

BMJ Best Practice

Hepatite B

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	7
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	21
Critérios de diagnóstico	25
Tratamento	27
Abordagem passo a passo do tratamento	27
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	33
Novidades	42
Acompanhamento	43
Recomendações	43
Complicações	44
Prognóstico	45
Diretrizes	46
Diretrizes de diagnóstico	46
Diretrizes de tratamento	47
Recursos online	51
Referências	52
Imagens	64
Aviso legal	67

Resumo

- ◇ As pessoas são assintomáticas em sua maioria, mas algumas apresentam complicações como cirrose, carcinoma hepatocelular ou insuficiência hepática.
- ◇ Pessoas de áreas endêmicas (Ásia, África) ou usuários de drogas injetáveis e aquelas com comportamento sexual de alto risco apresentam um aumento do risco para infecção.
- ◇ Os marcadores sorológicos são essenciais para o diagnóstico e para avaliar a atividade da doença, incluindo a diferenciação de pessoas com infecção aguda e infecção crônica e portadores crônicos assintomáticos.
- ◇ A terapia para a infecção aguda quase sempre é de cuidados de suporte isolados. No entanto, alguns pacientes com infecção aguda podem desenvolver insuficiência hepática e talvez precisem ser encaminhados a um centro de transplante de fígado.
- ◇ A terapia para infecção crônica inclui análogos de nucleosídeo/nucleotídeo e alfainterferona peguilada.

Definição

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) transmitido por vias percutâneas e permucosas. A infecção por HBV também é uma infecção sexualmente transmissível. A infecção pode resultar em uma doença autolimitada que não requer tratamento, principalmente, em infecção adquirida por adultos, mas também pode resultar em estado cronicamente infectado, especialmente se adquirida por via perinatal ou na primeira infância.

[BMJ Best Practice podcast: hepatitis B - how to approach diagnosis and management of chronic infection]

Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde estima que, em todo o mundo, existem 257 milhões de pessoas que vivem com infecção por HBV (definido como sendo positivo para o antígeno de superfície da hepatite B).[9] Quase metade de todas as infecções ocorrem nas áreas altamente endêmicas do sudeste asiático (exceto Japão), China e África.[10] [11] Nessas regiões endêmicas, $\geq 8\%$ da população apresenta HBV crônico.[10] Em áreas de baixa endemicidade (por exemplo, Europa Ocidental, América do Norte, Austrália), $\leq 2\%$ da população apresenta HBV crônico. Além disso, o risco de infecção por HBV ao longo da vida varia amplamente no mundo, de 80% em regiões altamente endêmicas para $<20\%$ em regiões de baixa prevalência. Mundialmente, ocorreram 887,000 mortes relacionadas ao HBV em 2015, a maior parte delas em decorrência de complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular.[9]

[Fig-1]

Historicamente, os EUA têm sido uma região de baixa prevalência. Quanto à incidência, estima-se que 21,900 novas infecções agudas por HBV ocorreram nos EUA em 2015.[12] Para infecção crônica por HBV, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estimam que existem 850,000 pessoas nos EUA que vivem com hepatite B, embora sugiram que o número possa chegar a 2.2 milhões.[12] Dados não publicados do CDC indicam que metade de todas as infecções crônicas por HBV nos EUA ocorrem entre habitantes das ilhas asiáticas e do Pacífico e três quartos das infecções ocorrem em pessoas nascidas fora dos EUA. Os dados de mortalidade também mostram taxas desproporcionalmente maiores para habitantes das ilhas asiáticas e do Pacífico.[12]

Com base na segunda edição da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II – pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição), os americanos originários das ilhas asiáticas e do Pacífico (APIAs) foram subestimados como parte do número total de pessoas infectadas por HBV nos EUA. Além disso, foram identificados vários obstáculos ao tratamento do HBV nessa população. De um modo geral, esses obstáculos estão relacionados aos profissionais, pacientes e recursos, causando uma disparidade na saúde relacionada ao HBV na população de APIAs. Portanto, estratégias eficazes são necessárias para fornecer cuidados apropriados em relação à infecção por HBV nesta população.[13]

A US Preventive Services Task Force recomenda o teste de HBV para indivíduos nascidos em países onde a infecção por HBV é endêmica.[14]

