemptiva para Hepatite B:

terapia antiviral iniciada em pessoas submetidas a Tx ou 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 **HBsAg** que não preenchem critérios para tratamento, mas que possuam **risco moderado ou alto** de reativação durante TIS/Qt devem receber **profilaxia** com antiviral.

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

* Na presença de HBV-DNA detectável, conduzir 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 -100 UI/mL antes do início da TIS/Qt estão associados a uma menor probabilidade de reativação nesse grupo, favorecendo o uso da estratégia de monitoramento^{15,97}.

Por último, **aqueles com baixo risco de reativação, HBsAg reagente ou anti-HBc reagente (HBsAg não reagente)** são considerados apenas para o monitoramento e terapia preemptiva em caso de reativação. Para estes indivíduos, não se recomenda a estratégia de profilaxia com antiviral, e sim o monitoramento da reativação com ALT a cada 3-4 meses por até 12 meses do 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.

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 utilizarão inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimo) e/ou micofenolato possuem indicação preferencial de uso de ETV. Caso o ETV seja contraindicado, pode-se optar pelo TAF conforme critérios descritos no Quadro 6. O ETV 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 (anti-VEGF), 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 2 a 4 semanas antes ou, no máximo, de forma concomitante ao início da TIS/Qt ou da cirurgia de 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 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. Além disso, recomenda-se o monitoramento de ALT e HBV-DNA a cada 3-6 meses durante o uso da profilaxia com antiviral e por, pelo menos, 12 meses da suspensão do AN.

Para os casos em que o paciente está em uso de AN e ainda assim apresentar um dos critérios de reativação viral ou de exacerbação hepática, recomenda-se: **i)** avaliar a adesão à profilaxia, **ii)** substituir ETV por TDF ou TAF, se em uso de ETV e com boa adesão, **iii)** monitorar clínico-laboratorialmente com maior frequência e de forma mais ampla (incluir também bilirrubinas totais e frações, TP/INR e glicemia), **iv)** avaliar a necessidade de internação hospitalar e a possibilidade de redução da intensidade da TIS/Qt.

Quando utilizada a estratégia de monitoramento e terapia preemptiva, para pacientes anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) com moderado risco de reativação, deve-se monitorar ALT, HBV-DNA e HBsAg a cada 3 meses⁹⁶ até 12 meses do 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: **a)** iniciar terapia antiviral rapidamente, **b)** monitorar clínico-laboratorialmente com maior frequência e detalhamento (incluir também bilirrubinas totais e frações, TP/INR e glicemia), **c)** avaliar a necessidade de internação hospitalar e a possibilidade de redução da intensidade da TIS/Qt.

Em contextos clínicos específicos, como uso prolongado de imunossupressores (≥ 6 meses), baixa adesão ao ou inviabilidade local para monitoramento clínico/laboratorial, ou risco de reativação desconhecido com novos imunossupressores; deve-se optar pela estratégia de profilaxia, em substituição à terapia preemptiva⁶⁴.

15.2. Avaliação para profilaxia com antiviral em candidatos ou pessoa em TIS/QT, para adultos e pacientes pediátricos.

As orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia, a partir da estratificação de risco para reativação do HBV e com a situação do HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato a fazer, ou, que faz uso de terapia imunossupressora estão descritas no Quadro 15.

Quadro 5: Orientações para avaliar a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia, a partir da estratificação de risco para reativação do HBV e com a situação do HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato a fazer, ou, que faz uso de terapia imunossupressora.

Pessoa candidata ou que faz uso de TIS/Qt [#]		Conduta frente ao risco de reativação para candidatos ou pessoa em TIS/QT (para estratificação de risco de reativação do HBV pelo uso de terapia imunossupressora e/ou quimioterapia).
HbsAg*	Anti-HBc**	
-	+	<p>Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, considerar para:</p> <p>Risco baixo: monitorar¹ durante TIS/Qt até 12 meses para avaliar necessidade de terapia preemptiva² com AN. ***</p> <p>Risco moderado: estabelecer profilaxia com antiviral ou monitoramento¹ para avaliar necessidade de terapia preemptiva² com AN. ***</p> <p>Risco alto: estabelecer profilaxia com AN. ***</p>
+	+/-	<p>Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, considerar para:</p> <p>Risco baixo: monitorar¹ durante TIS/Qt até 12 meses para avaliar necessidade de terapia preemptiva² com AN.***</p> <p>Risco moderado ou alto: estabelecer profilaxia com AN. ***</p>

*Os pacientes HbsAg positivo devem ser avaliados quanto à indicação de tratamento. Aqueles que não apresentarem indicação devem seguir as orientações para o estabelecimento de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva.

** Em caso de **anti-HBc reagente** e HbsAg não reagente, recomenda-se realizar 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.

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

¹ Indivíduos com baixo risco de reativação devem ser monitorados utilizando apenas ALT a cada 3-4 meses e, em caso de elevação dos níveis, deve-se realizar dosagem de HBV-DNA e HbsAg (se inicialmente HbsAg não reagente). Em locais ou situações onde não haja condições para realizar o monitoramento adequado para a avaliação da necessidade de estabelecer o uso de terapia preemptiva, deve-se optar pelo estabelecimento da profilaxia.

²Se em monitoramento para avaliação de terapia preemptiva, deve-se aumentar a vigilância nos períodos de intensificação de TIS/Qt.

[#] Níveis de anti-HBs $\geq 10-100$ UI/ML, antes do início da TIS/Qt, podem ser considerados para decisão do uso da estratégia de monitoramento ou terapia preemptiva, ao invés da profilaxia.

15.3. Avaliação para profilaxia com antiviral em candidatos a transplantes de órgãos sólidos, para adultos e pacientes pediátricos.

As orientações para se estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação do HBsAg e anti-HBc, para indivíduo candidato ou submetido a transplante de órgão sólido estão descritas no Quadro 16.

Quadro 6: Orientações para se estabelecer a necessidade de monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia com antiviral, a partir da situação do 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 candidatos a transplantes de órgãos sólidos
HBsAg	Anti-HBc	HBsAg *	Anti-HBc**	Anti-HBs	
-	-	-	+	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver indicação de tratamento, deve-se monitorar para avaliar a necessidade de profilaxia ou terapia preemptiva com AN.
-	-	+	+/-	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, estabelecer profilaxia com AN.
-	+	-	-	-	Estabelecer profilaxia com AN.
				+	Estabelecer profilaxia com AN.
-	+	-	+	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, estabelecer profilaxia (AN) ou monitoramento para avaliar necessidade de terapia preemptiva com AN.
				+	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, deve-se monitorar para avaliar necessidade de terapia preemptiva com AN.
-	+	+	+/-	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	+	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	+	+	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, estabelecer profilaxia com AN.

Doador		Receptor de órgão sólido			Conduta frente ao risco de reativação para candidatos a transplantes de órgãos sólidos
HBsAg	Anti-HBc	HBsAg *	Anti-HBc**	Anti-HBs	
+	+/-	-	-	+	Estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	+	+/-	-	Avaliar HBV-DNA, ALT e demais critérios para indicação de tratamento. Se não houver, estabelecer profilaxia com AN.
+	+/-	-	-	-	Estabelecer profilaxia com AN.

*Os pacientes HbsAg positivo devem ser avaliados quanto à indicação de tratamento. Aqueles que não apresentarem indicação devem seguir as orientações para o estabelecimento de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva.

** Em caso de **anti-HBc reagente** e HbsAg não reagente, recomenda-se realizar ALT e HBV-DNA para avaliar indicação de tratamento. Pacientes que não possuem indicação de tratamento devem seguir as orientações para indicação de profilaxia, monitoramento e/ou terapia preemptiva¹⁰².

16. PROFILAXIA DA REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NO PRÉ E PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO E PEDIÁTRICO

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

Antes do desenvolvimento da profilaxia, a infecção pelo HBV era considerada uma contraindicação ao transplante hepático^{103,104} 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 3 anos)¹⁰⁵. 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 com falha em mais de um terço dos indivíduos¹⁰⁵.

Com o desenvolvimento de AN que atuam na inibição da replicação viral – com baixa barreira genética inicialmente (lamivudina e adefovir), a profilaxia de reinfecção pós-transplante hepático combinada de IGHAHB e AN apresentou melhora significativa na eficácia e permitiu o uso de doses menores de imunoglobulina, além da validação da sua aplicação intramuscular (IM)^{106–108}.

O estudo mais relevante que utilizou a monoterapia com ETV é do grupo de Hong Kong, com 265 pacientes, dos quais mais de 60% apresentava carga viral detectável no momento do transplante¹⁰⁹. Fung e colaboradores obtiveram uma taxa de perda de HbsAg de 85%, 88%, 87% e 92% após 1, 3, 5 e 8 anos de seguimento pós-transplante, respectivamente, sendo que carga viral acima de 4 logs UI/mL foi associada à não perda do 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 para TDF). A taxa de sobrevida em 9 anos foi de 85%, sendo que nenhum óbito foi relacionado à recidiva da hepatite B.

Estarão elegíveis para realização da profilaxia pré ou pós transplante hepático pessoas candidatas ou submetidas a transplante hepático conforme Quadro 16.

16.1. Avaliação e tratamento pré-transplante hepático

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

- **Teste de quantificação do HBV-DNA (PCR para HBV-DNA):** obrigatório para todos os indivíduos, independente do status do HBsAg.
- **Sorologia para HIV (anti-HIV):** obrigatório para todos os indivíduos;
- **Sorologia para HDV (anti-HDV):** recomendado para pessoas ou filhos de pessoas que vivem, são provenientes ou possuem algum vínculo epidemiológico com estados da Região Amazônica (Amazonas, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Pará, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso); **e/ou** para aqueles indivíduos com hepatite B crônica que apresentaram exacerbação da doença hepática com HBV-DNA suprimido (carga viral do HBV menor que 2.000 UI/ml) e sem outra causa identificada de descompensação hepática.
- **Todos os indivíduos HBsAg reagente** candidatos ao transplante hepático devem receber AN com o objetivo de atingir ou manter a indetectabilidade da carga viral no momento do transplante, sempre que possível, 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, deve-se seguir as orientações para seleção de AN nessa população.

Nos casos de hepatite grave e de hepatite B crônica, cujo diagnóstico é feito no momento de descompensação da função hepática e aumento do MELD (Model for EndStage Liver Disease), ou seja, na expectativa de transplante iminente, **nem sempre é possível a obtenção da indetectabilidade antes do procedimento.**

16.2. Medicamentos e formas de administração para profilaxia da reinfecção

Atualmente, a profilaxia de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático consiste no uso de AN (ETV, TDF ou TAF) associado ou não à IGHAB, de acordo com a estratificação de risco (Figura 6). A introdução destes 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 que são submetidos ao transplante hepático.

A reinfecção do enxerto pelo HBV pode ser evitada em mais de 95% dos pacientes com a utilização de AN potente em associação a IGHAB^{110,111}, melhorando significativamente a sobrevida a longo prazo. Essa conduta está associada a melhora em desfechos e sobrevida, no curto e longo prazo, por prevenir a perda do enxerto e a mortalidade associada¹⁰⁹.

Com a disponibilidade de ETV, TDF ou TAF, a necessidade de IGHAB foi questionada, principalmente devido ao seu custo elevado e forma de aplicação complexa¹¹². Vários estudos demonstraram alta eficácia e segurança da profilaxia combinada utilizando imunoglobulina por período limitado de tempo¹¹³⁻¹¹⁷. Nos grupos com indicação, o tempo de uso de IGHAB passa

então a ser limitado. Por fim, centros transplantadores demonstraram sucesso no uso de monoterapia com AN para profilaxia de reinfecção pelo HBV no pós-transplante hepático, especialmente naqueles com níveis de carga viral baixos ou indetectáveis^{109,113,118}.

O risco de reinfecção pode ser classificado como alto, baixo ou muito baixo e define a profilaxia pós-transplante, conforme a Figura 6:

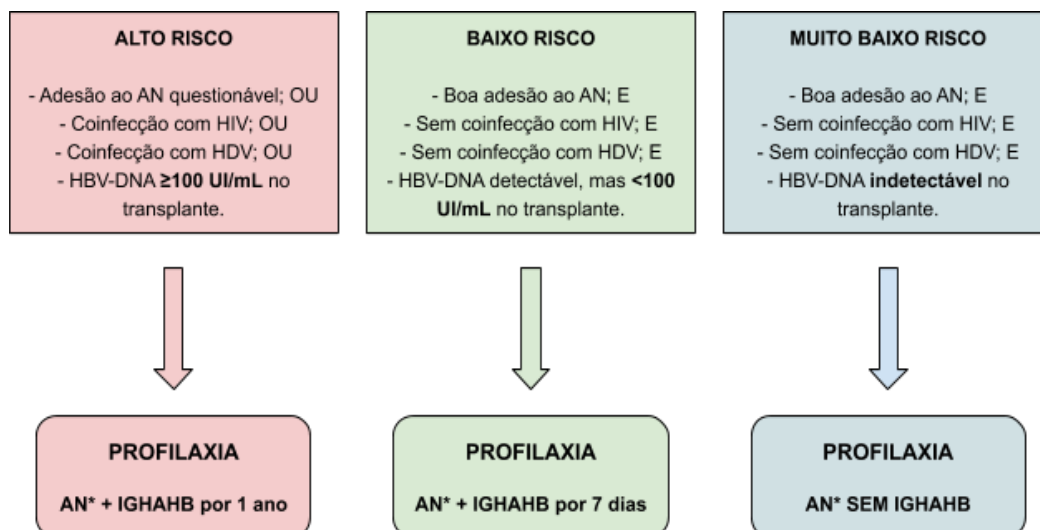


Figura 5. Algoritmo da classificação de risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático e profilaxia indicada.

Adaptado de Terrault NA, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD (2018) e Zhou K, Terrault N. *Management of hepatitis B in special populations* (2017)^{27,111}.

