

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	2
OBJETIVOS .....	3
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO .....	3
FLUXOGRAMA 1: rastreio de infecção pelo VHB no pré-transplante .....	3
FLUXOGRAMA 2: profilaxia pós-transplante .....	4
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES .....	4
CONDUÇÃO CLÍNICA.....	5
Pré-transplante .....	5
Per-transplante .....	6
Pós-transplante .....	7
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO.....	9
MONITORAMENTO.....	9
CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
REFERÊNCIAS:.....	10
SIGLAS .....	11
HISTÓRICO DAS VERSÕES .....	11

### INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença infecciosa comum e prevalente em todo mundo. Sua infecção crônica é responsável por cerca de 30% dos casos de cirrose hepática e até 50% dos casos de carcinoma hepatocelular (CHC). Todo paciente candidato a transplante hepático por outras etiologias que não o vírus B (VHB) deve ser avaliado quando a contato prévio com o vírus e receber imunização, quando indicado, como forma eficaz de prevenção.

O transplante hepático é a melhor opção terapêutica para os pacientes que desenvolvem insuficiência hepática crônica avançada e suas complicações por hepatite B crônica. No entanto, o tratamento com inibidores de nucleotídeos de alta barreira genética pode melhorar significativamente a função hepática, a ponto de até um terço dos pacientes não necessitarem de transplante hepático (TH). Quando necessário, o sucesso do transplante está diretamente relacionado à profilaxia para recorrência do VHB pós transplante. Ela possibilitou o aumento da sobrevida em 5 anos pós transplante de 45% nos anos 90 para 85% nos dias atuais.

A recorrência do vírus B após o transplante hepático atingia 80 a 100% dos pacientes antes do surgimento da profilaxia. Após a introdução da imunoglobulina humana contra hepatite (HBIG) e da lamivudina, um inibidor na transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRN), esses índices se reduziram para menos de 10% - e com o entecavir e tenofovir, que são outros ITRNs, para menos de 5%. Esses ITRNs de alta potência estão disponíveis para uso na hepatite B desde 2005 (entecavir) e 2008 (tenofovir). Após o surgimento desses antivirais, avolumaram-se estudos realizados após o transplante hepático mostrando eficácia e segurança.

A principal função da HBIG é tentar neutralizar as partículas virais circulantes, reduzindo a chance de infecção do enxerto. Os hepatócitos, assim como os leucócitos, podem ser reservatórios virais. Antes do surgimento dos antivirais de alta potência, essa função do HBIG era essencial. Prevenir ou evitar a contaminação do enxerto continua sendo importante, mas com os antivirais de alta potência a chance de resistência é próxima a zero e o uso isolado destes agentes deve ser considerado, principalmente quando os fatores de risco para recorrência estiverem ausentes.

Diante do exposto, uma parcela significativa dos pacientes, que são aqueles sem os fatores de riscos listados abaixo, poderá fazer profilaxia sem a utilização da imunoglobulina. Além disso, deverá ser considerada a suspensão do HBIG após um ano de uso em muitos pacientes.