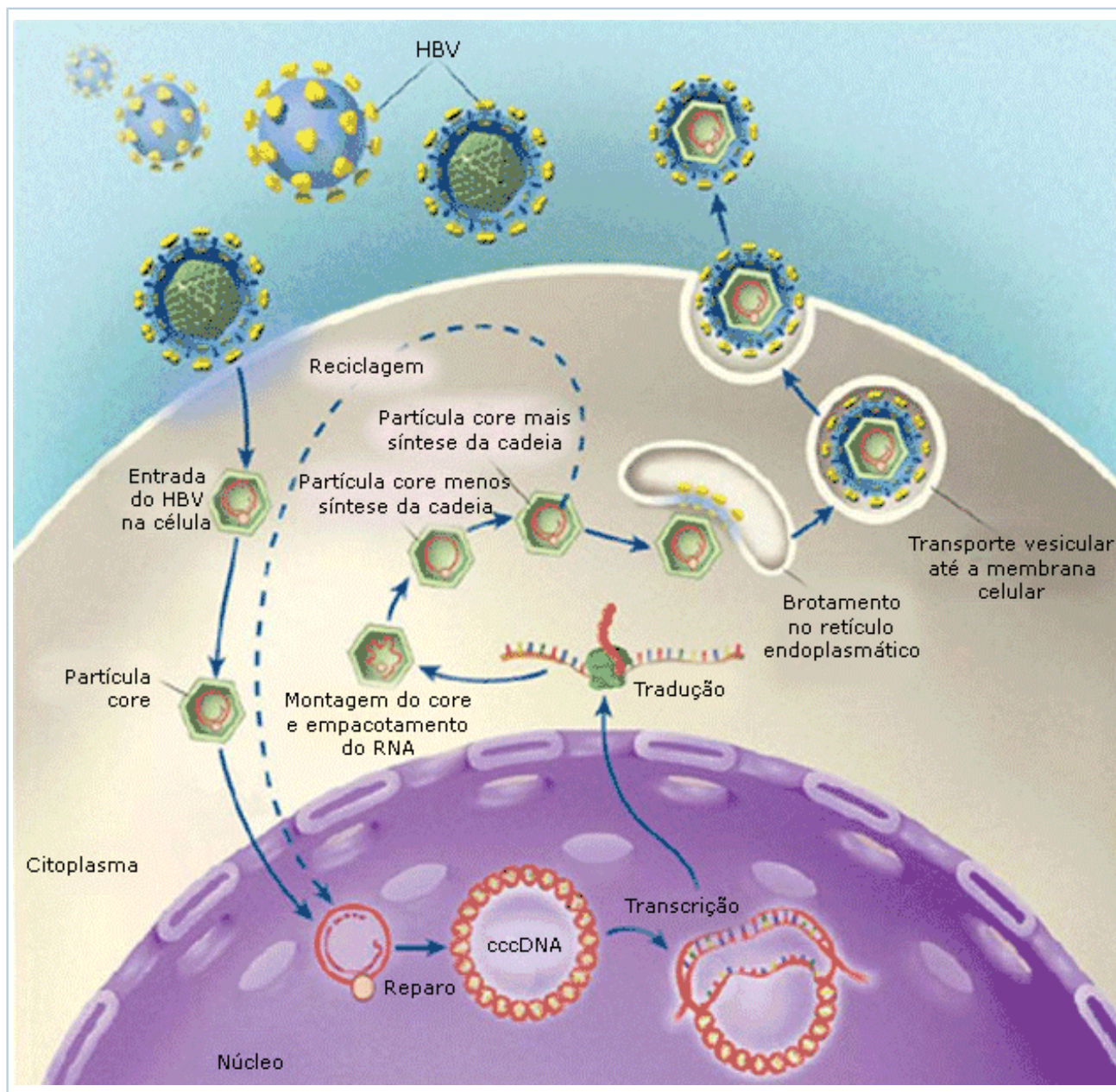
Etiologia

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) envelopado, não citopático, hepatotrófico e altamente infeccioso que pertence à família dos hepadnavírus.[15] [16] O envelope externo

do vírus contém três antígenos de superfície relacionados (HBsAg), sendo o mais abundante a proteína S. O desenvolvimento de imunidade celular e humoral ao HBsAg é uma proteção. Dentro do envelope está o nucleocapsídeo viral, ou core, que contém DNA circular de fita parcialmente dupla (HBcAg). Os peptídeos derivados de HBcAg induzem a uma resposta celular imune do hospedeiro crucial contra o HBV. O HBeAg serve de marcador para uma replicação ativa, mas sua função é desconhecida. A proteína X (HBx) pode ter participação na evolução do carcinoma hepatocelular. A polimerase do DNA tem função de transcriptase reversa na síntese de fitas negativas e positivas do DNA do HBV.[15] [16]

Fisiopatologia

O vírus não mata diretamente os hepatócitos.[16] Acredita-se que a resposta imune do hospedeiro aos antígenos virais seja a causa da lesão hepática na infecção por vírus da hepatite B (HBV).[17] A resposta imune celular, e não a resposta imune humoral, parece estar fundamentalmente envolvida na patogênese da doença. Acredita-se que a indução da resposta do linfócito T antígeno específica ocorra quando os linfócitos T do hospedeiro são apresentados aos epítomos virais pelas células apresentadoras de antígenos nos órgãos linfoides. Essas células T específicas para antígenos amadurecem e se expandem e, depois, migram para o fígado. Na infecção aguda por HBV, a maior parte do ácido desoxirribonucleico (DNA) do HBV é depurada dos hepatócitos através de efeitos não citocidas dos subprodutos inflamatórios dos linfócitos T CD8+, estimulados pelos linfócitos T CD4+, principalmente, a gama interferona e o fator de necrose tumoral alfa. Eles provocam a down-regulation da replicação viral e desencadeiam a lise direta de hepatócitos infectados pelas células T citotóxicas CD8+ específicas para HBV.[18] Em contraste, pessoas com infecção crônica por HBV mostram respostas fracas, infrequentes e restritas às células T específicas para HBV, e a maioria das células mononucleares em fígados de pessoas infectadas cronicamente com HBV não são antígeno inespecíficas.[19]



Ciclo de vida do vírus da hepatite B (HBV)

De Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. 2004; 350:1118-1129; usado com permissão

Devido à presença de HBV em locais extra-hepáticos, assim como a presença de DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) dentro dos hepatócitos, a erradicação do vírus é uma meta irreal com base nos medicamentos disponíveis atualmente. O DNA circular covalentemente fechado serve de molde para a transcrição do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro pré-genômico, uma etapa inicial vital para a replicação do HBV.[20] [21] [22] [23] A presença contínua do cccDNA nos hepatócitos é considerada um marcador da persistência viral. Infelizmente, as terapias atuais não foram efetivas na erradicação do cccDNA e só conseguem reduzir os níveis.[24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] Demonstrou-se que a persistência de níveis baixos de cccDNA no núcleo dos hepatócitos está relacionada ao efeito rebote do vírus após a interrupção da terapia. Além disso, a integração do DNA do HBV ao núcleo do hepatócito durante o processo de replicação poderia explicar o aumento do risco de carcinoma hepatocelular. Ademais, a coinfeção com o vírus da hepatite C (HCV) pode aumentar sinergisticamente a taxa de fibrose, cirrose e

câncer hepatocelular,[31] [32] [33] [34] pois tanto o HBV quanto o HCV podem infectar o mesmo hepatócito de forma independente.[35]

Classificação

genótipo do HBV[1]

Os genótipos do HBV são baseados nos 8% de variação intertípica da sequência completa de nucleotídeos do genoma e são distribuídos geograficamente.[2] Dados mostram que os genótipos do HBV podem ter um papel na progressão da doença hepática relacionada ao HBV e na resposta à terapia.[3] Estudos mostraram um aumento na soroconversão de HBeAg com o genótipo A e o genótipo B,[4] [5] [6] [7] embora um estudo tenha demonstrado que a melhora na soroconversão de HBeAg esteve limitada somente ao genótipo A.[8] Como melhoras na resposta ao tratamento têm sido observadas no tratamento com alfainterferona peguilada e não na terapia com nucleotídeo ou nucleosídeo, novas pesquisas seriam úteis antes de recomendar o teste de genótipo na prática clínica e de fazer a correlação com a resposta ao tratamento.[3]

- O genótipo A é encontrado nos EUA, no norte da Europa e na África. É associado a uma taxa maior de soroconversão de HBeAg com terapia com alfainterferona em comparação aos genótipos B, C e D.
- Os genótipos B e C são encontrados na Ásia e nos EUA. O genótipo B está associado a uma idade mais jovem da soroconversão do HBeAg, à necroinflamação hepática menos ativa, à remissão mais sustentada após a soroconversão do HBeAg, a uma menor taxa de progressão para cirrose e uma menor taxa de carcinoma hepatocelular, em comparação ao genótipo C. O genótipo C é o genótipo da hepatite B mais associado à cirrose e ao câncer hepático.[3]
- O genótipo D é encontrado nos EUA, no sul da Europa e Oriente Médio.
- O genótipo E é encontrado na África.
- Os genótipos F e H são encontrados na América Central e do Sul.
- O genótipo G é encontrado na África.