*A escolha do AN (TDF, TAF ou ETV) para 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, independente da categoria de risco. A dose recomendada de IGHAHB é de 1.000 UI por dia, por 7 dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática, nos pacientes de baixo risco. Para os pacientes classificados como de alto risco, a dose é de 1.000 UI por dia, por 7 dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática, seguidas por doses mensais, até completar 1 ano de pós-transplante.

A adesão do 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 deve ser mantido indefinidamente. Portanto, a adesão deve ser avaliada e reforçada em todas as consultas pós-transplante. Pacientes com adesão questionável no pré-transplante (enquanto o paciente espera doador), seja por escapes na carga viral em uso de AN com alta barreira genética (TDF, ETV ou TAF), por histórico de dispensações que predizem o uso inadequado e/ou autorrelato de esquecimento frequente devem ser considerados como alto risco de reinfecção e conduzidos como tal.

Pacientes coinfectados com HDV devem receber a estratégia mais intensiva (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, para o qual a única alternativa atual de tratamento antiviral é a α pegINF²⁷.

Os coinfectados HBV/HIV apresentam a detecção intermitente de baixos níveis de HBV-DNA no pós-transplante com maior frequência, o que justifica o uso de IGHAHB associada ao AN por tempo mais prolongado (alto risco)¹¹¹.

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

Não existem dados de segurança para o uso de medicamentos 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.

16.3. Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) para profilaxia da reinfecção pelo vírus da hepatite B 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 pré-transplante. Pacientes com carga viral (HBV-DNA) indetectável nos últimos seis meses anteriores ao transplante não têm 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, possuem indicação de uso de IGHAHB. Deve-se coletar o exame de HBV-DNA no momento do transplante para que se avalie a manutenção da IGHAHB após o transplante.

Para indivíduos classificados como muito baixo risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático (Figura 6), não há recomendação de aplicação de IGHAHB.

Os indivíduos classificados como baixo risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático (Figura 6) devem receber 1.000 UI de IGHAHB por dia (IV ou IM), durante 7 dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática do transplante.

Indivíduos classificados como alto risco de reinfecção pelo HBV pós-transplante hepático (Figura 6) devem receber 1.000 UI de IGHAHB por dia (IV ou IM), durante 7 dias, com a primeira dose aplicada na fase anepática do transplante, seguido por aplicação mensal de 1.000 UI (IM) até completar 12 meses do transplante hepático.

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

16.4. Acesso aos medicamentos para profilaxia da reinfecção do vírus da hepatite B, 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 local 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), devendo ser cobrados, em conformidade com seu código específico constante na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS e registrados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS por meio da emissão de AIH. Em relação à IGHAB, em ambiente hospitalar, deve-se priorizar o uso da formulação IV.

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

16.5. Monitoramento após o transplante hepático adulto e pediátrico

Deve-se realizar o monitoramento dos níveis de transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) a cada 1-2 meses, no primeiro ano e a cada 3-6 meses, posteriormente. Além disso, dosagens de HBsAg e HBV-DNA devem ser solicitados a cada 3-6 meses no primeiro ano pós-transplante, seguido de monitoramento anual. Os pacientes devem seguir as recomendações para revacinação e dosagem de anti-HBs preconizadas neste Protocolo.

17. GESTAÇÃO E PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV

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

17.1. Rastreamento do HBV no pré-natal

Todas as 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 da 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, deve-se realizar 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 na

seção vacinação contra a 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 aconselhamento da gestante; testar e conferir a documentação vacinal de parcerias sexuais, contactantes domiciliares e parentes de primeiro grau; e realizar testes complementares para avaliação da fase da infecção pelo HBV, avaliar os critérios para indicação de tratamento ou necessidade de profilaxia com antiviral para evitar a transmissão vertical do vírus; além da testagem para coinfeções (sífilis, HIV e HCV), conforme Figura 7.

Todas as gestantes identificadas com **HBsAg reagente** devem ser encaminhadas para avaliação do serviço de pré-natal de alto risco e/ou serviço de referência especializado para o cuidado compartilhado entre os níveis de atenção. Os exames iniciais podem ser solicitados por médicos ou enfermeiros que atuam no serviço onde a gestante recebeu a confirmação diagnóstica⁴², garantindo que o início da terapia antiviral profilática ocorra em tempo oportuno.

A infecção crônica pelo HBV não costuma ter impacto negativo em relação aos 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 casos de **infecção aguda**.

**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.*

O uso de métodos não invasivos (biomarcadores, elastografia) para estadiamento da doença hepática não possui validação e/ou recomendações durante a gestação. Na gravidez, há um aumento reversível da rigidez hepática analisada por aparelhos de elastografia, especialmente no último trimestre, provavelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo hepático¹¹⁹. No entanto, valores elevados (>7,6 kPa) podem estar relacionados a estados patológicos, como preeclampsia¹²⁰.

Os valores de ALT/TGP, AST/TGO, gama glutamil transferase (GGT) e bilirrubinas geralmente encontram-se inalterados durante a gestação, podendo estar reduzidos no segundo e terceiro trimestres¹²¹, de modo que elevações destes 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 placentária¹²². É importante notar que a alfa-fetoproteína (AFP) é produzida naturalmente pela vesícula vitelina embrionária e, posteriormente, pelo fígado fetal, não tendo utilidade para rastreamento de CHC em gestantes.

17.2. Tratamento da hepatite B crônica na gestação

O planejamento familiar deve ser discutido com mulheres cis e homens trans em idade reprodutiva antes de se iniciar o tratamento para HBV. Atualmente, apenas o **TDF** possui segurança comprovada para uso durante a gestação. Portanto, em pacientes com hepatite B crônica durante a gravidez ou o planejamento gestacional, o tratamento, se indicado, deve ser iniciado ou substituído por TDF.

Os critérios que definem a necessidade de início de tratamento são os mesmos da população geral, mas a escolha terapêutica deve ser o TDF. Recomenda-se no mínimo duas dosagens de ALT, HBV-DNA e HBeAg para aquelas que não estão sob tratamento antiviral, sendo o primeiro no primeiro trimestre (ou na primeira consulta de pré-natal). O resultado deverá estar disponível idealmente até o final do segundo trimestre, para tomada de decisão acerca do tratamento ou da profilaxia de transmissão vertical, que deve ser iniciada entre a 24ª e 28ª semana de gestação, idealmente na 24ª semana^{123,124}.

Todas as gestantes com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL, independentemente do status do HBeAg e ALT elevada (1,5X LSN por mais de 3 meses) devem receber tratamento com TDF 300 mg uma vez ao dia por via oral.

17.3. Prevenção da Transmissão Vertical (PTV) do HBV

Mesmo que não possuam indicação de tratamento para hepatite B, pode-se evitar que pessoas com infecção pelo HBV transmitam o vírus para seus filhos durante o parto ou gestação. Atualmente, existem três estratégias farmacológicas para prevenção da transmissão vertical disponíveis pelo SUS, a saber:

- **Tenofovir (TDF) profilático** iniciado idealmente entre a **24 - 28 semanas** de gestação, caso a gestante seja HBsAg reagente e possua critérios para profilaxia com antiviral. Caso não tenha sido possível iniciar a profilaxia oportunamente, pode-se iniciar o uso de TDF até o final da gestação. Contudo, nessas situações, os desfechos positivos podem sofrer prejuízos;^{123,124}
- **Vacinação** para hepatite B de todos os recém-nascidos, independente do status HBsAg materno, com a primeira dose aplicada preferencialmente nas primeiras 24 horas de vida;
- **IGHAHB** nas primeiras 12 a 24 horas após o nascimento nos recém-nascidos de mãe HBsAg reagente.

Informações sobre o esquema vacinal no RN estão disponíveis na seção vacinação contra a hepatite B.

A IGHAB deve ser utilizada sempre em associação com a vacina ao nascimento e aplicada, idealmente, nas primeiras 12 a 24 horas de vida em recém-nascidos de mães **HBsAg reagente**, aumentando a eficácia da imunização para 90 - 95% e prevenindo a transmissão vertical¹²⁵⁻¹²⁷ (Figura 7).

O principal fator de risco para falha na imunoprofilaxia 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 pode ser utilizada como alternativa para identificação de situação de alto risco de transmissão vertical do HBV, se os níveis de HBV-DNA entre 24-28 semanas não estiverem disponíveis^{128,129}. Desse modo, é idealmente recomendado o uso de TDF 300 mg/dia (1 comprimido) com início na 24ª semana de gestação se os níveis de **HBV-DNA ≥ 200.000 UI/mL e/ou HBeAg reagente**.

Pode-se considerar a antecipação do início de uso do TDF profilático durante o segundo trimestre de gestação, a critério da avaliação obstétrica da equipe do alto-risco, e na presença de:

fatores de risco para trabalho de parto prematuro, gestação múltipla (gemelar), necessidade de procedimentos invasivos durante a gestação (p.e., amniocentese) ou HBV-DNA $\geq 10^9$ UI/mL na primeira dosagem^{15,129}.

Todas as gestantes com Hepatite B e HBeAg reagente e/ou CV-HBV ≥ 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.

Não há consenso sobre o melhor momento para interrupção do TDF após o parto, quando utilizado exclusivamente para PTV (ou seja, em gestantes sem critérios de indicação de tratamento para Hepatite B). A manutenção do AN até 1-3 meses após o término da gestação parece reduzir discretamente o risco de elevações de ALT (*flare*), mas essas alterações costumam ser leves e benignas, independente do uso ou período de suspensão do antiviral^{130,131}. Por outro lado, a opção por continuar o AN pode ser considerada e discutida com o paciente nas situações de planejamento de gestações futuras ou na presença de outras vulnerabilidades para o HBV.

Independentemente do uso de profilaxia ou de tratamento antiviral durante a gestação e/ou puerpério, deve-se monitorar elevações dos níveis de ALT em todas as mulheres com HBsAg reagente. Recomenda-se dosagem mensal de ALT nos primeiros 3 meses e aos 6 meses após o parto e, posteriormente, deve-se manter o monitoramento de rotina de acordo com cada situação clínica.

A associação das três estratégias farmacológicas 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 para transmissão vertical^{132,133}. Portanto, é fundamental garantir o acesso às estratégias de prevenção a todas gestantes vivendo com HBV.

Não se deve considerar parto cesariano apenas com a intenção de reduzir o risco de TV do HBV, pois não há evidência concreta de redução adicional no risco de TV¹³⁴.

Lactentes expostos ao HBV devem ser testados para HBsAg e anti-HBs 1 a 2 meses (até 6 meses) após a última dose da vacina e a partir dos 9 meses de idade, se utilizada IGHAHB no pós-parto imediato. Quando não for utilizada a IGHAHB, avaliar HBsAg e anti-HBs 1 a 2 meses após a última dose do esquema vacinal³⁵.

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

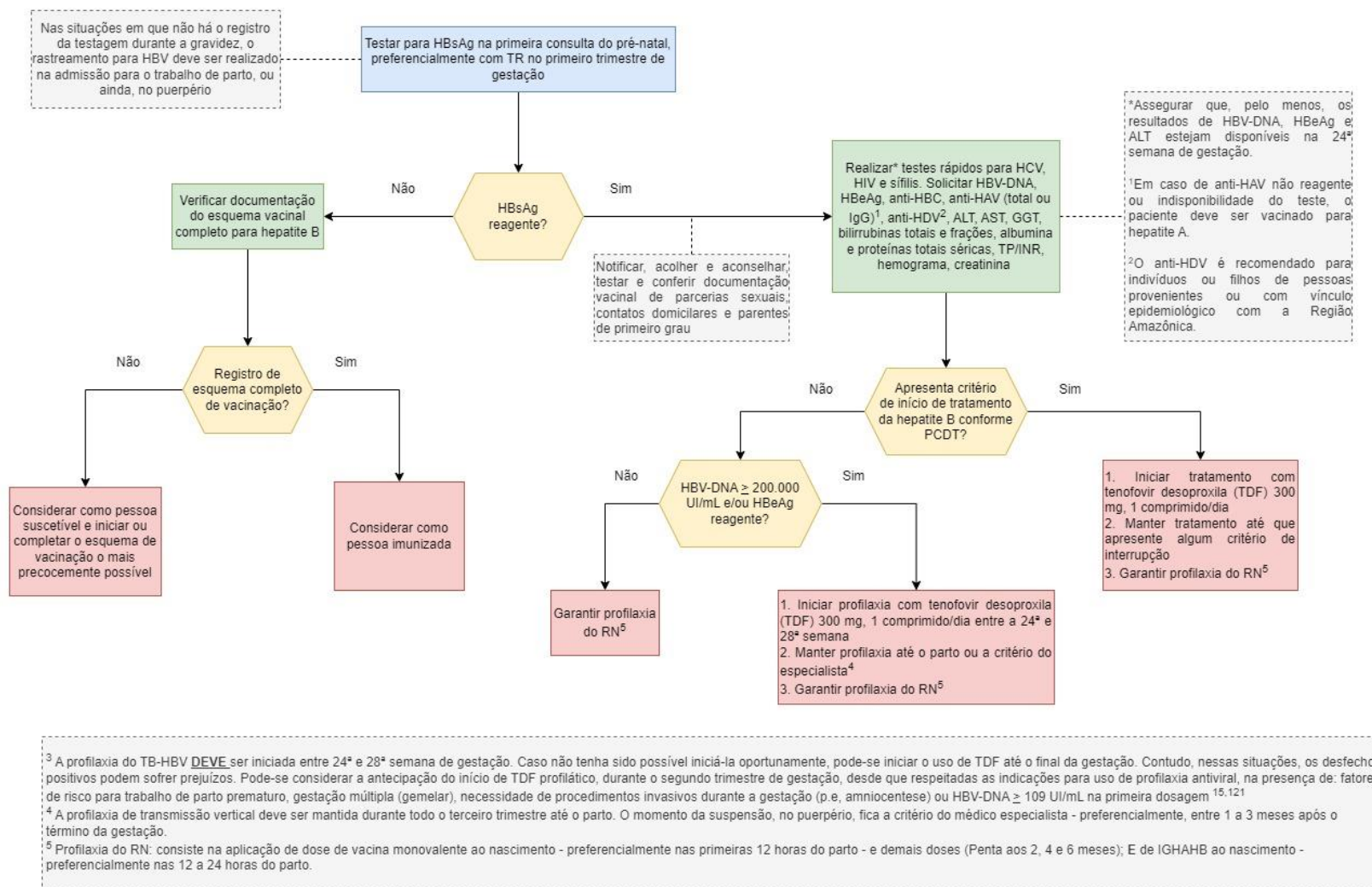


Figura 6. Rastreamento e critérios para estabelecer a profilaxia da transmissão vertical do HBV.