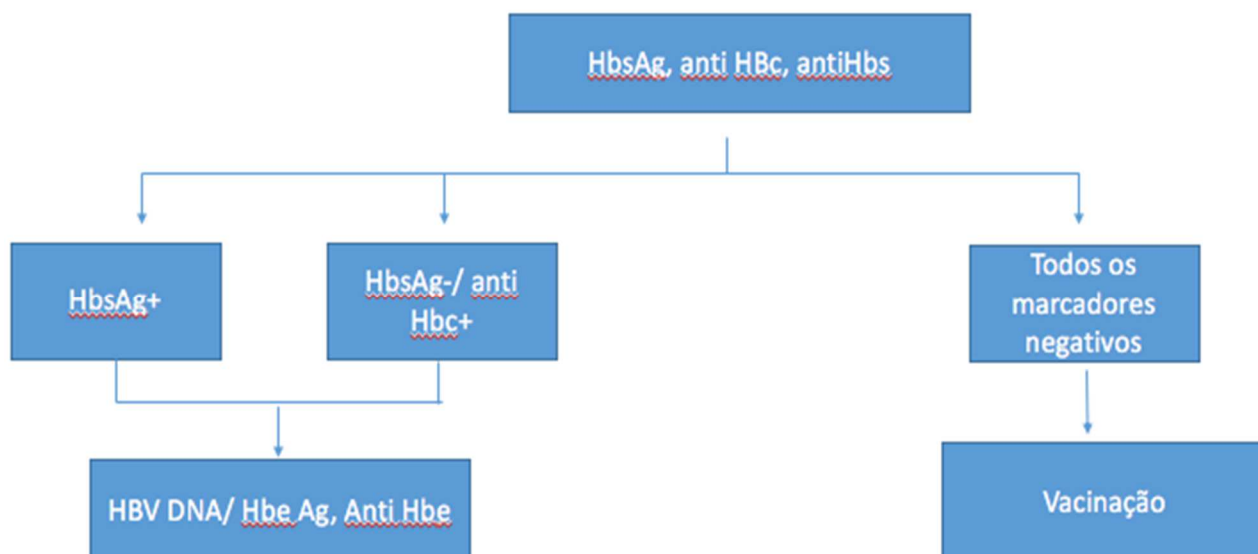
### OBJETIVOS

Padronizar as condutas relacionadas ao rastreio, prevenção e tratamento pré-transplante, bem como profilaxia de recidiva de hepatite B nos pacientes do Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

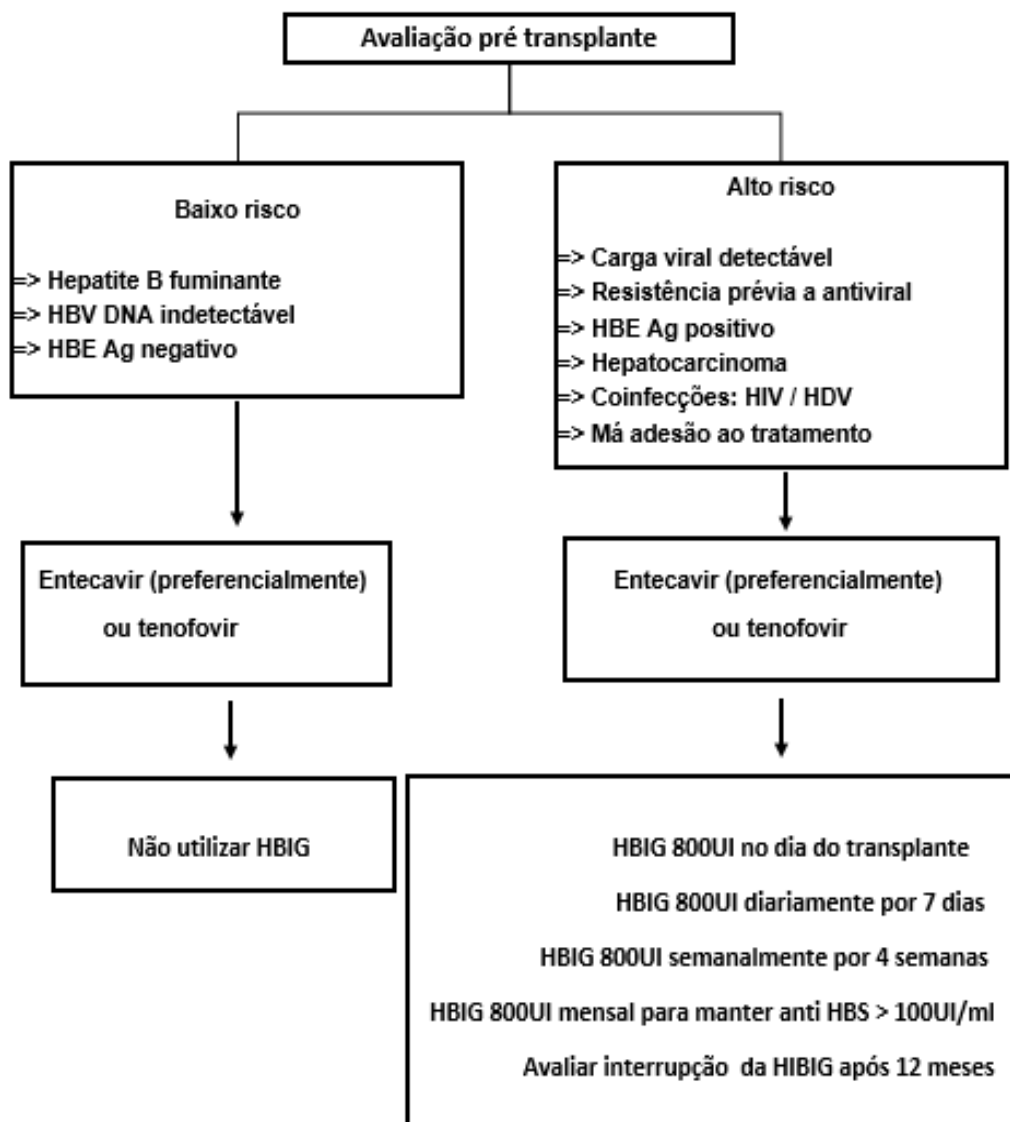
### CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

- Todos pacientes pré-transplante hepático em realização de protocolo para inscrição em lista.
- Pacientes com cirrose hepática ou CHC por hepatite B crônica pré, per e pós transplante hepático.
- Pacientes com hepatite B aguda que evoluem para insuficiência hepática fulminante com indicação de TH.