Prevenção primária

A prevenção primária pode ser através da imunização passiva com imunoglobulina humana contra hepatite B (IGHB) ou através da imunização ativa com a vacina contra a hepatite B (HBsAg recombinante inativo).^[49]

A Organização Mundial da Saúde recomenda que todos os lactentes devem receber uma série de vacinas contra a hepatite B, com a primeira dose administrada o quanto antes após o nascimento, preferivelmente em até 24 horas, seguida por duas ou três doses.^[39] Nos EUA, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomenda que bebês recebam uma primeira dose (vacina monovalente contra a hepatite B) em até 24 horas após o nascimento, com uma segunda dose em 1-2 meses (intervalo mínimo de 4 semanas após a primeira dose) e uma terceira dose em 6-18 meses (pelo menos 8 semanas após a segunda dose e pelo menos 16 semanas após a primeira dose). Se nenhuma dose for administrada ao nascimento, deverão ser administradas 3 doses de uma vacina contendo hepatite B em uma programação de 0, 1-2 e 6 meses, começando o mais breve possível. A vacina monovalente contra a hepatite B deve ser usada para doses administradas antes das 6 semanas de idade. Uma série com quatro doses da vacina contra hepatite B é permitida quando uma vacina combinada contendo hepatite B é administrada após a dose ao nascimento. A dose final (terceira ou quarta) na série de vacinas contra a hepatite B não deve ser administrada antes das 24 semanas de idade.^[50] Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem receber a vacina contra hepatite B em até 12 horas após o nascimento. Quando o status para HBsAg da mãe é desconhecido, os bebês devem receber a vacina contra hepatite B em até 12 horas após o nascimento, e aqueles com peso inferior a 2000 g também devem receber IGHb. Para bebês que pesam mais de 2000 g, o status para HBsAg da mãe deve ser determinado e, se positivo, deve-se administrar IGHb para o bebê o mais breve possível e em até 7 dias. Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem ser examinados para HBsAg e anti-HBs aos 9-12 meses de idade ou 1-2 meses depois de concluir a série de vacinas contra a hepatite B. Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem receber uma dose da vacina contra hepatite B em até 24 horas após o nascimento (se estabilizados clinicamente e o peso ao nascer for mais de 2000 g) ou uma dose na idade cronológica de 1 mês ou na alta hospitalar se o peso ao nascer for menos de 2000 g.^[50]

No Reino Unido, a partir do final de 2017, o programa de imunização infantil de rotina inclui hepatite B na vacina combinada para difteria, tétano, coqueluche, poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo B (DTPa/IPV/Hib/HepB).^[51] A vacinação com DTaP/IPV/Hib/HepB é recomendada aos bebês com 8, 12 e 16 semanas de idade, mas pode ser administrada desde 6 semanas a 10 anos de idade. Bebês nascidos de mães infectadas por hepatite B devem receber uma vacina monovalente contra a hepatite B ao nascimento (em até 24 horas) e em 4 semanas, seguida por uma vacina polivalente em 8 semanas e uma vacina polivalente adicional em 12 e 16 semanas; os bebês são examinados para HBsAg com um ano de idade e recebem mais uma dose da vacina monovalente contra a hepatite B. Bebês nascidos de mães infectadas por hepatite B também devem receber IGHb em até 24 horas após o nascimento, a menos que a mãe seja soropositiva para HBsAg e para anti-HBe, e o bebê também pese mais de 1500 g.^[51]

Indivíduos com alto risco de infecção por HBV devem receber vacina contra HBV (por exemplo, pessoas nascidas em áreas hiperendêmicas, pessoas em risco ocupacional, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, pacientes em diálise, indivíduos infectados por HIV, contactantes domiciliares e sexuais de portadores de HBV que são negativos para os marcadores sorológicos do HBV). A imunização com a vacina da hepatite B (HB) durante a gestação não parece ter efeitos teratogênicos no feto nem qualquer associação com parto prematuro ou aborto espontâneo. No entanto, os estudos foram limitados devido à falta de randomização ou ao tamanho pequeno e baixo poder estatístico.^[52] Nos EUA, o ACIP recomenda uma série com 3 doses da vacina monovalente contra hepatite B em 0, 1 e 6 meses. Adultos também podem receber uma vacina combinada contra hepatite A e B (HepA-HepB) em 0, 1 e 6 meses.^[53]

Em 2017, a Food and Drug Administration dos EUA aprovou a Heplisav-B®, a primeira nova vacina contra hepatite em 25 anos. A vacina contém um novo adjuvante de sequências imunoestimulatórias. A Heplisav-B® é administrada em duas doses com espaçamento de um mês. Essa é a única vacinação em duas doses disponível contra hepatite B. O ACIP recomenda a vacina em adultos ≥18 anos de idade com risco de contrair o vírus da hepatite B (por exemplo, pessoas com risco de transmissão sexual, pessoas convivendo com HIV, pessoas que estão presas e usuários de drogas injetáveis). A segurança não foi testada durante a gestação. Anticorpos de seroproteção contra antígenos de superfície da hepatite B foram obtidos em 90%

a 100% dos pacientes em ensaios clínicos randomizados, em comparação a 70% a 90% para a Engerix-B®.[54]

No Reino Unido, realiza-se um programa acelerado na maioria dos grupos de risco, com vacina administrada em 0, 1 e 2 meses ou, como alternativa, em 0, 1 e 6 meses, quando não é necessária proteção rápida e há probabilidade de adesão. O teste sorológico após a vacinação é recomendado de 1 a 2 meses após a última injeção.[55] As pessoas que não respondem sorologicamente devem ser vacinadas novamente.

As diretrizes do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomendam que todos os pacientes entre 19 e 59 anos de idade com diabetes (tipo 1 ou 2) devem ser vacinados contra o HBV.[56] Para pessoas com 60 anos ou mais, o ACIP recomenda que a vacinação esteja a critério do médico responsável pelo tratamento, por conta de dados menos consistentes nesta faixa etária.

Cronogramas de vacinação com doses adaptadas de vacina e testes séricos frequentes de perda de imunidade talvez precisem ser realizados em pacientes diabéticos que fazem diálise renal, pois uma metanálise demonstrou que esses pacientes apresentavam respostas imunes significativamente menores à vacinação de HBV em comparação a pacientes não diabéticos que fazem diálise.[57] No entanto, não houve associação entre a resposta imunológica à vacinação contra HBV e os pacientes positivos ou negativos para o vírus da hepatite C (HCV) em diálise renal.[58] As pessoas soronegativas para HBV com doença inflamatória intestinal devem ser vacinadas antes do início da terapia imunossupressora ou biológica.[59] Um aumento na dose da vacina contra hepatite B talvez seja necessário nos pacientes imunossuprimidos para atingir a imunidade.[31]