Fonte: Elaboração própria CGAHV/DATHI/SVS/MS.

Para orientações de sala de parto e informações complementares detalhadas sobre Prevenção da Transmissão Vertical da Hepatite B, consultar Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais¹³⁵.

17.4. POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

O risco de cronificação da infecção pelo HBV é inversamente relacionado à idade de infecção, sendo de 90% em recém-natos, 25% a 30% entre 1 a 5 anos de idade, e menor que 5% em adultos²⁷.

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 pelo HDV, constituindo a principal medida preventiva em nível populacional¹³⁶. Entretanto, o impacto dessa medida para os demais grupos etários é a longo-prazo e a mortalidade daqueles nascidos antes da incorporação universal dessa estratégia em âmbito nacional, em 1998, aumentará se não forem diagnosticados e tratados em tempo adequado¹.

A infecção pelo HBV apresenta curso assintomático na grande maioria das crianças, porém o risco de complicações ao longo da vida não é desprezível. A idade de soroconversão do HBeAg varia conforme a via de transmissão (vertical x horizontal), a idade de aquisição e o genótipo do HBV, podendo ocorrer antes de 10 anos de idade ou apenas após a maturidade¹³⁷.

As complicações extra-hepáticas, como nefropatia membranosa, são raras em crianças (<1%), mas necessitam de tratamento antiviral, assim como em adultos¹⁵. A coinfeção pelo HDV está associada com formas mais graves da hepatopatia, com rápida progressão para fibrose avançada¹³⁸, 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 1-5% das crianças vivendo com HBV, sendo fatores de risco: 1) a soroconversão de HBeAg precoce (antes dos 3 anos de idade), consistente com atividade necroinflamatória grave; 2) ou a longa duração de hepatite B crônica HBeAg reagente (fase 2 ou imunoativa)^{139,140}. A presença de cirrose é critério para rastreamento de CHC^{140,141}, assim como a fibrose avançada (F3), a presença de coinfeções (HIV, HCV, HDV) ou de esteato-hepatite e história familiar de CHC.

Devido à evolução relativamente benigna da infecção pelo HBV em crianças e a não validação de métodos não invasivos (como elastografia) nesta população, recomenda-se uma observação clínica maior (pelo menos 6 meses) e uso da biópsia hepática, quando indicada, para estadiamento da hepatopatia e definição de tratamento.

Para menores de 18 anos, indica-se tratamento se: HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e ALT $\geq 1,3x$ LSN* por ≥ 6 meses

**Do valor de referência adotado pelo laboratório onde o exame foi realizado*

Para indicação de tratamento na população pediátrica, recomenda-se, pelo menos, 2 dosagens de ALT e 2 dosagens de HBV-DNA com intervalo mínimo de 6 meses entre a primeira e a última coleta.

Além disso, para os níveis de ALT, deve-se considerar como LSN o valor de referência onde o exame foi realizado. Para indicação de tratamento em menores de 18 anos utilizando critério de carga viral e níveis de transaminases, considera-se valores de ALT $\geq 1,3x$ LSN por pelo menos 6 meses para ambos os sexos

Para menores de 18 anos, com HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL e ALT $\geq 1,3x$ LSN* por ≥ 6 meses ou mais, o tratamento está indicado sem a necessidade de realização de biópsia.

**Valores entre 1 e 1,3 x LSN do valor de referência onde o exame foi realizado*

Para aqueles com carga viral ≥ 2.000 UI/mL por ≥ 6 meses, com níveis de transaminases entre 1 - 1,3x LSN do valor de referência do laboratório local, recomenda-se a realização de **biópsia hepática** para indicação de tratamento. Se a biópsia demonstrar alterações compatíveis a $\geq A2$ e/ou $\geq F2$, deve-se iniciar tratamento. Aqueles com alterações $< A2$ e $< F2$ na biópsia devem continuar o monitoramento clínico e laboratorial^{140,141}.

Outros fatores que podem ser considerados para indicação de tratamento ou profilaxia com antiviral¹⁴¹ são:

- Biópsia hepática com resultado $\geq A2$ e/ou $\geq F2$, pela classificação METAVIR.
- 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 porta, ascite e varizes esofágicas.
- Manifestações extra-hepáticas associadas ao HBV, como artrite, vasculite, nefropatia, poliarterite nodosa, neuropatia periférica;
- Coinfecção com HIV e/ou HDV;
- História familiar de CHC em parentes de primeiro grau.
- Sinais clínicos de gravidade, por exemplo:
 - a) Presença de INR $> 1,5$; OU
 - b) BT > 3 mg/dL ou BD $> 1,5$ mg/dL persistentes; OU
 - c) Encefalopatia;
- 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 reinfeção pelo HBV após transplante hepático ou de infecção para receptores de outros órgãos doados por pessoas anti-HBc reagentes.

17.5. Antivirais para tratamento em crianças e adolescentes

O tratamento para crianças e adolescentes com hepatite B sempre configurou um grande desafio e, até então, os centros de referência tiveram 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, conforme as melhores evidências disponíveis, de forma a padronizar a conduta em todo território nacional.

A **alfapeginterferona** pode ser considerada para crianças com hepatite B crônica HBeAg reagente a partir de 3 anos no Brasil. Deve-se respeitar as contraindicações absolutas e relativas para uso em monoinfectados pelo HBV, como em 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/1,73m²/semana, via subcutânea, 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 e crianças com peso a partir de 10 kg. A dose habitual recomendada é de 0,015mg/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 adulto - 0,5 mg/dia em não cirróticos e cirróticos compensados e 1 mg/dia em pacientes com cirrose descompensada¹⁴⁰.

O **TDF** está aprovado para tratamento do HBV a partir de 12 anos de idade e 35 kg de peso, na dose de 300 mg/dia. Crianças com idade entre 2 a menores de 12 anos, com contraindicação ao uso de alfapeginterferon e ETV (como 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 HIV¹⁴².

Já o **TAF** não está aprovado para menores de 18 anos no Brasil e não existem dados quanto à segurança de seu uso nessa população.

Não existem dados de segurança para uso de medicamentos em pacientes com menos de 2 anos de idade. 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.

18. MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA INFECÇÃO PELO HBV

Manifestações extra-hepáticas acometem entre 1 a 10% dos indivíduos com infecção pelo HBV¹⁴³ e podem ocorrer devido à deposição de imunocomplexos circulantes e pela ativação do sistema complemento¹⁴⁴. Incluem vasculites sistêmicas, artrite, neuropatia periférica, síndrome de Guillain-Barré e acometimento cutâneo.

As manifestações extra-hepáticas renais da infecção por HBV incluem: glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, poliarterite nodosa, nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangial e amiloidose¹⁴⁵. 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, costuma ser mais grave e progride para insuficiência renal dialítica com maior frequência¹⁵.

A poliarterite nodosa é uma complicação sistêmica rara e grave associada à infecção pelo HBV - cerca de 30-50% dos casos são associados ao HBV¹⁴³. Essa vasculite causa inflamação de vasos sanguíneos de grande, médio e pequeno calibre, se manifestando por envolvimento multissistêmico, incluindo: artrite, nefropatia, cardiopatia (pericardite, insuficiência cardíaca), hipertensão, aparelho gastrointestinal (dor aguda, sangramento) e distúrbios neurológicos e dermatológicos. A gravidade é variável, podendo levar à falência múltipla de órgãos e ao óbito (30% em 5 anos se não tratada)^{143,146}.

A síndrome semelhante à doença do soro pode ocorrer durante a fase aguda; caracteriza-se por febre, exantema e poliartralgia e/ou poliartrose. Geralmente, há remissão da icterícia, porém pode persistir durante toda fase aguda¹⁴³.

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 (ETV ou TAF) naqueles com acometimento renal. A alfapeginterferona está contraindicada pelo risco de piora das manifestações imunomediadas. Manifestações mais graves podem precisar de tratamentos associados como plasmaferese, corticoterapia ou outras terapias imunossupressoras na sua fase inicial¹⁴.

19. CIRROSE DESCOMPENSADA

A cirrose hepática é definida como uma importante causa de mortalidade no mundo - 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 cirrose¹⁴⁷. Pacientes cirróticos apresentam uma taxa anual de progressão para descompensação hepática estimada em 3%, que costuma ocorrer dentro dos primeiros 5 anos após o desenvolvimento da cirrose.

Em pacientes com cirrose compensada (Child A), a taxa de sobrevida em 5 anos é de 84% e a expectativa média de sobrevida é de 10 a 13 anos, porém estes índices decrescem para 14-35% e para 2 anos, respectivamente, na presença de descompensação hepática (Child B ou C)^{13,148}. Além disso, a presença de cirrose está relacionada a um aumento do risco para hepatocarcinoma - risco acumulado em 5 anos de 10 a 17%⁴⁹.

A descompensação da cirrose é caracterizada pelo surgimento de icterícia ou pela presença de ascite, encefalopatia hepática ou sangramento de varizes em um indivíduo cirrótico¹⁵. Para fins práticos de classificação, 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 C, ≥ 10 pontos), conforme Quadro 17.

Pacientes cirróticos com altos níveis de replicação viral, demonstrados pela carga viral, possuem risco aumentado (4 a 6 vezes) para descompensação. Outros fatores de risco adicionais para progressão incluem múltiplos episódios de *flares* hepáticos (elevações de ALT), presença de coinfeção (HDV, HBeAg), idade avançada, sexo masculino, gravidade da fibrose hepática no momento da avaliação e abuso de álcool⁴⁹.

Pacientes com **cirrose descompensada** devem ser avaliados em relação ao transplante hepático, sendo indicado o cálculo do escore de MELD para priorização de pacientes sem CHC, e critérios de Milão ou Milão/Brasil em pacientes com CHC.

Esse quadro representa indicação de urgência para início imediato de AN, visando a melhoria das taxas de sobrevida¹⁴⁹. A terapia antiviral deve ser iniciada independente dos níveis de ALT, status do HBeAg e valores de HBV-DNA, objetivando a supressão viral completa no menor tempo possível e deve ser mantida indefinidamente¹⁵⁰.

O antiviral de primeira escolha para cirrose é, via de regra, o **entecavir**, na dose de 0,5mg/dia para cirrose compensada e 1 mg/dia para cirrose descompensada¹⁵¹. Na situação de uso prévio de ou resistência conhecida à lamivudina, a alternativa é o uso de TDF, uma vez que o TAF ainda não possui segurança estabelecida nesta população^{152,153}. A alfapeginterferona apresenta contraindicação absoluta para cirróticos descompensados.

A acidose láctica é descrita como evento adverso raro, mas grave, decorrente do uso de AN e 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. Desse modo, recomenda-se atenção ao risco de acidose láctica em pacientes com cirrose descompensada, especialmente se MELD ≥ 20 e/ou insuficiência renal – sendo importante ajustar a dose do ETV ou TDF se o clearance de creatinina for menor que 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 de nível de consciência.

A terapia com AN resulta em melhora da função hepática e aumento da sobrevida. A maioria dos pacientes com cirrose descompensada (maior que 80% após 1 ano de tratamento) atinge níveis indetectáveis de HBV-DNA, o que está relacionado a um menor risco para desenvolvimento de CHC¹⁵⁴. Além disso, até um terço dos casos podem ser retirados da lista de transplante devido à resposta do tratamento¹⁴⁹.

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 6 meses com ultrassonografia abdominal com ou sem alfafetoproteína.

Os Quadros 17 e 18 descrevem, respectivamente, o escore de Child-Pugh e os critérios de West-Haven para classificação da encefalopatia hepática.

Quadro 7: Escore de Child-Pugh^{155,156}.

Fatores	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Grau I e II (<i>conforme Quadro 18</i>)	Grau III e IV (<i>conforme Quadro 18</i>)
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 tempo de prolongamento	<1,7 0 - 4 seg	1,7 - 2,3 4 - 6 seg	>2,3 >6 seg

Quadro 8: Critérios de West-Haven para classificação da encefalopatia hepática.

Grau	Consciência	Comportamento; exame físico/neurológico
Mínima	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 atenção, confusão leve, ansiedade, euforia, apraxia, labilidade emocional, hálito hepático.
II	Letargia	Apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo*, alterações na personalidade evidente e comportamento inadequado, disartria, asterixe evidente.
III	Sonolência a semi-torpor	Resposta aos estímulos verbais e dolorosos, confusão, desorientação grosseira (tempo e espaço**), comportamento bizarro, pode intercalar com agitação psicomotora e agressividade, rigidez muscular, clônus, hiperreflexia, sinal de Babinski bilateral, desaparecimento do asterixe**.
IV	Torpor a coma	Não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor, rigidez, postura de descerebração.

Adaptado de Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver, 2014¹⁵⁷.

*Desorientação no tempo se erro em ≥ 3 : dia do mês, dia da semana, mês, estação do ano, ano.