### FLUXOGRAMA 1: rastreio de infecção pelo VHB no pré-transplante



FLUXOGRAMA 2: profilaxia pós-transplante



ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

A avaliação dos candidatos a receber HBIG para prevenir recorrência de hepatite B pós-transplante é de competência da equipe médica do Transplante Hepático. A responsabilidade de fornecimento da imunoglobulina é da instituição.

### CONDUÇÃO CLÍNICA

#### Pré-transplante

Orientações gerais:

- Antes da inscrição, todo paciente deverá realizar sorologia para hepatite B (e hepatite B oculta) com: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM e IgG.
- Aqueles que apresentarem HBsAg ou anti-HBc (IgM ou IgG) positivos devem realizar a pesquisa de anti-HBe, HBeAg e carga viral (PCR DNA).

Pacientes sem hepatite B crônica:

- Pacientes com todos marcadores negativos deverão ser vacinados conforme esquema:
  - 3 doses de vacina para VHB de 20 mcg (dose padrão) IM nos intervalos de 0, 1 e 6 meses; e nova sorologia anti-HBs em 1 a 2 meses após a última dose. Intervalos reduzidos da vacina não são recomendados.
  - Deve-se ter como alvo a titulação protetora do anti-HBs > 10 UI/ml, e esses títulos devem ser checados anualmente.
  - Caso não haja positividade do anti-HBs, realizar mais um ciclo de vacinação com 3 doses. Uma alternativa, quando possível, é realizar a vacinação com dose dobrada (40 mcg) e em 4 doses (intervalos de 0, 1, 2 e 6 meses) conforme esquema pré-transplante renal ou pós-transplante hepático. A dosagem do anticorpo anti-HBs pode ser checada após cada dose de vacinação do segundo esquema, possibilitando abreviar o ciclo. Caso não haja soroconversão após o segundo ciclo de vacinação, não está indicado um terceiro esquema pela baixa chance de sucesso na soroconversão.
  - Os pacientes cujos títulos de anti-HBs caírem para < 10 UI/ml ao longo dos anos devem receber uma nova dose da vacina para *booster* de resposta imunológica.
- Pacientes com HBsAg negativo, anti-HBs negativo ou positivo e anti-HBc IgG positivo devem realizar a pesquisa da carga viral:
  - Se carga viral negativa (cicatriz sorológica ou falso positivo): pode-se considerar vacinação para aqueles anti-HBs negativo sobretudo se baixo risco de infecção prévia pelo VHB e imunossuprimidos.
  - Se carga viral positiva (infecção oculta): tratar com ITRNs nos moldes de pacientes HBsAg +.

- Pacientes com cirrose e hepatite B crônica:
  - Pacientes com cirrose por VHB, independentemente da carga viral e valores de ALT, devem receber ITRNs de alta barreira genética, sendo o entecavir o de primeira escolha (tabela 1).

**Tabela 1 – doses de inibidores da transcriptase reversa no tratamento da hepatite B:**

ENTECAVIR	TENOFOVIR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0,5 mg MID</b> para casos de cirrose Child-Pugh (CP) A e na ausência de tratamento com ITRN, ou histórico de resistência ao adefovir.</li> <li>• <b>1 mg MID</b> para pacientes com uso prévio de tenofovir ou outro ITRN, em casos de cirrose hepática descompensada (CP B ou C) e pós TH.</li> <li>• Atentar para ocorrência de acidose láctica em pacientes com MELD &gt; 20.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>300 mg MID</b></li> <li>• Escolha quando há histórico de resistência a lamivudina.</li> <li>• Atentar para piora da função renal e disfunção óssea.</li> </ul>
⇒ Ambas as drogas devem sofrer ajustes de dose quando <i>clearance</i> de creatinina for < 50 ml/min	

- Idealmente, o paciente deve ter carga viral PCR-DNA negativa ou indetectável para realização do TH. Deve-se monitorar a carga viral PCR- DNA em intervalos regulares de 3 meses.
- Pacientes com hepatite B aguda:
  - Nesses casos, o tratamento com ITRN não está rotineiramente indicado, já que mais de 95% dos indivíduos imunocompetentes apresentam clareamento da infecção sem tratamento.
  - Pacientes que evoluem com critérios de insuficiência hepática aguda devem receber tratamento com ITRN como forma de reduzir a carga viral em caso de necessidade de TH, conforme a tabela 1.