Rastreamento

O rastreamento de pessoas de alto risco pode reduzir a incidência e a prevalência, e o diagnóstico e tratamento precoces podem evitar a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular. Indivíduos de alto risco incluem lactentes nascidos de mães infectadas por vírus da hepatite B (HBV) que correm risco de transmissão por via perinatal de HBV a partir de sangue ou fluidos infectados durante o parto.[36] O contato sexual com parceiros infectados é um importante método de transmissão. O HBV está presente em grandes quantidades (10^8 a 10^{10} cópias/mL) no soro de indivíduos infectados e também pode ser detectado no sêmen, saliva e leucócitos.[15] A injeção de drogas com agulhas compartilhadas pode causar a transmissão da infecção por via percutânea. Os indivíduos nascidos em regiões endêmicas (por exemplo, Ásia, África) apresentam aumento do risco.[39] Os pacientes com história familiar de HBV e/ou doença hepática crônica ou carcinoma hepatocelular também apresentam aumento do risco de infecção. Acredita-se que o contato próximo, pessoal, inaparente ou despercebido contínuo das secreções infecciosas com as lesões na pele ou superfícies da mucosa também seja um modo de transmissão, pois o HBV permanece viável fora do corpo por tempo indeterminado.[46] O rastreamento também deve ser oferecido a todos os pacientes com doença inflamatória intestinal antes de iniciarem o tratamento.[59]

Prevenção secundária

Todas as pessoas com vírus da hepatite B (HBV) crônico que não são imunes à hepatite A devem ser vacinadas contra hepatite A. Os pacientes com HBV crônico devem evitar o uso excessivo de álcool (>20 g/dia em mulheres e >30 g/dia em homens), pois isso pode representar um fator de risco adicional para a rápida evolução para cirrose.[147]

Os parceiros sexuais e todos os contactantes domiciliares de pessoas HBsAg positivas devem ser vacinados para HBV, se forem testados negativos para os marcadores sorológicos do HBV.

As pessoas HBsAg positivas devem usar uma proteção de barreira durante o sexo se o parceiro não tiver sido vacinado ou se for naturalmente imune, não devem compartilhar escovas de dente ou lâminas, e devem cobrir cortes e arranhões abertos, limpar derramamento de sangue com água sanitária ou detergente e nunca devem doar sangue, órgãos ou sêmen.[77]

A imunoglobulina humana contra hepatite B (IGHB) deve ser administrada em profilaxia pós-exposição para parceiros sexuais casuais de pacientes com infecção por HBV, seguida por séries de vacinas para HBV.

Em pacientes com coinfeção pelo vírus da hepatite C (HCV), o tratamento do HCV com agentes antivirais de ação direta pode causar a reativação do HBV.[31] A maioria dos pacientes com coinfeção por HBV/HCV e doença avançada deve receber tratamento com um análogo de nucleosídeo/nucleotídeo.[31]

O risco de reativação do HBV nas pessoas que recebem quimioterapia ou terapia imunossupressora pode ser alto, e os pacientes devem ser avaliados para tratamento ou profilaxia.[31]

O tratamento em longo prazo com um potente análogo de nucleotídeo/nucleosídeo é recomendado para reduzir o DNA do HBV antes do transplante de fígado em indivíduos HBsAg positivos com fibrose avançada ou câncer hepatocelular.[31] [148] [149] [150] [151] Os pacientes pós-transplante com HBV requerem profilaxia em longo prazo. Atualmente, o padrão de cuidados para recorrência de HBV após transplante de fígado inclui uma combinação de IGHb e um análogo de nucleosídeo/nucleotídeo.[31] [152]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 40 anos assintomático se apresenta para uma consulta de rotina com nível de alanina aminotransferase (ALT) elevado (55 unidades internacionais [UI]/mL). Sua mãe morreu em decorrência de carcinoma hepatocelular, e ele tem uma irmã de meia-idade com "infecção por hepatite B". Seu exame físico está normal, e ele não apresenta sinais de doença hepática crônica.

Outras apresentações

É importante que os médicos reconheçam que a hepatite B tem quadros clínicos diferentes. Os pacientes podem ser assintomáticos ou podem apresentar hepatomegalia ou evidência de massa hepática ou sinais de doença hepática crônica. Alguns pacientes podem apresentar os sintomas de hepatite crônica pela primeira vez. Pacientes com sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia, mialgias) podem ter uma apresentação aguda de uma doença crônica.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A história natural da hepatite B é variável, complexa e dinâmica. O melhor método para fazer o diagnóstico para a infecção por vírus da hepatite B (HBV) é a suspeita clínica dos indivíduos com risco e avaliar os resultados de exames específicos relacionados ao fígado e testes sorológicos para HBV. Aproximadamente 70% dos pacientes com HBV agudo são assintomáticos e, portanto, o diagnóstico muitas vezes é difícil. Os pacientes cronicamente infectados com hepatite B também podem ser assintomáticos ou podem apresentar sinais e sintomas de doença hepática crônica, incluindo cirrose e suas complicações, carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiência hepática.

Indivíduos de risco

Lactentes nascidos de mães infectadas por HBV correm risco de transmissão de HBV por via perimucosa a partir do sangue ou de fluidos infecciosos durante o parto. O contato sexual com parceiros infectados é um importante método de transmissão. O HBV está presente em grandes quantidades (10^8 a 10^{10} cópias/mL) no soro de indivíduos infectados e também pode ser detectado no sêmen, saliva e leucócitos. A injeção de drogas com agulhas compartilhadas pode causar a transmissão da infecção por via percutânea. Globalmente, 2 bilhões de pessoas foram infectadas pelo HBV, sendo que 400 milhões têm HBV crônico, quase metade nas áreas altamente endêmicas do Sudeste Asiático (excluindo o Japão), China e África. Os homens apresentam um risco de infecção por HBV 1.6 vez maior em relação às mulheres. Os pacientes com história familiar de HBV e/ou doença hepática crônica ou carcinoma hepatocelular também apresentam aumento do risco de infecção. Acredita-se que o contato próximo, pessoal, inaparente ou despercebido contínuo das secreções infecciosas com as lesões na pele ou superfícies da mucosa também seja um modo de transmissão, pois o HBV permanece viável fora do corpo por tempo indeterminado.^[46]

Sintomas

Os principais sintomas associados à infecção aguda por HBV, principalmente em adultos, são os de síndrome semelhante à doença do soro: febre, calafrios, mal-estar, artralgias e erupção cutânea

maculopapular ou urticariforme. Outros possíveis sintomas incluem icterícia, náuseas, vômitos e dor no quadrante superior direito, que ocorrem em cerca de 30% dos pacientes com HBV agudo.[60] A grande maioria dos pacientes com HBV crônico são assintomáticos até desenvolverem CHC, cirrose e suas complicações, ou insuficiência hepática.

Achados do exame físico

Os principais achados físicos em pacientes com HBV sintomático agudo são hepatomegalia com sensibilidade à palpação e icterícia. No entanto, pacientes com HBV crônico sem cirrose, insuficiência hepática ou CHC podem apresentar um exame físico normal. Alguns pacientes com HBV crônico podem apresentar eritema palmar e aranhas vasculares, com ou sem sinais de hipertensão portal, incluindo ascite, icterícia e asterixis (flapping), o que sugere encefalopatia hepática.