**Desorientação espacial se erro em ≥ 3 : país, estado ou região, cidade, local.

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

20. PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

A infecção pelo HBV ainda é prevalente em serviços de hemodiálise e de transplante renal, conferindo morbimortalidade significativa relacionada à disfunção renal. Todo paciente com insuficiência renal dialítica e/ou candidatos ao transplante renal devem ser rastreados para HBsAg e anti-HBc e ter sua documentação de vacinação para hepatite B verificada. Além disso, estes pacientes possuem a recomendação de testagem para anti-HBs 1 a 2 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 vacinal¹⁴⁴.

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

*Considera-se níveis normais de transaminases, para critério de tratamento de hepatite B crônica, valores de ALT ≤ 35 U/L para homens e ≤ 25 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 (ETV ou TAF). Há necessidade de ajuste de dose de ETV e TDF em pacientes com clearance de creatinina inferior a 50 mL/min. Já o TAF não necessita de correção para disfunção renal mas seu uso é contraindicado em indivíduos com depuração de creatinina menor que 15 mL/minutos e que não estejam em diálise²⁷

21. COINFECÇÃO PELO HBV E HIV

Aproximadamente 5,1% dos casos detectados de infecção pelo HBV no Brasil apresentam coinfeção pelo HIV³. As PVHA possuem indicação de rastreamento semestral para HBV com HBsAg e anti-HBc total e devem ter sua situação vacinal verificada.

A coinfeção HBV/HIV está associada a um maior risco de cronificação do HBV, níveis mais elevados de HBV-DNA, taxa de clearance de HBeAg mais lenta¹⁵⁸ e com uma progressão acelerada da fibrose hepática e com maior risco para desenvolvimento de CHC, cirrose e descompensação hepática^{159,160}. Ademais, a presença de infecção oculta (presença de HBV-DNA detectável em indivíduos HBsAg não reagente) é mais frequente em PVHA (até 10-45%)¹⁶¹, o que pode justificar a preferência do uso de esquemas contendo tenofovir mesmo em PVHA com anti-HBc reagente isolado.

A coinfeção pelo HBV eleva o risco de mortalidade geral em 50% e em mais de três vezes as mortes relacionadas ao fígado em comparação com a monoinfecção pelo HIV¹⁶². Após a redução da mortalidade relacionada ao HIV pela disponibilidade da TARV, a mortalidade relacionada à hepatopatia emergiu como uma das principais causas de óbito em PVHA¹⁶³.

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 AN - como pró-fármacos de tenofovir (TDF, TAF), lamivudina (3TC) e entricitabina (FTC) - possuem boa atividade para ambos vírus. Já o ETV possui alta potência contra o HBV, mas fraca para o HIV¹⁶⁴. Porém, tanto a 3TC quanto a FTC possuem baixa barreira genética para o HBV, não devendo ser utilizadas como monoterapia para o HBV em indivíduos coinfectados HBV/HIV, pelo risco de desenvolvimento de resistência viral e posterior exacerbação da hepatopatia¹⁶⁵. Além disso, a resistência à 3TC ou à FTC pode levar à resistência cruzada ao ETV, comprometendo seu uso.

Desse modo, em pacientes coinfectados HBV/HIV, recomenda-se o início imediato do tratamento para ambas as infecções com esquema contendo **TDF** ou **TAF**, incluindo aqueles com infecção oculta pelo HBV, por médico especialista com experiência no cuidado de ambas infecções. O início do tratamento, assim como em indivíduos monoinfectados pelo HIV, não depende da contagem de linfócitos TCD4+¹⁶⁴, visando a melhor preservação da imunidade e prognóstico em relação ao risco futuro para morbimortalidade não relacionada à AIDS.

Além disso, em relação à infecção pelo HBV, a indicação de tratamento imediato utilizando a coinfeção pelo HIV como critério isolado, independente 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 isolado só está indicado para o tratamento de pacientes com hepatite B. Portanto, seu uso é permitido para PVHA somente quando há coinfeção com HBV e quando o uso de TDF e ETV estiverem contraindicados.

A decisão entre utilizar TDF ou TAF deve seguir as mesmas recomendações para monoinfectados pelo HBV. Indivíduos coinfectados HIV/HBV que estão em uso de TDF e preencham critérios para a utilização do TAF poderão realizar a troca (*switch*) desde que não apresentem contraindicações ao uso do TAF. 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 (ETV) 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 (≥ 6 meses) do HIV, não devendo ser considerado como um dos medicamentos da TARV. Entretanto, frente à possibilidade de resistência antiviral para HBV pelo uso prévio praticamente universal de lamivudina (3TC) em PVHA, o uso de ETV deve ser evitado em caso de coinfeção HBV/HIV.

Ao se iniciar a TARV em pacientes coinfectados, aconselha-se o monitoramento para síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) para o HBV durante os primeiros 3 meses de terapia, especialmente em pacientes com cirrose ou fibrose avançada (pelo risco aumentado de descompensação hepática) e naqueles com baixas contagens de linfócitos TCD4+, pelo maior risco de SIRI⁷².

A interrupção da TARV ou a alteração do esquema antirretroviral com a retirada de tenofovir (TDF ou TAF) em indivíduos coinfectados HBV/HIV deve ser evitada, pelo alto risco de exacerbação grave e descompensação da hepatopatia, especialmente na ausência de soroconversão do HBeAg e em indivíduos com fibrose avançada ou cirrose⁷².

Não se recomenda a simplificação ou 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 para indivíduos coinfectados e que estejam sob 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 possuem 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 devido às infecções oportunistas associadas ao HIV^{166,167}.

21.1. PVHBV e uso de PrEP para HIV

Indivíduos que desejam fazer uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) para HIV devem ser testados para HBsAg e ter sua documentação do esquema vacinal para hepatite B verificada. Aqueles HBsAg não reagentes e sem documentação do esquema vacinal completo devem ser encaminhados para vacinação.

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 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 TDF e ser redirecionado para o fluxo de acesso aos tratamentos para hepatite B no SUS. Já na situação de suspensão da PrEP, está recomendada a manutenção do tratamento da hepatite B com TDF ou TAF, conforme critérios para seleção de AN preconizados neste Protocolo, também pelo fluxo definido para acesso aos tratamentos da hepatite B no SUS.

Em virtude da exposição à entricitabina, que apresenta grande semelhança à lamivudina, há possibilidade de desenvolvimento de resistência cruzada ao ETV. Portanto, não está recomendado o uso de entecavir (ETV) em pacientes que vivem com infecção pelo HBV e que fizeram uso prévio de PrEP com TDF/FTC.

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

22. COINFECÇÃO HBV E HCV

As hepatites B e C apresentam modos de transmissão e populações vulneráveis em comum. Portanto, a coinfeção pode ocorrer em locais de alta endemicidade e, especialmente, em grupos de risco para transmissão parenteral¹⁶⁸.

A infecção aguda simultânea pelos dois vírus está relacionada ao uso de drogas injetáveis, aparecimento tardio e breve de HBsAg, curso bifásico da elevação de transaminases e taxas semelhantes à de monoinfectados para cronicidade^{169,170}. Já a coinfeção crônica 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 à monoinfecção pelo HBV ou HCV¹⁷¹.

Pacientes com infecção crônica pelo HBV que apresentam superinfecção pelo HCV possuem um risco aumentado de descompensação hepática¹⁷², que pode ser seguido por um clareamento do HBeAg e do HBsAg, ou pela persistência da infecção crônica pelo HBV. Por outro lado, a superinfecção pelo HBV em pacientes com hepatite C crônica é mais rara¹⁷³ e está associada, inicialmente, à supressão do HCV e a um risco de descompensação da hepatopatia, seguidos, geralmente, da cura funcional do HBV e persistência da hepatite C crônica. Contudo, em cerca de 25% dos casos de hepatite B aguda grave, nota-se resolução da coinfeção pelo HCV^{174,175}.

Todos os indivíduos coinfectados HBV/HCV possuem indicação de rastreamento semestral para CHC, mesmo após RVS do HCV ou cura funcional do HBV

22.1. Superinfecção pelo HBV

A infecção oculta pelo HBV (HBV-DNA detectável em indivíduos HBsAg não reagente) ocorre com maior frequência em indivíduos coinfectados pelo HCV (15-33%). 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 ao transplante hepático¹⁶¹. Portanto, 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 2).

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 de qual vírus é o 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 resposta virológica sustentada no tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta (DAA)¹⁷⁶.

Em pacientes 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 em comparação àqueles anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) - 24%-1,4%, e 9%-0,5%, respectivamente. Além disso, o risco de exacerbação da hepatite foi estatisticamente maior, em torno de cinco vezes, nos pacientes HBsAg reagente com HBV-DNA detectável em relação aos HBsAg reagente com carga viral indetectável^{176,177}. Os casos de reativação ocorrem, geralmente, entre 4 - 12 semanas do início do tratamento com DAA¹⁷⁸. Há descrição de raros casos com evolução para insuficiência hepática com necessidade de transplante e/ou com desfecho para óbito¹⁷⁹. 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 - e deve-se garantir o seguimento clínico após o término do tratamento com DAA, para avaliar a necessidade de manter ou introduzir tratamento com AN para hepatite B.

Atualmente, orienta-se o tratamento de todos os indivíduos com infecção ativa pelo HCV (HCV-RNA detectável), independente se aguda ou crônica, com raras exceções¹⁸⁰. As recomendações e orientações sobre tratamento da hepatite C estão disponíveis no [PCDT de Hepatite C e coinfeções](#), e nas [normativas vigentes](#).

22.2. Prevenção da reativação do HBV durante e após o tratamento com DAA

a) Pacientes HBsAg reagentes

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 do HCV, geralmente, ser dominante em relação ao HBV, deve-se avaliar não apenas os níveis de HBV-DNA e ALT como critérios de tratamento, mas ter atenção especial às outras indicações, como estadiamento da doença hepática, sinais de cirrose, presença de manifestações extra-hepática, história familiar de CHC, entre outros. Na presença de indicação de **tratamento** para hepatite B, deve-se iniciar o uso de AN (TDF, ETV ou TAF, conforme [fluxograma para seleção de AN](#)) antes ou concomitantemente à introdução de DAA, e manter o análogo até atingir critério de interrupção de tratamento.

Por outro lado, para pacientes HBsAg reagente que não possuem indicação de tratamento da infecção pelo HBV, recomenda-se a **profilaxia** antiviral com AN (TDF, ETV ou TAF, utilizando os mesmos critérios de seleção em relação ao tratamento), com início logo antes ou simultaneamente ao DAA e mantendo-a, pelo menos, até a coleta da carga viral de hepatite C para controle de resposta virológica sustentada (RVS) (**12 a 24 semanas** do término do DAA)^{176,177}.

Independente do uso de AN como tratamento ou profilaxia, deve-se monitorar os níveis de ALT (a cada 4-8 semanas) e HBV-DNA (a cada 3-4 meses e em caso de elevação de ALT $\geq 1,25$ vez o valor pré-DAA), até 6 meses após término do DAA utilizado no tratamento da hepatite C¹⁷⁸.

Após 6 meses do término do tratamento da hepatite C, em caso de suspensão do AN naqueles em uso de profilaxia, deve-se manter o monitoramento do paciente [preconizado](#) neste Protocolo, com atenção para os parâmetros de indicação de tratamento, uma vez que, após a cura do HCV e a retirada do seu efeito supressor sobre o HBV, pode haver uma maior atividade do HBV. De outro modo, em casos de tratamento vigente para HBV, orienta-se seguimento clínico mais regular e específico.

b) Pacientes HBsAg não reagente e anti-HBc reagente

Indivíduos diagnosticados com hepatite C que apresentem anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) devem ser avaliados conforme resultado dos níveis de ALT e anti-HBs e seguir o mesmo [fluxograma de orientações de condutas frente à identificação de anti-HBc reagente e HBsAg não reagente](#) (Figura 2) para pacientes sem codiagnóstico. Estas mesmas orientações são aplicáveis aos indivíduos HBsAg reagente com HBV-DNA detectável.

Por outro lado, indivíduos diagnosticados com hepatite C que apresentem anti-HBc reagente (HBsAg não reagente) com anti-HBs ≥ 10 UI/mL e/ou HBV-DNA não detectável devem ser monitorados durante o tratamento com DAA e por 6 meses após seu término, com dosagem de ALT a cada 4 - 8 semanas. Caso o quadro evolua com elevação de pelo menos 1,25

vez o valor basal de ALT, deve-se solicitar HBsAg e HBV-DNA. Se houver sororreversão do HBsAg (HBsAg reagente em indivíduo previamente não-reagente) ou detectabilidade do HBV-DNA, deve-se introduzir AN para tratamento da hepatite B. Por fim, em caso de níveis de ALT com elevações menores que 25% dos níveis basais, recomenda-se a repetição da ALT entre 2-4 semanas para reavaliação^{177,178}.