### Per-transplante

- Os pacientes devem ser classificados como de baixo ou alto risco para reinfecção pelo VHB conforme a tabela 2:

**Tabela 2 - Risco para reinfecção pelo VHB:**

ALTO RISCO	BAIXO RISCO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR DNA detectável no momento do TH (&gt; 100 UI/ml).</li> <li>• HBsAg ou HBeAg positivo no momento do TH.</li> <li>• Presença de CHC.</li> <li>• Histórico de resistência aos ITRN.</li> <li>• Coinfecção HIV ou HDV.</li> <li>• Adesão ruim ao tratamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR DNA indetectável no momento do TH.</li> <li>• Ausência de resistência aos ITRNs.</li> <li>• Insuficiência hepática fulminante.</li> <li>• Boa adesão ao tratamento.</li> </ul>

*Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).*

- Pacientes classificados como de **alto risco** deverão receber HBIG na dose de 800 UI na fase anepática. Dentre os fatores de alto risco, os associados mais fortemente a recidiva da infecção pelo VHB são PCR-DNA positivo no momento do TH (sobretudo se > 100 UI/ml) \* e presença de CHC.
- Pacientes classificados como de **baixo risco** não necessitam receber HBIG. \*\*
- As administrações de HBIG por via EV, IM e SC têm eficácia semelhante.

\* A dose de HBIG na fase anepática não está bem estabelecida, variando de 800 a 10.000 UI, de acordo com o centro, com seu uso em monoterapia ou combinado a ITRN. Para pacientes de alto risco com elevada carga viral (> 100.000 cópias) pode-se considerar doses acima de 800 UI, chegando até 4000 UI.

\*\* A não prescrição de HBIG tanto na fase anepática quanto no pós-transplante para os pacientes de baixo risco não é um consenso. Alguns centros usam a dose de HBIG semelhante à dos pacientes de alto risco na fase anepática; e para aqueles com PCR DNA indetectável e HBsAg negativos, realizam a suspensão da HBIG precocemente. A suspensão varia de períodos de 7 dias após o transplante até 6 meses a 1 ano. Observa-se uma tendência respaldada pela literatura ao não uso de HBIG nos pacientes com baixo risco de reinfecção, sobretudo naqueles em uso de ITRN de alta barreira genética (entecavir e tenofovir).

- Os casos de não uso de HBIG devem ser monitorizados periodicamente e posteriormente reavaliados em banco de dados para que possamos progredir com dados da nossa casuística quanto à conduta mais adequada do grupo para uso de HBIG pós transplante.

### Pós-transplante

- Prevenção de reinfecção:
  - Profilaxia combinada de HBIG + ITRN para os pacientes de **alto risco**.
  - ITRN em monoterapia para os pacientes de **baixo risco**.
  - Na primeira semana pós-transplante, os pacientes de alto risco devem receber 800 UI de HBIG IM por dia. Caso permaneçam internados, a dose será espaçada para 1 vez na semana durante 4 semanas. Após a alta, a dose deverá ser aplicada 1 vez ao mês.
  - Os pacientes realizarão a dosagem do anti-HBs visando títulos > 100 mUI/ml. Caso sejam alcançados títulos mais altos que 100 mUI/ml, pode-se reduzir a dose da HBIG para 600 a 400 UI 1 vez ao mês. Do contrário, mantém-se a dose de 800 mUI/ml 1 vez ao mês. Caso os títulos sejam inferiores a 100 mUI/ml, deve-se elevar a dose para 1000 mUI/ml ao mês.
  - Essa monitorização com anti-HBs deve ser feita nos primeiros 3 meses pós TH, e em seguida semestralmente para avaliação da necessidade de ajuste de dose da HBIG.