Exames laboratoriais

Hemograma completo, perfil metabólico básico e perfil hepático (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT], bilirrubina, fosfatase alcalina [FAL] e albumina) são solicitados inicialmente. Depois, os perfis sorológicos completos do HBV são obtidos (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc [imunoglobulina M {IgM} e imunoglobulina G {IgG}], HBeAg, anti-HBe e ácido desoxirribonucleico [DNA] do HBV).

Os perfis sorológicos são úteis na diferenciação entre a infecção aguda e crônica por HBV.[49] [CDC: [typical interpretation of serologic test results for hepatitis B virus infection.](#)] Por exemplo, os pacientes que são HBsAg positivos e HBcIgM positivos na presença do DNA do HBV são diagnosticados como apresentando infecção aguda por HBV. No entanto, alguns pacientes podem ter uma reativação aguda do estado assintomático de portador ou uma exacerbação do HBV crônico e apresentar um estado HBcIgM positivo. Isso é mais provável em pacientes com uma história conhecida de HBsAg positivo e em pessoas que fazem quimioterapia ou usam outros agentes imunossupressores.[61] [62] Recomenda-se obter HBsAg e anti-HBc total nessa população e vacinar os indivíduos com estado soronegativo para HBV antes de iniciar a quimioterapia ou terapia imunossupressora.[31] Deve-se observar que talvez seja necessário aumentar a dose em pacientes imunossuprimidos para atingir a imunidade contra hepatite B.[31] Os pacientes com infecção crônica por HBV geralmente são HBsAg positivos por >6 meses, HBcIgG positivos e HBeAg positivos ou HBeAg negativos, mas com DNA do HBV detectável.

Amônia sérica, perfil de coagulação (tempo de protrombina [TP]/razão normalizada internacional [INR]) e alfafetoproteína (AFP) são solicitados subsequentemente para avaliar a função hepática. A AFP, em conjunto com uma ultrassonografia, também pode detectar um CHC.

O genótipo do HBV pode ter participação na progressão da doença hepática relacionada ao HBV e na resposta à terapia, de modo que a determinação do genótipo pode ter valor para o prognóstico, mas isso ainda precisa ser validado por pesquisas adicionais.[3]

Exames por imagem

A ultrassonografia basal do fígado deve ser solicitada para avaliar fibrose avançada, cirrose, hipertensão portal e CHC. Tanto a tomografia computadorizada (TC) trifásica com contraste quanto a ressonância magnética (RNM) com contraste do abdome podem ser usadas para diagnosticar CHC, se for o caso, com base na história, no exame físico e nos exames laboratoriais, incluindo AFP elevada. As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam a ultrassonografia do fígado a cada 6 a 12 meses em portadores de HBV de alto risco e em pacientes com cirrose.[63] [64] Os portadores de HBV de alto risco incluem: homens asiáticos >40 anos de idade e mulheres asiáticas >50

anos de idade, pacientes com história familiar de CHC, africanos >20 anos de idade e qualquer portador de HBV >40 anos de idade com elevação de alanina aminotransferase (ALT) persistente ou intermitente e/ou altos níveis de DNA do HBV (>2000 unidades internacionais [UI]/mL).^{[63] [64]}

Biópsia hepática

A biópsia hepática pode ser necessária em pacientes com HBV crônico para determinar o grau e o estadiamento da doença hepática antes do início da terapia. No entanto, a biópsia hepática talvez não seja necessária em todo paciente infectado por HBV, e talvez não seja indicada se houver evidências clínicas, laboratoriais ou endoscópicas de cirrose e se a decisão do tratamento não for afetada.^[31] Em geral, a biópsia hepática será indicada se provavelmente influenciar as decisões subsequentes do tratamento. No entanto, a biópsia hepática também é indicada quando há uma elevação desproporcional de ALT em comparação com os níveis esperados em um paciente com HBV crônico e para descartar outra possível patologia hepática coexistente, como doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, se houver discordância entre os níveis de ALT e de DNA do HBV, a biópsia hepática será indicada para identificar necroinflamação e/ou fibrose moderada a grave.

O tamanho da biópsia hepática é de extrema importância, pois biópsias pequenas podem não ser adequadas para avaliar o estágio de fibrose e doença hepática.^[65] Embora existam riscos com a biópsia hepática percutânea, o risco relatado de complicações é baixo, com uma complicação em cada 4,000 a 10,000 procedimentos.^[66] Em pessoas que relutam em fazer o procedimento devido aos riscos de um procedimento invasivo, outras opções para avaliar a lesão hepática incluem elastografia transitória e marcadores séricos.^{[31] [65] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74]} Na Europa, a elastografia transitória é popular na identificação de cirrose. No entanto, seu uso tem sido limitado por resultados falso-positivos decorrentes de inflamação hepática significativa e falta de um padrão uniforme para calcular a rigidez hepática.^{[31] [75] [76]} Pesquisas adicionais são necessárias para validar testes não invasivos para avaliação da fibrose hepática.

Fases clínicas da infecção

A AASLD classifica a infecção crônica por HBV em quatro fases, considerando a relação entre replicação viral e evolução e resposta imune do hospedeiro.^[3]

- Imunotolerante: positiva para HBeAg; níveis de alanina aminotransferase (ALT) normais; DNA do HBV elevado (geralmente >1 milhão de unidades internacionais [UI]/mL); biópsia hepática mostra inflamação e fibrose mínimas.
- Imunoativa positiva para HBeAg: níveis de ALT elevados; DNA do HBV elevado ($\geq 20,000$ UI/mL); inflamação ou fibrose hepática moderada a grave.
- Hepatite B crônica inativa: negativa para HBeAg e positiva para anti-HBe; níveis de ALT normais; DNA do HBV baixo ou não detectável; biópsia hepática mostra necroinflamação mínima e fibrose variável (refletindo lesão hepática durante a fase imunológica ativa positiva para HBeAg).
- Reativação imunológica negativa para HBeAg: níveis de ALT elevados; DNA do HBV elevado ($\geq 2,000$ UI/mL); inflamação ou fibrose hepática moderada a grave; entre os indivíduos soroconvertidos de HBeAg para anti-HBe positivo, 10% a 30% podem continuar apresentando níveis elevados de ALT e do DNA do HBV, e 10% a 20% podem ter reativação após anos de doença inativa.

As diretrizes da European Association for the Study of the Liver (EASL) classificam o HBV crônico em cinco fases, de acordo com os marcadores sorológicos e a doença hepática.