As condutas frente a coinfeção HBV/HCV estão consolidadas na Figura 8:

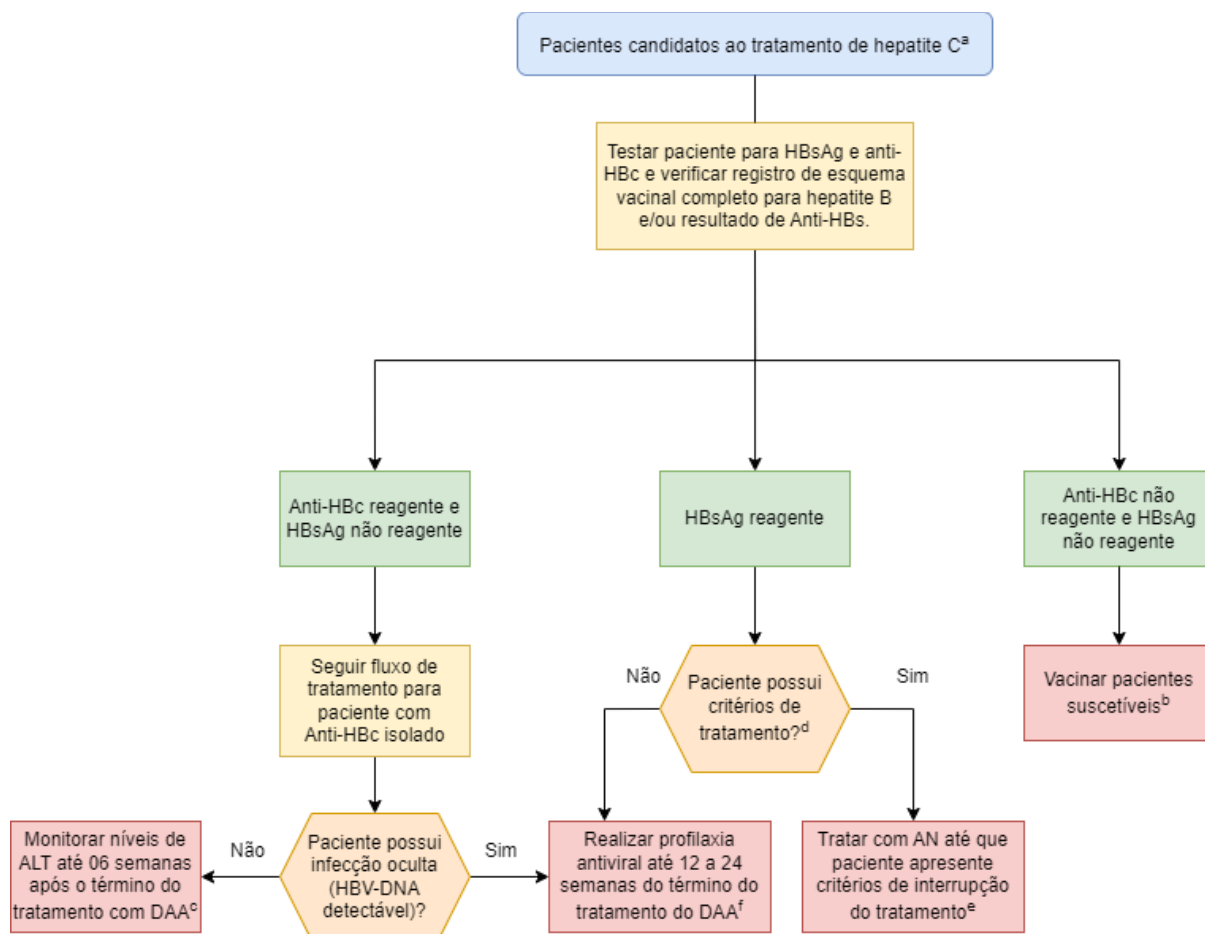


Figura 7. Fluxograma de condutas em coinfectados HBV/HCV.

^a Presença de HCV-RNA detectável, na ausência de contraindicação ao tratamento¹⁸¹.

^b HBsAg e anti-HBc não reagentes e sem registro de esquema vacinal completo ou não soroconversão pós-vacinal (utilizar até 2 esquemas em imunocompetentes; não há limite de doses para imunossuprimidos).

^c Monitorar a cada 4-8 semanas. Deve-se investigar valores de ALT $\geq 1,25$ vez o nível pré-DAA com HBsAg, HBV-DNA e HCV-RNA.

^d Ver item critérios para indicação de tratamento.

^e Ver item critérios de interrupção da terapia com AN.

^f Monitorar os níveis de ALT (a cada 4-8 semanas) e HBV-DNA (a cada 3-4 meses e em caso de elevação de ALT $\geq 1,25$ vez o valor pré-DAA), até 6 meses do término do DAA.

22.3. Critérios de suspensão da terapia com DAA para HCV em pacientes com coinfeção pelo HBV

A suspensão do tratamento com DAA para coinfeção por hepatite C está indicada em caso de significativa elevação dos níveis de ALT (≥ 10 vezes o LSN) e/ou sinais de descompensação hepática - BT ($> 3\text{mg/dL}$), 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 (se não estiver em uso), 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 suspensão do tratamento da hepatite C incluem: identificação de gestação, ausência de adesão ao tratamento e outros eventos adversos importantes¹⁸⁰.

23. COINFEÇÃO HBV E HDV

O vírus da hepatite D ou delta (HDV) depende da presença de infecção concomitante pelo vírus HBV para infectar um indivíduo e ambos os vírus possuem as mesmas vias de transmissão: parenteral e sexual¹⁸². 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 sanitárias¹⁸³.

A coinfeção pode ocorrer de duas formas: **coinfeção aguda** simultânea pelos dois vírus ou **superinfecção** do 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), apesar da proporção de casos evoluindo para insuficiência hepática aguda também ser maior do que nos quadros de monoinfecção por hepatite B^{183,184}.

Já a superinfecção do 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 hepática¹⁸³. Ademais, mais de 80% dos indivíduos superinfectados pelo HDV progridem para a coinfeção crônica HBV/HDV^{184,185}.

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

A coinfeção HBV/HDV é considerada a forma mais grave de hepatite viral em humanos, sendo associada a uma maior frequência de progressão para cirrose e de forma mais acelerada, até mesmo dentro de 2 anos da infecção¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Estima-se que entre 10-15% dos indivíduos com infecção crônica pelo HDV podem desenvolver cirrose dentro dos primeiros 5 anos de infecção, 55% em 20 anos e aproximadamente 80% desenvolvem no decorrer de 30 anos^{184,189-191}. 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 HBV¹⁸⁸.

A coinfeção HBV/HDV é considerada a forma mais grave de hepatite viral em humanos, com maior risco de progressão para a cirrose.

Estima-se que aproximadamente 15 - 20 milhões de pessoas no mundo vivem com coinfeção HBV/HDV, ou seja, cerca de 5% das pessoas com infecção pelo HBV^{186,187}. Entretanto, a prevalência global do HDV ainda é inexata, devido às estratégias de rastreamento heterogêneas e não padronizadas e pela inacessibilidade dos testes em muitas das regiões endêmicas.

Apesar da disponibilidade da vacina atual para hepatite B há 3 décadas, que também protege contra a coinfeção pelo HDV, estudos demonstram que não houve declínio significativo na prevalência do vírus, alguns apontando 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 usuários de drogas injetáveis, gays/MSM e trabalhadores do sexo¹⁸².

No Brasil, a Região Amazônica (especialmente Amazonas e Acre) possui locais com elevada endemicidade para o HDV¹⁸⁶. Há o predomínio do genótipo 3 na América do Sul, que parece estar associado a um curso mais grave durante a infecção aguda e a um risco maior de insuficiência hepática aguda¹⁹². Ainda, também foi descrita a presença de genótipos 1^{193,194} e 8, possivelmente relacionado ao comércio de escravos do passado¹⁹⁵ no Brasil.

23.1. Rastreamento e diagnóstico do HDV

O teste de escolha para **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 pelo HDV em cerca de 85% dos pacientes e, naqueles que apresentam resolução de ambas as infecções, geralmente há o declínio até níveis indetectáveis com o surgimento de anti-HBs reagentes¹⁹⁶.

Em indivíduos que apresentaram cura funcional do HBV e resolução da coinfeção pelo HDV, não há persistência de nenhum marcador da coinfeção pregressa pelo 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)¹⁹⁶.

Para **confirmação** de infecção ativa ou viremia pelo HDV, utiliza-se teste de biologia molecular, pela metodologia de reação em cadeia da polimerase - **PCR para HDV-RNA**¹⁸². Como resultado de uma complexa interação viral, a coinfeção pelo HDV costuma levar à supressão da replicação do HBV, porém isso não é a regra¹⁹⁷, 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 de infecção ativa seguem considerando apenas anti-HDV positivo e elevação de ALT.

O rastreamento da hepatite D com **anti-HDV** está indicado para indivíduos **HBsAg reagente** nas seguintes situações:

Pessoas ou filhos de indivíduos que são provenientes ou possuem algum vínculo epidemiológico com pessoas de estados da **Região Amazônica***; ou

Exacerbação da hepatite B crônica em pacientes com HBV-DNA suprimido (abaixo de 2.000 UI/mL) sem outra etiologia identificada.

* Os estados da 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 para anti-HDV não reagente, recomenda-se a repetição do teste nos indivíduos residentes da Região Amazônica (AM, AC, RR, RO, AP, PA, TO, MA, MT) com frequência **anual** enquanto apresentarem **HBsAg reagente**. Além disso, a repetição do exame 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, 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, em caso de permanecer não detectável, **anual** após o primeiro ano até detecção do HDV-RNA (para indicação de tratamento) ou perda do 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 a elevação de ALT¹⁹⁷. O fluxograma para rastreamento e diagnóstico da coinfeção HBV/HDV está disposto na Figura 9.

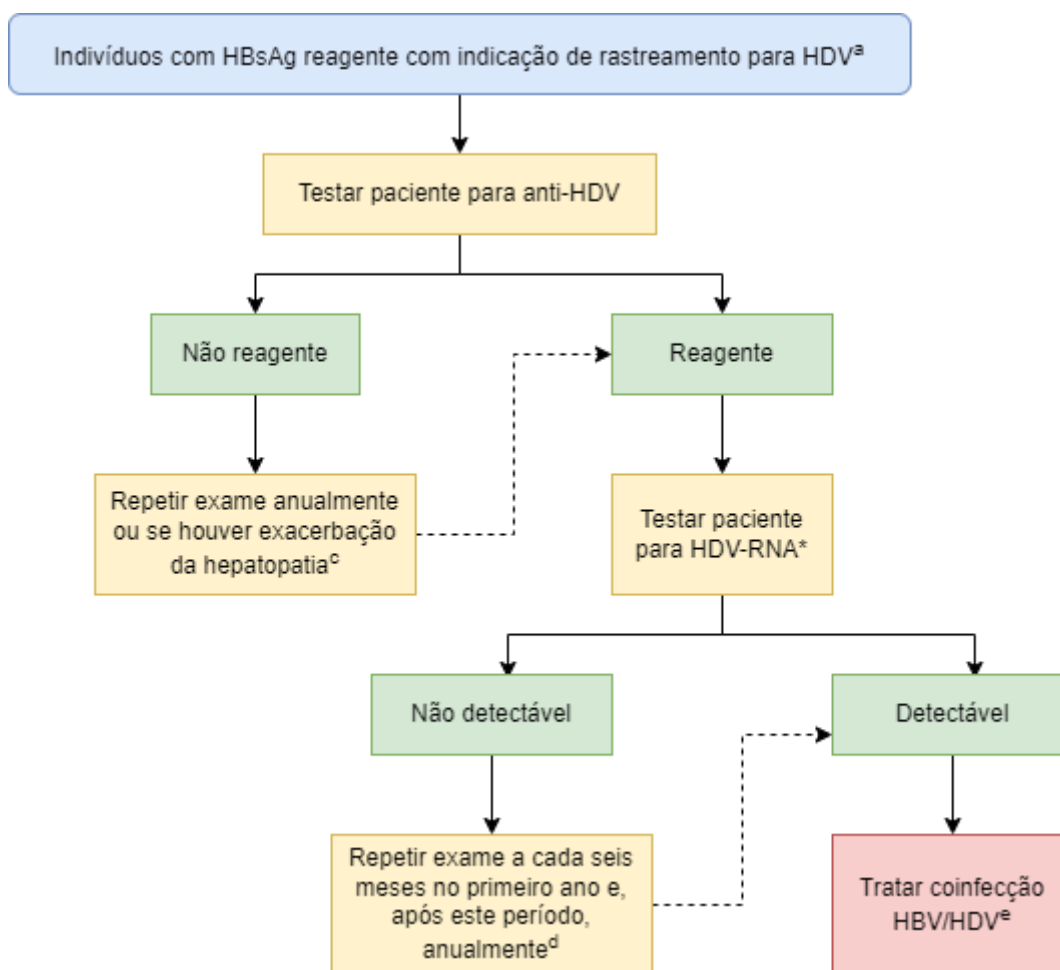


Figura 8. Fluxograma de rastreamento/diagnóstico para coinfeção HBV/HDV

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

^b Até perda do HBsAg ou resultado reagente para anti-HDV.

^c Para aqueles com indicação de rastreamento pelo vínculo epidemiológico, repetir apenas se continuar residindo em um estado da Região Amazônica.

^d Até perda do HBsAg ou resultado detectável para HDV-RNA e indicação de tratamento.

^e O tratamento do HDV é com alfapeginterferona associada a NA para todos os pacientes.

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

23.2. 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 da ALT) e histológica (decréscimo da atividade necroinflamatória na biópsia hepática). O desfecho **ideal**, assim como na monoinfeção pelo HBV, é a perda do HBsAg, que corresponde à eliminação do HDV e à cura funcional do HBV.

Métodos não invasivos para avaliação de grau de fibrose ainda não estão validados ou não apresentam boa performance em pacientes com coinfeção pelo HDV. Assim, a biópsia

hepática é considerada o método de escolha para estadiamento da hepatopatia¹⁹⁸. A repetição da biópsia hepática em indivíduos que apresentarem sinais clínicos e laboratoriais de piora da função hepática e que não possuam diagnóstico de cirrose deve ser individualizada. Recomenda-se alta suspeição de doença hepática avançada e, na presença de uma ou mais características clínicas, ultrassonográficas ou endoscópicas de doença hepática avançada, deve-se utilizar o escore de Child-Pugh para decisão do tratamento apropriado.

Para definição do tratamento, deve-se avaliar os níveis de HDV-RNA, a viabilidade do monitoramento da carga viral do HBV, o estadiamento hepático e a presença de contraindicações absolutas ao uso da alfapecinterferona.