- Para os pacientes de alto risco, a profilaxia com HBIG está indicada por tempo mínimo de 1 ano, podendo-se considerar sua suspensão caso a caso. Caso seja optado pela suspensão, faz-se necessário auditar os casos para construção da casuística do grupo.
  - Manutenção de ITRN de alta barreira genética (entecavir ou tenofovir) indefinidamente para TODOS os pacientes no pós-operatório independentemente do risco de reinfecção.
  - A monitorização de recorrência do VHB e recidiva viral deve ser realizada com dosagem de HBsAg e VHB DNA a cada três meses no primeiro ano, e em seguida a cada 6 meses para todos pacientes, sejam eles de alto ou baixo risco.
- Tratamento de recorrência de hepatite B ou hepatite B “*de novo*” pós-transplante hepático:
    - É caracterizado pelo aparecimento do HBsAg ou carga viral detectável, com ou sem sintomas, em pacientes HBsAg negativos pré-transplante. Decorrem de exposição ao VHB nos pós transplante sem imunização adequada ou efetiva, e principalmente de infecção transmitida por doadores anti-HBc positivo. O risco varia de acordo com a sorologia do receptor.
    - Para tratamento, deve-se iniciar o uso ITRNs de alta barreira genética, tendo em vista as contraindicações e o histórico de resistência ao medicamento. A vacinação para VHB também deve ser revista e atualizada.

### CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

Não estão contemplados nesse protocolo:

- pacientes com hepatite aguda por VHB sem critérios para insuficiência hepática fulminante.
- pacientes com hepatite B crônica sem cirrose ou CHC.
- pacientes com recorrência de VHB ou VHB “*de novo*” pós transplante.

### MONITORAMENTO

- Todos os pacientes em avaliação pré-TH devem realizar rastreio de infecção por hepatite B e, quando indicado, vacinação.
- Pacientes com cirrose por hepatite B crônica ou CHC associado ao VHB e candidatos a TH devem ser monitorizados quanto a efeitos adversos dos ITRNs e possibilidade de resistência a cada três meses com positivação de marcadores (HBsAg e HBeAg) e carga viral (PCR DNA).
- Para pacientes pós-transplante, a monitorização de recorrência do VHB deve ser realizada com dosagem de HBsAg e PCR-DNA a cada três meses no primeiro ano e em seguida a cada 6 meses.
- Faz-se necessário auditar os dados relacionados ao uso do HBIG no pós-transplante para a contínua construção do protocolo.
  - Nos casos de pacientes com alto risco de recidiva, o monitoramento deve visar principalmente a avaliação da possibilidade de suspensão do uso da HBIG após um ano de transplante.
  - Nos casos de baixo risco é preciso monitorizar a taxa de recidiva na ausência da profilaxia com HBIG ou frente a sua suspensão precoce.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

### REFERÊNCIAS:

Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. World J Hepatol 2018; 10(3); 352-370

EASL 2017 Clinical Practice Guideline on the management of hepatitis B infection. Journal of Hepatology 2017; 67: 370-398

Fox AL, Terrault NA. The option of HBIG- free prophylaxis against recurrent VHB. Jou of Hepatol 2012; 56: 1189-1197.

Kasraianfard A, Watt KD, Lindber L et al. HBIG remains significant in the era of new potent nucleoside analogue for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. Intern Reviews of Immunol, 2014: 1-13.

Lens S, García-Eliz M, Fernández I et al. Shorter Hepatitis B Immunoglobulin administration is not associated to Hepatitis B recurrence when receiving combined prophylaxis after liver transplantation. Liver Int. 2018; 38 (11): 1940-1950.

Mainwall R, Kumar M. Prevention and Treatment of Recurrent Hep B after liver transplantation. Jou Clin Transl Hepatology 2016; 4:54-65.

PCDT Hepatite B e coinfeccões. Ministério da Saúde 1ª edição, 2017.

Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. Asian- Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016; 10: 1-98.

Sasadeusz J, Grig A, Hughes PD et al. Screening and Prophylaxis to prevent Hepatitis B Reactivation. Clin Liver Dis 2019; 23; 493-509

Terrault NA, Lok SFA, McMahan BJ et al. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis Guidance. Hepatol 2018; 67:4: 1560- 1598

Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: implications for liver transplant patients. Liver transpl 2018; 24: 465-469

### SIGLAS

CP	Child-Pugh
CHC	Carcinoma hepatocelular
HBIG	Imunoglobulina humana para vírus B
VHB	Vírus da hepatite B
HDV	Vírus da hepatite delta
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MELD	<i>Model of end-stage liver disease</i>
TH	Transplante hepático

### HISTÓRICO DAS VERSÕES

#### 1ª versão

- **Elaborada** em maio de 2020 por Júlia Faria Campos e Anderson Antônio de Faria.
- **Avaliada** em maio de 2021 por Ludmila Resende Guedes e René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Responsável técnico: Francisco Guilherme Cancela e Penna.
- **Aprovada** em setembro de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.