- Infecção crônica por HBV positiva para HBeAg: níveis normais de ALT; DNA do HBV elevado; biópsia hepática mostra inflamação e fibrose mínimas; antes conhecida como fase "imunotolerante".
- Hepatite B crônica positiva para HBeAg: níveis elevados de ALT, DNA do HBV elevado; necroinflamação hepática moderada a grave e progressão acelerada da fibrose; na maioria dos pacientes, ocorrem a soroconversão de HBeAg e a supressão do DNA do HBV, e estes entram na fase de infecção negativa para HBeAg, enquanto em outros pacientes, o controle do HBV não ocorre, e estes progridem para a fase de hepatite B crônica negativa para HBeAg, que pode permanecer por muitos anos; antes conhecida como fase "imunorreativa positiva para HBeAg".
- Infecção crônica por HBV negativa para HBeAg: positiva para anti-HBe; níveis de ALT normais; DNA do HBV baixo ou não detectável; biópsia hepática mostra necroinflamação mínima e baixa fibrose; antes conhecida como fase de "portador inativo".
- Hepatite B crônica negativa para HBeAg: anti-HBe detectável; DNA do HBV moderado a alto; níveis de ALT elevados (persistentes ou intermitentes); necroinflamação e fibrose moderadas a graves.
- HBsAg negativo: o paciente é negativo para HBsAg e positivo para anti-HBc, e pode ter anti-HBe detectável; níveis de ALT normais; DNA do HBV geralmente não detectável; a imunossupressão nesses pacientes pode causar reativação; fase também conhecida como infecção oculta por HBV.

AASLD 2015	EASL 2017	Features			
Phases		ALT	HBV DNA	HBeAg	Liver histology
Immune-tolerant	HBeAg-positive chronic HBV infection	Normal	Very high	Positive	Minimal inflammation/fibrosis
HBeAg-positive immune-active	HBeAg-positive chronic hepatitis B	High	High	Positive	Moderate-to-severe inflammation/fibrosis
Inactive chronic hepatitis B (carrier)	HBeAg-negative chronic HBV infection	Normal	Low or undetectable	Negative	Minimal necroinflammation/variable fibrosis
HBeAg-immune reactivation	HBeAg-negative chronic HBV infection	Fluctuating or high	Fluctuating moderate to high	Negative	Moderate-to-severe inflammation/fibrosis
N/A	HBsAg-negative phase	Normal	Low or undetectable	Negative	Previously known as occult infection; HBV DNA (cccDNA*) can often be detected in liver; long-term prognosis related to timing of HBsAg loss (before or after onset of cirrhosis)

Fases da infecção da hepatite B crônica [AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases, EASL = European Association for the Study of the Liver; DNA circular fechado covalentemente]

Criado no BMJ Knowledge Centre baseado em Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al.

Diretrizes da AASLD para o tratamento da hepatite B crônica. *Hepatologia*. 2016;63:261-83

e European Association for the Study of the Liver. Diretrizes de prática clínica da EASL

de 2017 para o manejo da infecção pelo vírus da hepatite B. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.

Fatores de risco

Fortes

exposição perinatal em um lactente nascido de uma mãe infectada pelo vírus da hepatite B (HBV)

- Lactentes nascidos de mães infectadas por HBV correm risco de transmissão de HBV por via permucosa a partir do sangue ou de fluidos infecciosos durante o parto.[36] A transmissão transplacentária no útero e a amamentação são causas menos prováveis de transmissão de HBV. Noventa por cento das crianças infectadas sem profilaxia pós-exposição desenvolvem HBV crônico.

múltiplos parceiros sexuais

- O contato sexual com parceiros infectados é um importante método de transmissão. Em um estudo, 27% dos pacientes com HBV agudo tiveram contato heterossexual com um ou vários parceiros infectados.[37] O HBV está presente em grandes quantidades (10^8 a 10^{10} cópias/mL) no soro de indivíduos infectados e também pode ser detectado no sêmen, saliva e leucócitos.[15]

homens que fazem sexo com homens (HSH)

- O contato sexual com parceiros infectados é um importante método de transmissão. Em um estudo, 13% dos pacientes com infecção aguda por HBV tinham atividade HSH.[37] O HBV está presente em grandes quantidades (10^8 a 10^{10} cópias/mL) no soro de indivíduos infectados e também pode ser detectado no sêmen, saliva e leucócitos.[15]

uso de drogas injetáveis

- A injeção de drogas com agulhas compartilhadas pode causar a transmissão da infecção por via percutânea. O uso de drogas injetáveis foi relatado em 18% dos pacientes com uma infecção aguda por HBV documentada.[37]

indivíduos nascidos em regiões altamente endêmicas

- Os indivíduos nascidos em regiões de alta incidência e prevalência (por exemplo, Ásia, África) apresentam aumento do risco.[39]

história familiar de HBV e/ou doença hepática crônica

- Pacientes com história familiar de HBV apresentam aumento do risco de infecção.

história familiar de carcinoma hepatocelular (CHC)

- Pessoas com história familiar de CHC apresentam aumento do risco de infecção por HBV, pois o CHC tem alto risco de ser resultante do HBV.

contactante domiciliar com HBV

- Nos EUA, durante o final dos anos 1990, os contactantes domiciliares de um indivíduo infectado representavam aproximadamente 4% dos casos de HBV agudo por ano.[37] Acredita-se que o contato próximo, pessoal, inaparente ou despercebido contínuo das secreções infecciosas com as lesões na pele ou superfícies da mucosa seja o modo de transmissão, pois o HBV permanece viável fora do corpo durante um tempo indefinido.[46] Crianças infectadas cronicamente podem contaminar inadvertidamente as superfícies ambientais com cortes ou feridas abertas. Acredita-se que esse modo de transmissão represente a maior parte das transmissões horizontais de HBV em crianças em áreas hiperendêmicas.[47]

Fracos

sexo masculino

- Os homens apresentam um risco de infecção por HBV 1.6 vez maior em relação às mulheres.[38]

história de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs)

- A maioria dos pacientes negros e brancos adquire infecção por HBV principalmente por transmissão sexual na vida adulta.

infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Até 10% dos indivíduos infectados por HIV são coinfectados por HBV crônico, e 80% dos pacientes com HIV têm evidências sorológicas de exposição ao HBV.[40]

infectados pelo vírus da hepatite C (HCV)

- De 10% a 15% dos pacientes com HBV crônico são coinfectados pelo HCV.[41]
- O tratamento do HCV com agentes antivirais de ação direta pode causar a reativação do HBV em pacientes coinfectados.[31]

transusão sanguínea ou de hemoderivados

- Nos EUA, a taxa atual de infecção por HBV relacionada à transfusão é de aproximadamente 0.002% por receptor de transfusão.[42] Um rastreamento obrigatório de hemoderivados teve início nos EUA e no Reino Unido no início dos anos 1970.

profissional da saúde

- Historicamente, os profissionais da saúde e servidores públicos expostos a sangue e fluidos corporais apresentam um índice maior de infecção por HBV que o público geral, por transmissão por via percutânea ou permucosa do HBV. A incidência de infecção por HBV entre profissionais de saúde imunizados hoje é menor que entre a população em geral.[43] Também houve relatos de transmissão de HBV a pacientes por cirurgiões infectados.[44] [45]

história de encarceramento

- Devido aos fatores de risco associados (uso de drogas injetáveis, comportamento sexual arriscado, tatuagens), os pacientes com história de encarceramento têm risco maior de exposição ao HBV.

hemodiálise

- O HBV foi detectado em superfícies ambientais e em extravasamento de sangue durante sessões de diálise.[48] No entanto, poucos casos de HBV agudo hoje são relatados em pacientes que passam por hemodiálise crônica.[38]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem exposição perinatal, vários parceiros sexuais, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, história familiar de vírus da hepatite B (HBV) ou carcinoma hepatocelular, contactante domiciliar com um indivíduo infectado e ascendência asiática ou africana.