A alfapecinterferona 2a, na dose de 180 mcg/semana, associada ao AN, é o único tratamento disponível atualmente para o HDV no Brasil e está indicado para todos os indivíduos com HDV-RNA detectável que não possuam contraindicação absoluta ao fármaco. 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 dos AN não apresentarem ação direta contra o HDV, estudos de pacientes demonstraram boa resposta com a associação de α pegINF com AN em indivíduos com genótipo 3 ou coinfectados com HIV, respectivamente^{199,200}. A escolha do AN (TDF, ETV ou TAF) deve se basear nos mesmos critérios utilizados na monoinfecção pelo HBV, sendo que a supressão persistente do HBV pode levar à redução gradual dos níveis do HBsAg e aproximar o indivíduo do desfecho ideal. Ademais, indivíduos com cirrose descompensada devem utilizar ETV na dose de 1 mg/dia em monoterapia, pela contraindicação absoluta à α pegINF, e devem ser listados 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 contraindicação absoluta ao interferon. A escolha do AN (TDF, ETV ou TAF) deve se basear nos mesmos critérios utilizados na monoinfecção pelo HBV.

A duração ideal do tratamento da hepatite delta é desconhecida²⁰¹. Diferentemente do uso de α pegINF em pacientes monoinfectados pelo HBV, não há regras bem definidas para interrupção precoce da alfapecinterferona durante o tratamento da coinfecção pelo HDV. Entretanto, a indetectabilidade do HDV-RNA na semana 24 de tratamento está associada à resposta sustentada no seguimento²⁰². Após 48 ou 96 semanas de tratamento, indica-se a interrupção da alfapecinterferona 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 suspensão do análogo deste Protocolo.

A duração habitual recomendada da terapia com α pegINF na coinfecção pelo HDV é de 48 a 96 semanas.

De outro modo, para aqueles que alcançaram **apenas uma das respostas** (bioquímica ou virológica) após 96 semanas de tratamento, pode-se optar, a critério do médico especialista, a manutenção do tratamento com α pegINF além de 96 semanas, observando-se a tolerabilidade do indivíduo e se houve desenvolvimento de alguma contraindicação absoluta a este fármaco. Apesar da limitação do pequeno número de indivíduos incluídos, um estudo que utilizou alfapecinterferona por até cinco anos obteve 23% de taxa de perda de HBsAg²⁰³.

Entretanto, em caso de falha terapêutica - não se alcançar **nenhuma das respostas** (bioquímica ou virológica) na semana 96 de tratamento - ou na identificação de evento adverso grave ou de contraindicação absoluta, o uso de α pegINF deve ser interrompido.

*Define-se como resposta bioquímica a normalização dos níveis de ALT para dentro dos valores de normalidade para o sexo, pelo laboratório local; e, resposta virológica, a supressão do HDV-RNA a níveis indetectáveis.

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

Aqueles que alcançarem resposta bioquímica e virológica nas semanas 48 ou 96 (ou além da semana 96) de tratamento possuem indicação de suspensão da α pegINF. Na ausência de ambas respostas (bioquímica e virológica) na semana 96 de tratamento, identificação de evento adverso grave ou de contraindicação absoluta ao fármaco, deve-se interromper o uso da alfapeginterferona.

Por fim, indivíduos com coinfeção pelo HDV que evoluem para cirrose descompensada devem ser listados para o transplante hepático e receber entecavir 1 mg/dia para supressão do HBV-DNA, reduzindo o risco de reinfecção do HBV e, consequentemente, do HDV. Por serem classificados como alto risco para reinfecção no pós-transplante hepático, indica-se o uso de análogo indefinidamente e de IGHAB por 1 ano após o transplante. A profilaxia adequada da reinfecção do enxerto pelo HBV está associada a altas taxas de cura do HDV (acima de 95%) e 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 10.

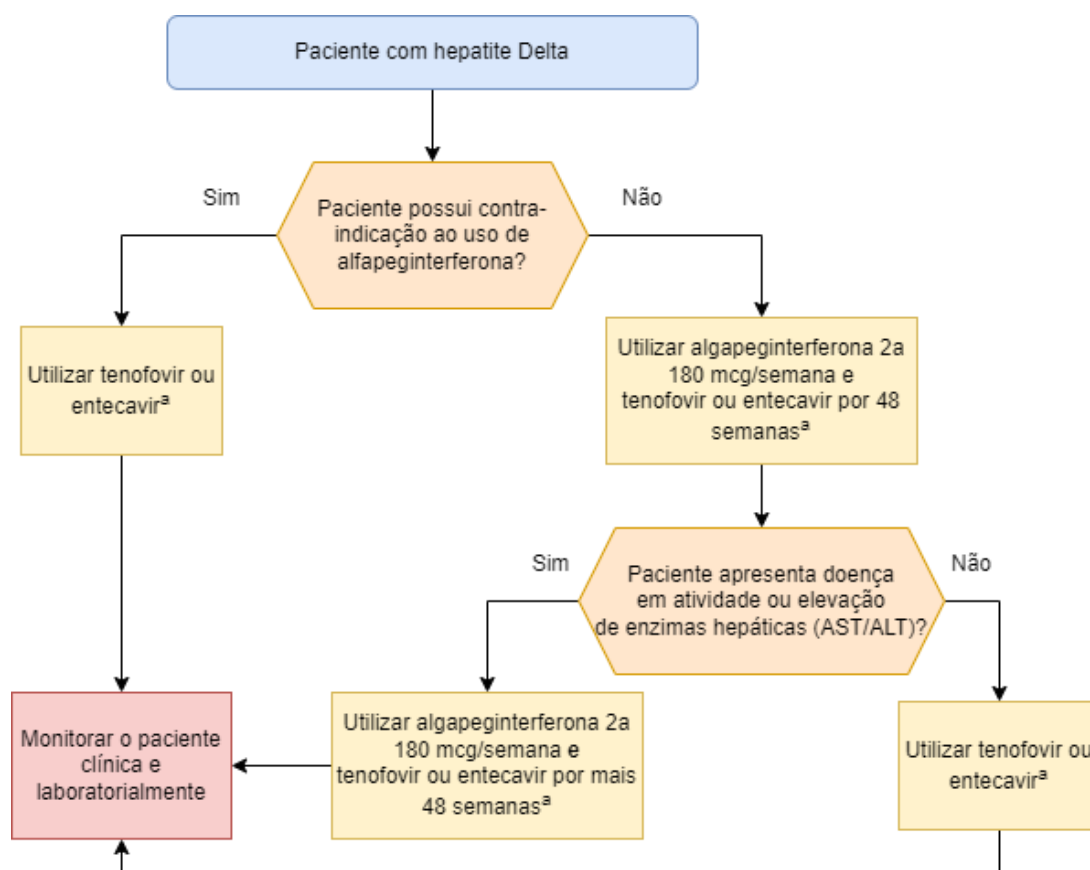


Figura 9. Fluxograma de tratamento em indivíduos com coinfeção HBV/HDV.

^a A seleção do AN (TDF, ETV ou TAF) deve seguir as mesmas orientações para pacientes monoinfectados pelo HBV ([ver fluxograma para seleção de AN](#)).

- Contraindicações absolutas a α pegINF incluem: gestação; hepatite aguda; hepatite auto-imune; insuficiência hepática grave; cirrose descompensada; reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia) à alfapeginterferona ou a outro componente da formulação.
- Deve-se realizar monitoramento semestral de HBV-DNA durante a terapia com α pegINF e NA e monitorar semestralmente o HDV-RNA e níveis de ALT $\geq 1,25$ x LSN. Em caso de HDV-RNA detectável e na ausência de contraindicação absoluta a α pegINF, associar alfapeginterferona ao AN.

23.3. Monitoramento durante e pós tratamento

Em relação à pesquisa de coinfeções, aos exames de rotina e ao monitoramento da doença hepática, deve seguir as mesmas recomendações em relação aos monoinfectados pelo HBV, a depender do tratamento instituído (Ver Itens 11.2 e 11.3 - [Exames complementares para seguimento de pessoas em tratamento para hepatite B](#) e [Monitoramento clínico durante uso de \$\alpha\$ pegINF](#)). Entretanto, existem algumas particularidades em relação ao seguimento na coinfeção pelo HDV, como a não validade de métodos não invasivos para estadiamento hepático e a indicação de rastreamento semestral para CHC para todos indivíduos.

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

Devido às baixas taxas de sucesso terapêutico com α pegINF - 20 a 30% para tratamentos de 48 semanas, considerando resposta virológica sustentada a não detecção do HDV-RNA sérico 24 semanas após o término de tratamento²⁰⁴ - e às altas taxas de recidiva tardia, após 24 semanas

da interrupção do α pegINF, da infecção pelo HDV (mais de 50% dos respondedores iniciais)²⁰⁵, é recomendado manter o monitoramento para HDV-RNA mesmo naqueles que responderam inicialmente ao tratamento. Desse modo, recomenda-se o seguimento com HDV-RNA a cada 6 meses, durante e após o término do tratamento com α pegINF, até que ocorra a cura funcional do HBV (perda do HBsAg) - que pode ser utilizada como critério de cura também para o HDV²⁰⁶.

Recomenda-se o seguimento com HDV-RNA a cada 6 meses durante e após o término do tratamento com α pegINF, até que ocorra a cura funcional.

Finalmente, indica-se o retratamento da infecção pelo HDV naqueles que apresentaram recidiva ou persistência do HDV-RNA após o término da terapia com α pegINF, desde que tenham apresentado resposta bioquímica e/ou virológica durante o tratamento e na ausência de contraindicação absoluta a α pegINF. Porém, classifica-se como **falha terapêutica** ao α pegINF a ausência completa de resposta - virológica (HDV-RNA detectável) e bioquímica (persistência de níveis de ALT acima do LSN para o sexo) - após **96 semanas de tratamento** com α pegINF, sendo **contraindicado** o retratamento do HDV nesta situação.

24. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com hepatite B e coinfeções devem ser atendidos em serviços especializados em infectologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com hepatite B e coinfeções devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

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 estas informações ao MS via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

25. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Global hepatitis report 2017. 2017 [cited 2021 Dec 7]. p. 1–83. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>

2. Benzaken AS, Razavi H, Schmelzer J, Razavi-Shearer D, Pereira G, Catapan E, et al. Hepatitis B Elimination in Brazil: revisiting the current strategy. 2019 [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/34898>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 7]. p. 1–80. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hepatites-virais/boletim_hepatites-virais-2022-internet-003.pdf/view
5. Weber DJ, Rutala WA. Occupational Health Update Focus on Preventing the Acquisition of Infections with Pre-exposure Prophylaxis and Postexposure Prophylaxis. 2016 [cited 2021 Dec 7];30:729–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.04.008>
6. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of Hepatitis B Virus After Drying and Storage for One Week. *Lancet*. 1981;317(8219):550–1.
7. Brian J. McMahon WLMA. Acute Hepatitis B Virus Infection: Relation of Age to the Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of the Carrier State on JSTOR [Internet]. 1985 [cited 2021 Dec 7]. p. 599–603. Available from: <https://www.jstor.org/stable/30133430?refreqid=excelsior%3A80826fd0186fcad2cd3e1d4bbdbef079>
8. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003;362(9401):2089–94.
9. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2010;14(3):381–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2010.05.007>
10. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* [Internet]. 1994;21(4):656–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814813>
11. Chiamonte M, Stroppolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999;85(10):2132–7.
12. Poh Z, Goh BBG, Chang PEJ, Tan CK. Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: A 10-year follow-up of 673 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):638–43.
13. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. 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(11):2886–95.
14. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98.

15. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, 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* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Dec 8];1(4):156–217. Available from: <https://canlivj.utpjournals.press/doi/pdf/10.3138/canlivj>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde [Internet]. 5ª. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2021. p. 1.126. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed.pdf0AISBN 978-65-5993-102-6
17. Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa nº 55/2019-cgae/.diahv/svs/ms. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. 2019;55(9286882):1–4.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais instruções para preenchimento ficha de investigação-Sinan NET. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2008 [cited 2022 Sep 27];1–4. Available from: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Instrucional_HEPATITES_VIRAIS.pdf
19. Franco TB; Júnior HMM. Integralidade na assistência à saúde: a organização das linhas do cuidado. O Trab em Saúde olhando e Exp o SUS no cotidiano; HUCITEC [Internet]. 2004;2. Available from: http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1311947118612INTEGRALIDADE_NA_ASSIST%CANCIA%C0SA%DADE-T%FAlio.pdf
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº, 3, de 28 de setembro de 2017. As diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do SUS obedecerão ao disposto no Anexo I. [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html#CAPITULO_I
21. Brasil. Ministério da Saúde. Linhas de Cuidado Secretaria de Atenção Primária. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS). Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia de Saúde Digital para o Brasil Estratégia de Saúde Digital. Secretaria-Executiva. Departamento de Informática do SUS. Estratégia de Saúde Digital para o Brasil 2020-2028. 2020. 128 p.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.546 GM/MS de 27 de Outubro de 2011. Redefine e amplia o Programa Telessaúde Brasil, que passa a ser denominado Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes (Telessaúde Brasil Redes) [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2546_27_10_2011.html
24. Anjum Q. False Positive Hepatitis B Surface Antigen Due to Recent Vaccination. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2014;8(2):189–93.
25. Giorgio Calisti; Omar Herman; Michelle Powley; Tazina Haque. Persistence of hepatitis C surface.pdf. London, UK;

26. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 2];46:160–70. Available from: www.elsevier.com/locate/jhep
27. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance A HE STUDY OF LIVER D I S E ASES T MERICAN ASSOCIATION FOR. *Pract Guid | Hepatol*. 2018;67(4):1560–99.
28. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Vol. 10, *Hepatology International*. Springer India; 2016. 1–98 p.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Acute hepatitis B virus infection [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/training/serology/videos/HBV-CDC_SerologyTraining-2015_low.mp4
30. Shiffman ML. Management of Acute Hepatitis B. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2010;14(1):75–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2009.11.013>
31. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico das hepatites virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Ministério da Saúde. 2018;2:125.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. 2014 [cited 2021 Dec 8];1º. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
33. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 149/2015. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-1492015>
34. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – DEIDT. 2019 [cited 2021 Dec 8]; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf
35. Brasil. Ministério da Saúde. Anexo V-instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação 2020 vacina BCG. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – DEIDT. 2020 [cited 2021 Dec 8];1–16. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros->
36. Sociedade Brasileira de Imunização. Guia de Imunização SBIm/SBI – HIV/Aids 2016-2017. 2016;
37. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação 4º Edição. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – DEIDT. [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 27]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/manuais/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view