Outros fatores de diagnóstico

exame físico normal (comum)

- Aproximadamente 70% dos pacientes com infecção aguda por HBV são assintomáticos.

icterícia (incomum)

- Presente em aproximadamente 30% dos pacientes com infecção aguda por HBV, sendo que os pacientes >30 anos de idade têm maior probabilidade de serem sintomáticos.[60] Também presente em infecção por HBV crônica com cirrose ou insuficiência hepática.

hepatomegalia (incomum)

- Mais comum em infecção por HBV aguda que crônica.[60]

ascite (incomum)

- Mais comum em pacientes com cirrose crônica relacionada ao HBV.

febre/calafrios (incomum)

- Parte da síndrome semelhante à doença do soro e presente em alguns pacientes com infecção aguda por HBV.

mal-estar (incomum)

- Parte da síndrome semelhante à doença do soro e presente em alguns pacientes com infecção aguda por HBV.

erupção cutânea maculopapular ou urticariforme (incomum)

- Parte da síndrome semelhante à doença do soro e presente em alguns pacientes com infecção aguda por HBV.

dor no quadrante superior direito (incomum)

- Pode estar presente em pacientes com infecção por HBV aguda ou crônica.

fadiga (incomum)

- Presente em pacientes com infecção por HBV aguda ou crônica, incluindo cirrose hepática.

náuseas/vômitos (incomum)

- Parte da síndrome semelhante à doença do soro e presente em alguns pacientes com infecção aguda por HBV.

artralgia/artrite (incomum)

- Parte da síndrome semelhante à doença do soro e presente em alguns pacientes com infecção aguda por HBV.

eritema palmar (incomum)

- Podem estar presentes em pacientes com infecção crônica por HBV incluindo cirrose.

aranhas vasculares (incomum)

- Podem estar presentes em pacientes com infecção crônica por HBV incluindo cirrose.

esplenomegalia (incomum)

- Mais comum em pacientes com cirrose crônica relacionada ao HBV.

asterixis (flapping) (incomum)

- Mais comum em pacientes com cirrose crônica relacionada ao HBV, incluindo cirrose descompensada.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> • Mede a gravidade da doença hepática. Os níveis de aminotransferases (alanina aminotransferase [ALT]/aspartato aminotransferase [AST]), FAL ou bilirrubina podem estar elevados devido ao HBV e/ou à cirrose crônica, incluindo cirrose descompensada relacionada ao HBV. O nível de albumina pode estar baixo. • A resposta bioquímica ao tratamento foi definida como a normalização de ALT com base em valores usuais. No entanto, os limites superiores do normal (LSNs) para ALT em pessoas saudáveis são menores que os níveis com base na população geral, incluindo em pessoas com doença hepática subclínica,[3] e a ALT também pode variar ao longo do tempo. É necessário pelo menos um ano de acompanhamento dos níveis em intervalos de 3 meses para determinar as respostas bioquímicas após a terapia.[31] 	aminotransferases (ALT/AST) elevadas, FAL e bilirrubina; albumina baixa
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes com baixo volume corpuscular médio e baixa hemoglobina podem apresentar possível hemorragia por varizes associada à cirrose relacionada ao HBV. A plaquetopenia é indicativa de hipertensão portal resultante da cirrose relacionada a HBV. 	anemia microcítica e/ou trombocitopenia
ureia e eletrólitos <ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes podem apresentar hiponatremia decorrente de sobrecarga do volume ou uso de diuréticos em pacientes com cirrose relacionada a HBV com ascite. A ureia pode estar elevada devido à azotemia pré-renal, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica ou síndrome hepatorenal na cirrose hepática. 	hiponatremia, ureia alta
perfil de coagulação (tempo de protrombina [TP]/razão normalizada internacional [INR]) <ul style="list-style-type: none"> • Exame inicial para medir o nível de TP/INR. É útil na determinação da capacidade funcional sintética do fígado. Um TP/INR indica que o paciente pode ter cirrose hepática ou insuficiência hepática relacionadas à infecção por HBV. 	normal ou elevado
antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) sérico <ul style="list-style-type: none"> • Aparece de 2 a 10 semanas após a exposição ao HBV. Na infecção aguda por HBV autolimitada, o HBsAg geralmente fica indetectável após 4 a 6 meses de infecção. A persistência do HBsAg por >6 meses indica infecção crônica por HBV.[60] 	positiva

Exame	Resultado
anti-HBs sérico <ul style="list-style-type: none"> Aparece várias semanas após o HBsAg ter desaparecido, e na maioria dos pacientes proporciona imunidade por toda a vida, o que sugere remissão da infecção. Também é detectável em pessoas imunizadas com a vacina contra HBV. 	positiva
anti-HBc (IgM) sérico <ul style="list-style-type: none"> Aparece após algumas semanas de infecção aguda e permanece detectável por um período de 4 a 8 meses. Durante o período da janela imunológica (de várias semanas a meses), após o desaparecimento do HBsAg e antes do aparecimento de anti-HBs, a detecção de IgM anti-HBc pode ser a única forma de fazer o diagnóstico de infecção aguda por HBV. Alguns pacientes com HBV crônico ou alguns portadores de HBV inativo se tornam positivos para o anticorpo IgM durante exacerbações agudas ou reativação aguda, fazendo com que o IgM anti-HBc positivo não seja um marcador de infecção aguda absolutamente confiável.[38] 	positiva
anti-HBc (IgM + IgG) sérico <ul style="list-style-type: none"> Detectável em praticamente todos os pacientes que foram expostos ao HBV (infecção aguda ou crônica por HBV). Não fornece imunidade protetora. Pode ser positivo nas seguintes situações: 1) infecção aguda: durante o período da janela imunológica (principalmente IgM anti-HBc); e 2) infecção crônica (IgG anti-HBc), quando o HBsAg estiver reduzido a níveis não detectáveis. É comum em áreas de alta prevalência de infecção por HBV e em pacientes coinfectados pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite C. Este é o melhor exame isolado para fazer rastreamento de contactantes domiciliares de indivíduos infectados por HBV a fim de determinar a necessidade de vacinação.[77] 	positiva
HBeAg sérico <ul style="list-style-type: none"> É uma proteína viral solúvel encontrada no soro na parte inicial da infecção aguda por HBV e geralmente desaparece durante ou logo após o pico nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT). Sua presença por ≥ 3 meses após o início da doença indica uma alta probabilidade de desenvolvimento de infecção crônica por HBV. O anti-HBe encontrado no soro de portadores do HBsAg indica maior infectividade, com um alto nível de replicação viral. A grande maioria dos pacientes com infecção crônica por HBV HBeAg positiva apresenta doença hepática ativa; as exceções incluem crianças e adultos jovens com infecção adquirida de forma perinatal, com ALT normal. A soroconversão espontânea de HBeAg positivo para HBeAg negativo com anti-HBe positivo está geralmente associada à redução do DNA do HBV (≥ 3 log). Alguns pacientes (principalmente indivíduos mais velhos) podem apresentar doença hepática ativa com DNA do HBV alto ou detectável, sem a presença de HBeAg no soro, resultando em infecção crônica por HBV HBeAg negativa. O estado do HBeAg deve ser verificado periodicamente em pacientes HBeAg positivos durante a terapia para infecção crônica por HBV, especialmente se os níveis de DNA do HBV forem indetectáveis no soro, para monitorar a soroconversão.[3] 	positiva