38. Sarah Schillie, Claudia Vellozzi, Arthur Reingold AH, Penina Haber, John W. Ward NPN. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR E. Recomm Reports. 2018;67(1).
39. Zhuolun Song, Chong Dong, Xingchu Meng, Chao Sun, Kai Wang, Hong Qin, Chao Han, Yang Yang, Fubo Zhang, Weiping Zheng, Jing Chen, Keran Duan, Bowen Bi WG. Prophylactic strategy against de novo HBV infection for non-HBV related pediatric recipients with hepatitis B core antibody positive liver grafts. *Liver Transplant* [Internet]. 2021;27(1):96–105. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25813>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição PEP de risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>
41. Fitzgerald B, Kenzie WR Mac, Rasmussen SA, Leahy MA, Martinroe JC, Spriggs SR, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR E. Recomm Reports. 2018;67(1).
42. Brasil. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 369/2020-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 2]. p. 1–20. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2020/notas_tecnicas/nota_tecnica_n_369_2020_cgahv_dcci_svs_ms.pdf
43. Sonneveld MJ, Brouwer WP, Chan HLY, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;4(7):538–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30087-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30087-1)
44. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
45. Bell DM, Shapiro CN, Culver DH, Martone WJ, Curran JW, Hughes JM. 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* [Internet]. 1992 [cited 2021 Dec 8];1(5):263–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1344665/>
46. Labrecque DR, Muhs JM, Lutwick LI, Woolson RF, Hierholzer WR. The risk of hepatitis B transmission from health care workers to patients in a hospital setting—A prospective study. *Hepatology*. 1986;6(2):205–8.
47. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Thacker SB, Moolenaar RL, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus-Infected Health-Care Providers and Students Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for

Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff MMWR Editorial Board. 2012;

48. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Rev | Hepatol Commun*. 2019;3(1).
49. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors q. *J Hepatol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 10];335–52. Available from: www.elsevier.com/locate/jhep
50. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 SUPPL. 1).
51. Wong VWS, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HHF, Wong GLH, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1660–5.
52. Chen et coll. CJ. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Rev Francoph des Lab*. 2006;2006(381):17.
53. Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, Nguyen LH, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: The proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb;39(4):349–58.
54. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma C, et al. Virologic and Histologic Features of Chronic Hepatitis B Virus-Infected Asymptomatic Patients With Persistently Normal ALT. 2008;
55. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int*. 2006;26(4):445–50.
56. Chang Kim H, Mo Nam C, Ha Jee S, Hyub Han K, Kyu Oh D, Suh I. Papers Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*.
57. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DKH, Yuen JCH, Wong WM, Chan AOO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Dec 10];54(11):1610. Available from: [/pmc/articles/PMC1774768/](http://pmc/articles/PMC1774768/)
58. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. CLINICAL-LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. 2006;
59. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2007;47(6):760–7.
60. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):1–9.
61. Martin P, Lau DTY, Nguyen MH, Janssen HLA, Dieterich DT, Peters MG, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(12):2071–2087.e16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.007>

62. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. 2020 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://doi.org/10>
63. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2018 41 [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2021 Dec 10];4(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201835>
64. European Association for the Study of the Liver., Hígado AL para el E del. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. 2015;237–64.
65. Batheja M, Vargas H, Silva AM, Walker F, Chang Y hui, Petris G De, et al. Magnetic resonance elastography (MRE) in assessing hepatic fibrosis : performance in a cohort of patients with histological data. 2014;0–5.
66. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan 1;63(1):284–306.
67. Gurel S, Senturk H, Akarca US, Marcellin P, Flisiak R, Petersen J, Tsai N, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Kitrinos K, Subramanian GM, Mchutchison JG, Janssen H, Buti M GE. 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 | Cochrane Library [Internet]. *Hepatology international*. 2015 [cited 2021 Dec 10]. p. 9(1 SUPPL. 1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01073708/full#>
68. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(6):674–89.
69. Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, 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(1):68–74.
70. Bristol-Myers Squibb. Bristol-Myers Squibb. Empresa Biofarmacêutica Global. [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: bms.com/br
71. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y fan, Cianciara J, et al. Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *YGAST*. 2006;130:2039–49.
72. Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV . [cited 2022 Sep 27]; Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf
73. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. Bula Profissional de Saúde. Vemlidy® (tenofovir alafenamida).
74. Glidden D V, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL, Guanira J, Chariyalertsak S, et al. Metabolic effects of preexposure prophylaxis with coformulated tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *Clin Infect Dis*. 2018;67(3):411–9.

75. Shaheen AA, AlMattooq M, Yazdanfar S, Burak KW, Swain MG, Congly SE, 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 Sep 1;46(6):599–604.
76. Suzuki K, Suda G, Yamamoto Y, Furuya K, Baba M, Nakamura A, et al. Tenofovir–disoproxil–fumarate modulates lipid metabolism via hepatic CD36/PPAR-alpha activation in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* [Internet]. 2021;56(2):168–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01750-3>
77. Henry L Y Chan SF, Tak Yin Owen Tsang RM, G Mani Subramanian JGM. 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. *Artic Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 10];1:185–95. Available from: www.thelancet.com/gastrohep
78. Maria Buti EG, Harry L A Janssen SKA, John G McHutchison CQP. 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* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 10];1:196–206. Available from: www.thelancet.com/gastrohep
79. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(4):672–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039>
80. Venter WDF et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 10]. p. 803–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1902824?articleTools=true>
81. Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, 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 Apr 1;124(4):479–90.
82. Ogbuagu O et al. Longer-term safety of F/TAF and F/TDF for HIV PrEP: Discover trial week-96 results [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.croiconference.org/abstract/longer-term-safety-of-f-taf-and-f-tdf-for-hiv-prep-discover-trial-week-96-results/>
83. Jeong J 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(2).
84. Suzuki K, Suda GI, Yamamoto Y, Abiko S, Kinoshita K, Miyamoto S, et al. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. 2022 [cited 2023 Jan 30]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261760>
85. Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, Ooho A, Furusyo N, Kajiwara E, 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(4):713–22.

86. University Liverpool. HEP Drug Interactions [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: https://www.hep-druginteractions.org/prescribing_resources
87. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. 2015 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.001>.
88. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(4):800–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>
89. Bettina E. Hansen, 1, 2 Erik H.C.J. Buster, 1 Ewout W. Steyerberg, 3 Emmanuel Lesaffre, 2 4, Janssen1 and HLA. Prediction of the Response to Peg-Interferon-Alfa in Patients With HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Using Decline of HBV DNA During Treatment. *Antivir Ther.* 2006;82(November 2010):1135–42.
90. Papatheodoridi M, Papatheodoridis G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? *J Viral Hepat.* 2019;26(8):936–41.
91. World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
92. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014;384(9959):2053–63.
93. Tillmann HL, Patel K. Therapy of Acute and Fulminant Hepatitis B . *Intervirology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 10];57:181–8. Available from: www.karger.com/int
94. Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions, causes, prognosis, and results of liver transplantation. *Chinese J Gastroenterol.* 1993;10(4):351–8.
95. Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273–5.
96. Kuipers EJ, Yang VW, Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. 2017 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>
97. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis G V, Thessaloniki Anna-Bettina Haidich of, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 20];31(4):480–90. Available from: www.annalsgastro.gr
98. 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* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 20];148:221–244.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
99. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, 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). *Lancet Infect Dis.* 2016;16(5):606–17.

100. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 20];15:1031–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10239-x>
101. Ballalai, Isabella; Levi, Mônica; Kfour, Renato; Silva M de AÁ. Guia de Imunização SBIm / ABTO – Transplante de Órgãos 2019-2020. Guia Imunização SBIm [Internet]. 2020;3 a 31. Available from: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias>
102. Hager D, Jorgenson MR, Vanderloo J, Program DP, Yang D. Hepatitis B Prophylaxis for Non-Thoracic Solid Organ Transplant - Adult - Inpatient Clinical Practice Guideline . UW Heal. 2019;1–14.
103. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver2 Transplantation-June 20–23, 1983. *Hepatology*. 1984;4(1 S):107S–110S.
104. Gane EJ. Is hepatitis B immune globulin still needed after liver transplantation for chronic hepatitis B? *Hepatology*. 2017 Oct 1;66(4):1023–5.
105. Didier Samuel MDRMMD. Liver Transplantation in european patients with the hepatitis B surface antigen [Internet]. 1993 [cited 2021 Dec 20]. p. 1842–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199312163292503?articleTools=true>
106. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transplant Surg*. 1999;5(6):520–5.
107. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceno MN, Garcia- Kennedy R, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Surg*. 1999;5(6):491–6.
108. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DHG, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transplant*. 2000;6(4):429–33.
109. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JWC, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology*. 2017 Oct 1;66(4):1036–44.
110. Cholongitas E, Papatheodoridis G V. 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 Feb;13(2):353–62.
111. Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations.
112. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol*. 2012;56:1189–97.
113. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. 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 Transplant* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Dec 20];19(3):268–74. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.23600>
114. Bulent Degertekin, Steven-Huy B. Han, Emmet B. Keefe , Eugene R. Schiff, Velimir A. Luketic, Robert S. Brown Jr. , Sukru Emre, Consuelo Soldevila-Pico, K. Rajender Reddy , Michael B. Ishitani , Tram T. Tran , Timothy L. Pruett , Anna S. F. Lok. Impact of Virologic

Breakthrough and HBIG Regimen on Hepatitis B Recurrence after Liver Transplantation. *Bone*. 2011;23(1):1–7.

115. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, 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 Transplant* [Internet]. 2007 Mar [cited 2021 Dec 20];13(3):374–81. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.21041>
116. Singer GA, Zielsdorf S, Fleetwood VA, Alvey N, Cohen E, Eswaran S, 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* [Internet]. 2015;47(2):478–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.029>
117. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(9):2079–82.
118. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, Taneja S, Kumar A. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Liver Transplant* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Dec 20];19(9):1030–5. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.23692>
119. Stenberg Ribeiro M, Hagström H, Stål P, Ajne G. Transient liver elastography in normal pregnancy—a longitudinal cohort study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2019;54(6):761–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1629007>
120. Ammon FJ, Sohn C, Fluhr H, Kohlhaas A, Elshaarawy O, Mueller J, et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia Observational Study. *World J Gastroenterol*. 24(38):4393–402.
121. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(11):1810–5.
122. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9714):594–605. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61495-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61495-1)
123. Liu JF, Chen TY, Zhao YR. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. 2021 [cited 2021 Dec 20]; Available from: www.cmj.org
124. Wu Y, Liu J, Feng Y, Fu S, Ji F, Ge L, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy for HBV in different trimesters of pregnancy: systematic review and network meta-analysis. *Hepatol Int* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 20];14:180–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10026-0>
125. Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1141–7.
126. Beasley RP, Lee GCY, Roan CH, Hwang LY, Lan CC, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Obstet Gynecol Surv*. 1984;39(6):367–9.
127. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and

- meta-analysis. [cited 2021 Dec 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1363909/pdf/bmj33200328.pdf>
128. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):18–25.
 129. Park JS, Pan CQ. Viral factors for HBV mother-to-child transmission. *Hepatol Int.* 2017;11(6):476–80.
 130. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, et al. Serum Aminotransferase Flares in Pregnant and Postpartum Women with Current or Prior Treatment for Chronic Hepatitis B. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(3):255–61.
 131. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, 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* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 20];39(10):1225–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.12726>
 132. Calvin Q. Pan MD, Guorong Han MD, Huaibin Zou MD, and Hongxiu Jiang M. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1508660?articleTools=true>
 133. Jourdain G, Ngo Giang Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, Salvadori N, Cressey TR, Sirirungsi W, Achalapong J, Yuthavisuthi P, Kanjanavikai P, Na Ayudhaya OP, Siriwachirachai T, Prommas S, Sabsanong P, Limtrakul A, Varadisai S, Putiyanu N. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 20]. p. 911–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1708131?articleTools=true>
 134. Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2017;39(3):181–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.11.001>
 135. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inov. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. 252 p.
 136. Goyal A, Murray JM. The Impact of Vaccination and Antiviral Therapy on Hepatitis B and Hepatitis D Epidemiology. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 20];9(10):110143. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196970/pdf/pone.0110143.pdf>
 137. Chiu YC, Liao SF, Wu JF, Lin CY, Lee WC, Chen HL, 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. *J Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 20];165:767–772.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.059>
 138. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(3):271–81.

139. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;4(6):466–76. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30042-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30042-1)
140. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, 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(4):527–38.
141. Mogul DB, Ling SC, Murray KF, Schwarzenberg SJ, Rudzinski ER, Schwarz KB. Characteristics of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma in children: A multi-center study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):437–40.
142. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasil. Ministérios da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. p. 222.
143. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(SUPPL. 5):13–21.
144. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int*. 2018;38(1):23–32.
145. Levy M CN. World wide perspective of hepatitis B-associated glomerulonephritis in the 80s - PubMed [Internet]. 1991 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1770708/>
146. Michalak T. Immune Complexes of Hepatitis B Surface Antigen in the Pathogenesis of Periarteritis Nodosa A Study of Seven Necropsy Cases. [cited 2021 Dec 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2018251/pdf/amjpathol00743-0087.pdf>
147. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66.
148. D'amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. [cited 2021 Dec 20]; Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2805%2900684-7>
149. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Dec 20];61(6):1809–20. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.27723>
150. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2012;57(2):442–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.033>
151. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2010;52(2):176–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.007>
152. Cholongitas E, Papatheodoridis G V, Goulis J, Vlachogiannakos J, Karatapanis S, Ketikoglou J, et al. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B

- decompensated cirrhosis. 2015 [cited 2021 Dec 20];28:109–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289983/pdf/AOG-28-109.pdf>
153. Jihye Park¹, LastName KSJ, LastName HWLBKKSUKDYKSHA, LastNameKwang-Hyub Han^{1 2,3}, and Jun Yong Park¹,. Effects of Entecavir and Tenofovir on Renal Function in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated and Decompensated Cirrhosis [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669599/pdf/gnl-11-828.pdf>
 154. Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. 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* [Internet]. 2014;109(8):1223–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.145>
 155. Child CG TJ. Surgery and portal hypertension - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>
 156. Surg TJ, Portal AC. Pugh RN et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):1971–4.
 157. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 20];60(2):715–35. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.27210>
 158. Gilson RJC, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men. *Aids*. 1997;11(5):597–606.
 159. Singh KP, Crane M, Audsley J, Lewin SR. HIV-Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. 2017 [cited 2021 Dec 21];2035–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661989/pdf/nihms892024.pdf>
 160. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Dec 21];49(SUPPL. 5). Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.22883>
 161. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 21];71:397–408. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2819%2930259-4>
 162. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, 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(6):593–601.
 163. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing Mortality Due to End-Stage Liver Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1991 [cited 2021 Dec 21];32:492–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/32/3/492/284121>
 164. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais [Internet]. 2018. p. 410. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view

165. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2021 Dec 21];30(5):1302–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.510300525>
166. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *J Am Med Assoc*. 2000;283(1):74–80.
167. Brinker M Den, Wit FWNM, Dillen PMEW van, Jurriaans S, Weel J, Leeuwen R Van, et al. Marieke den Brinker. 2000;(September).
168. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. 2015 [cited 2021 Dec 21];28:221–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367211/pdf/AnnGastroenterol-28-221.pdf>
169. Mimms LT, Mosley JW, Blaine Hollinger F, Aach RD, Stevens CE, Cunningham M, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. [cited 2021 Dec 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1679121/pdf/bmj00045-0015.pdf>
170. Yan BM, Lee SS. Acute coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(12):729–30.
171. Liu CJ, Pei-Jer AE, Ae C, Chen DS. Dual chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. [cited 2021 Dec 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2790587/pdf/12072_2009_Article_9147.pdf
172. Wu J -C, Chen C -L, Hou M -C, Chen T -Z, Lee S -D, Lo K -J. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: Application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology* [Internet]. 1994 Apr 1 [cited 2021 Dec 21];19(4):836–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.1840190406>
173. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of Acute Hepatitis C Virus Superinfection in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. 2004 [cited 2021 Dec 21]; Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2804%2900031-9>
174. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Lee SS, Michalak TI, Swain MG. Profound suppression of chronic hepatitis C following superinfection with hepatitis B virus. *Liver Int*. 2007;27(5):722–6.
175. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Masiello A, Tonziello G, Sagnelli C, et al. HBV superinfection in HCV chronic carriers: A disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 21];49(4):1090–7. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.22794>
176. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172–80.
177. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(28):3181–91.

178. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Dec 21];66(1):13–26. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.29109>
179. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, 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(11):792–8.
180. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. [Internet]. 1375. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view
181. Ouseph R, Eng M, Ravindra K, Brock GN, Buell JF, Marvin MR. Review of the use of hepatitis B core antibody-positive kidney donors. *Transplant Rev* [Internet]. 2010;24(4):167–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2010.05.001>
182. Nouredin M, Gish R. Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery. 2013 [cited 2021 Dec 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918112/pdf/11894_2013_Article_365.pdf
183. Farci P, Niro GA. Clinical Features of Hepatitis D. 2012 [cited 2021 Dec 21]; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0032-1323628.pdf>
184. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749–56.
185. Felipo Botelho-Souza L, Pinheiro M, Vasconcelos A, De Oliveira Dos Santos A, Miguel J, Salcedo V, et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. [cited 2021 Dec 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5597996/pdf/12985_2017_Article_845.pdf
186. Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Dec 21];36:135–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/liv.13018>
187. World Health Organization. Hepatitis D [Internet]. [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>
188. Autonomo Clinicizzato di Gastroenterologia S, Fattovich Pantalena I Zagni Dipartimento di GM, Fattovich G. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 21];46:420–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1727859/pdf/v046p00420.pdf>
189. Mentha N, Clément S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 21];17:3–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>
190. Romeo R, Ninno D, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De Franchis R, et al. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *YGAST* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 21];136:1629–38. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2809%2900154-1>

191. Negro F, Baldi M, Bonino F, Rocca G, Demartini A, Passarino G, et al. Chronic HDV (hepatitis delta virus) hepatitis. *J Hepatol*. 1988;6(1):8–14.
192. Gomes-Gouvê MS, Soares MCP, Bensabath G, De Carvalho-Mello IMVG, Brito EMF, Souza OSC, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. [cited 2021 Dec 21]; Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/90/11/2638.pdf?expires=1640116752&id=id&accname=guest&checksum=BE021E19A5EEE690BA8288568DB474C8>
193. Scarponi CF, Kroon EG, Vieira DS, Paula Fernandes A, Gomes KB, Mota BE. 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* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 21];114:190074. Available from: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/dcGT6krKMCvDvT6ffHPDcJk/?format=pdf&lang=en>
194. Felipe L, Deusilene BSAC, Vieira S, De Oliveira A, Santos D, Vinycius A, et al. Characterization of the Genotypic Profile of Hepatitis Delta Virus: Isolation of HDV Genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. *Intervirology* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 21];58:166–71. Available from: www.karger.com/int
195. Santos MDC, Gomes-Gouvêa MS, Nunes JDC, Barros LMF, Carrilho FJ, Ferreira A de SP, et al. The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res* [Internet]. 2016;224:6–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.08.003>
196. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis D - FAQs and Laboratory Testing Requests | CDC [Internet]. [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hdv/index.htm>
197. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, 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* [Internet]. 2010;52(5):658–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.036>
198. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtinghagen R, et al. Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int*. 2017;37(2):196–204.
199. Maria L, Borzacov P, Deadame De Figueiredo Nicolete L, Felipe L, Souza B, Oliveira A, et al. Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. 2016 [cited 2021 Dec 21]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.017>
200. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, De Mendoza C, Fernández-Montero J V., Labarga P, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on Hepatitis delta in HIV-infected patients. *Aids*. 2014;28(16):2389–94.
201. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(1):31–8.
202. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 21];13:2342–2349.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.029>

203. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis.* 2012;32(3):245–55.
204. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: A real-world experience. *Antivir Ther.* 2014;19(5):463–8.
205. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 21];60(1):87–97. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.27102>
206. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Dec 21];65(2):414–25. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.28876>

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) de Hepatite B e coinfeções 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 MS para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e 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).

Os participantes das reuniões de elaboração e atuantes na organização da atualização do referido PCDT estão descritos no Quadro A.

Quadro A. Participantes de reuniões e/ou atuantes na organização da atualização do PCDT.

Participantes	
Adalgisa de Souza Paiva ¹	Juan Miguel Villalobos Salcedo ¹
Alice Tung Wan Song ¹	Karen Cristine Tonini ²
Aline Almeida da Silva ²	Kycia Maria Rodrigues do Ó ^{1,4}
Ana Cristina Garcia Ferreira ^{1,2,3}	Leticia Cancelli Nabuco ¹
Ana Catharina de Seixas Santos Nastro ¹	Lino Neves da Silveira ²
Ana Mônica de Mello ²	Loraine Melissa Dal-Ri ²
Ana Paula Maciel Gurski ²	Lucimeire Neris Sevilha da Silva Campos ²
Antônio Alci Barone ¹	Maria Cassia Jacintho Mendes Correa ¹
Bruno Pinheiro dos Santos ²	Maria Clara Gianna Garcia Ribeiro ³
Carlos Alberto de Albuquerque Almeida Júnior ²	Maria Fernanda Badue Pereira ¹
Carlos Eduardo Brandão Mello ¹	Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz ¹
Carlos Norberto Varaldo ⁴	Mário Guimarães Pessoa ¹
Cirley Maria de Oliveira Lobato ¹	Mário Peribanez Gonzalez ¹
Cristiane Pereira de Barros ²	Mário Reis Álvares da Silva ¹
Cristiane Valle Tovo ¹	Marcelo Simão Ferreira ¹
Dráurio Barreira Cravo Neto ³	Mayra Santos Mourão Gonçalves ⁵
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto ¹	Patrícia Lofego Goncalves ¹
Edson Abdala ¹	Paula Pezzuto ²
Elton Carlos de Almeida ²	Paulo Roberto Abrão Ferreira ^{1,2}
Fernanda Fernandes Souza ¹	Raquel Stucchi ¹
Fernanda Gonçalves Ferreira Salvador ²	Raymundo Paraná Ferreira Filho ¹
Francisco José Dutra Souto ¹	Ronaldo Campos Hallal ³
Gilda Porta ¹	Simone Monzani Vivaldini ²
Gerson Fernando Mendes Pereira ³	Suzane Kioko Ono ¹
Gláucio Mosimann Júnior ^{1,2}	Tania Queiroz Reuter ¹
Irene Kazue Miura ¹	Themis Reverbel da Silveira ¹
Jeová Pessin Fragoso ⁴	Thiago Dahrug Barros ^{1,2}
José David Urbaz Brito ¹	Thor Oliveira Dantas ¹
José Boullosa Alonso Neto ²	Vencelau Jackson da Conceição Pantoja ⁵
José Nilton Neris Gomes ²	

¹ Especialistas; ² Áreas Técnicas do MS; ³ Gestor; ⁴ Sociedade Civil; ⁵ Conselho Federal de Enfermagem (Cofen).

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

A proposta de atualização do PCDT de Hepatite B e Coinfecções foi apresentada na 104ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 22 de novembro de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos 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).

Consulta pública

A Consulta Pública 94/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções, foi realizada entre os dias 14/12/2022 e 02/01/2023. Foram recebidas 03 contribuições. Foram recebidas 03 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/cp_conitec_094_2022_protocolo_clinico_e.pdf

3. Busca da evidência e recomendações

Para atualização das recomendações do PCDT de Hepatite B e Coinfecções foram realizadas buscas sistematizadas por diretrizes clínicas, revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados sobre o tema conforme as especificidades das seções. A partir de uma análise prévia das evidências, realizou-se a comparação destas com as atuais recomendações do PCDT vigente no SUS e foram elencados os pontos de divergências, as tecnologias mais recentes aplicáveis ao contexto da hepatite B, as estratégias atuais de enfrentamento a essa doença e as condutas em relação ao monitoramento clínico e profilaxias.

Com isso, foi possível destacar os principais pontos para atualização do PCDT e elaborar a primeira proposta de escopo para motivar a discussão com o painel de especialistas. A primeira reunião do painel de especialistas ocorreu em novembro de 2019 de maneira híbrida, com participações presenciais e *online*. Previamente os especialistas receberam a proposta inicial de escopo de atualização, elaborado pela CGAHV/DATHI/SVSA/MS, que elencava os pontos chave para atualização do PCDT. Complementarmente, durante o processo, foi aplicado uma adaptação do método Delphi para obter o consenso dos especialistas sobre recomendações específicas que apresentavam diferenças de parâmetros na literatura. Foram realizadas uma série de painéis de discussão com cada grupo de especialistas, para tratar dos temas específicos do PCDT. A proposta final foi discutida em um painel ampliado, com a participação dos especialistas de todas as áreas citadas anteriormente.

As discussões que permearam as reuniões para atualização do PCDT contemplaram todas as etapas da linha de cuidado e suas especificidades, considerando complexidade da infecção pelo HBV e particularidades das populações mais vulneráveis. Destacam-se os seguintes pontos, objetos de atualização na presente proposta:

- a) Inclusão de orientação sobre frequência de rastreio nas populações mais vulneráveis, no intuito de otimizar o uso dos testes rápidos e laboratoriais;
- b) Inclusão de orientações sobre esquemas de vacinação e critérios para solicitação de anti-HBs para controle de eficácia vacinal, de acordo com necessidades específicas de populações especiais, conferindo racionalidade ao uso desse exame;
- c) Redefinição do ponto de corte de ALT, indicativo de tratamento para hepatite B;
- d) Inclusão do tenofovir alafenamida (TAF) dentre as opções terapêuticas para hepatite B, seguindo os parâmetros estabelecidos pelo Relatório de Recomendação da Conitec, nº 616/2021, cujas orientações para a rede já ocorreram por meio da Nota Técnica nº 122/2022-CGAHV/DCCI/SVS/MS.
- e) Atualização de critérios para definição da prioridade na ordem de escolha dos medicamentos disponíveis, considerando a melhor relação de custo-efetividade.

- f) Definição de dose e posologia para o uso de medicamentos para hepatite B para população pediátrica e maior detalhamento acerca da indicação de tratamento nessas situações;
- g) Junção das recomendações do PCDT de profilaxia da reinfecção pelo vírus da hepatite B pós-transplante hepático como uma seção do PCDT de Hepatite B e Coinfecções, sob a ótica da integralidade da Linha de Cuidado;
- h) Definição de critérios para estratificação de risco de reativação da infecção pelo vírus da hepatite B em situações de imunossupressão e, a partir disso, definição de critérios para instituir monitoramento, terapia preemptiva ou profilaxia nesta situação.
- i) Estabelecimento de critérios para indicação de uso de imunoglobulina humana anti-hepatite B em associação com análogos nucleos(t)ídeos (AN) para profilaxia pós transplante hepático ou de outros órgãos sólidos, quando necessário, racionalizando o uso dessas tecnologias.
- j) Atualização do rol de AN indicados para profilaxia pós transplante, considerando a disponibilidade de TDF, TAF ou ETV, que fazem parte do rol de opções terapêuticas para hepatite B no SUS.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136