Exame	Resultado
ácido desoxirribonucleico (DNA) do vírus da hepatite B (HBV) <ul style="list-style-type: none"> Pode ser medido em ensaios qualitativos ou quantitativos. Os níveis de DNA do HBV são geralmente medidos pelo ensaio de amplificação da reação em cadeia da polimerase. Uma nova tecnologia de reação em cadeia da polimerase permitiu melhorar a sensibilidade, com detecção de 5 a 10 UI/mL e um intervalo dinâmico mais amplo de até 8 a 9 log₁₀ UI/mL. A Organização Mundial da Saúde definiu um padrão internacional universal para medição de DNA do HBV como unidades internacionais por mililitro (1 UI/mL equivale a cerca de 5.6 cópias/mL). O nível de DNA do HBV costuma ser usado para avaliar a adequação para a terapia antiviral e para monitorar a resposta à terapia.[31] [78] Um valor arbitrário de >20,000 UI/mL (>100,000 cópias/mL) foi escolhido como critério diagnóstico para infecção crônica por HBV pela conferência do National Institutes of Health (NIH) de 2000.[79] No entanto, os níveis de DNA do HBV podem variar muito em pacientes com infecção crônica por HBV (indetectáveis a >2,000,000 UI/mL). Portanto, o monitoramento em série é mais importante que um valor único para o prognóstico e para determinar a necessidade de tratamento. 	indetectável ou elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
anti-HBe sérico <ul style="list-style-type: none"> A soroconversão de HBeAg positivo para anti-HBe positivo é um indicador útil de clearance do vírus, sugestiva de clearance do HBV relacionado ao tratamento. Pacientes com soroconversão sustentada geralmente apresentam melhora na histologia do fígado. No entanto, alguns pacientes se tornarão anti-HBe positivos espontaneamente sem a clearance completa do vírus, devido a mutações na região pré-core ou core-promoter (HBV crônico HBeAg negativo) ou ao desenvolvimento de um estado de portador crônico assintomático. A soroconversão pode ser um fenômeno temporário e deve ser analisada em associação com o nível de DNA do HBV sérico. 	positiva
genótipo do HBV <ul style="list-style-type: none"> Oito genótipos do HBV foram descritos: de A a H. 	positiva
ultrassonografia do fígado <ul style="list-style-type: none"> Usada para rastrear o carcinoma hepatocelular (CHC), junto com a alfafetoproteína (AFP). A sensibilidade da ultrassonografia para a detecção de CHC é de 60% (intervalo de confiança [IC] 95% de 44% a 76%) e a especificidade é de 97% (IC 95% de 95% a 98%).[80] 	margens mal definidas e ecos internos grossos e irregulares
amônia sérica <ul style="list-style-type: none"> Geralmente elevada na encefalopatia hepática secundária à cirrose ou na insuficiência hepática fulminante relacionada ao HBV agudo. 	normal ou elevado

Exame	Resultado
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Usada para avaliar o grau dos danos hepáticos e/ou de fibrose e para descartar outras causas de doença hepática. A biópsia hepática obviamente será indicada se puder influenciar as decisões do tratamento. No entanto, ela talvez não seja necessária em todo paciente com infecção crônica por HBV, como nos casos em que há evidências clínicas, laboratoriais ou endoscópicas de cirrose, para quem as decisões do tratamento não serão afetadas.[31] A biópsia hepática é mais útil em pacientes que não se enquadram nos critérios da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para iniciar o tratamento da infecção crônica por HBV.[3] A biópsia deve ser considerada em pacientes com valores de alanina aminotransferase (ALT) próximos ao limite superior do normal e >40 anos de idade e em pacientes com necroinflamação moderada e/ou características de doença hepática avançada na biópsia. 	o paciente pode apresentar: a) uma biópsia hepática normal sem necroinflamação e/ou fibrose, b) uma necroinflamação de leve a moderada com ou sem fibrose, c) uma necroinflamação de moderada a grave com fibrose avançada ou cirrose
alfafetoproteína (AFP) <ul style="list-style-type: none"> Usada para o rastreamento de carcinoma hepatocelular (CHC), junto com a ultrassonografia, a cada 6 a 12 meses em portadores de HBV de alto risco. O nível de AFP é elevado em 75% dos pacientes com CHC, mas também pode ser normal. A sensibilidade varia de 41% a 65% e a especificidade varia de 80% a 94%.[81] O nível de AFP >400 nanogramas/mL tem uma especificidade de 95% para CHC.[82] 	normal ou elevado

Novos exames

Exame	Resultado
elastografia transitória <ul style="list-style-type: none"> Opção não invasiva para avaliar a lesão hepática medindo a rigidez do fígado na ultrassonografia. Na Europa, a elastografia transitória é popular na identificação de cirrose. No entanto, seu uso tem sido limitado por resultados falso-positivos decorrentes de inflamação hepática significativa e falta de um padrão uniforme para calcular a rigidez hepática.[31] [74] [75] [76] Pesquisas adicionais são necessárias para validar esse teste não invasivo para avaliação de fibrose hepática. 	aumento da rigidez hepática

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção aguda pelo vírus da hepatite A (HAV)	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames laboratoriais séricos serão positivos para o anticorpo HAV-imunoglobulina M (IgM).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção aguda pelo vírus da hepatite C (HCV)	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame laboratorial sérico será positivo para o anticorpo contra o HCV, e a reação em cadeia da polimerase do ácido ribonucleico (RNA-PCR) será positiva para hepatite C. Geralmente, os pacientes sintomáticos com infecção aguda por HCV apresentarão alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina muito altas.
Infecção crônica por HCV	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar testes da função hepática normais ou elevados com anticorpos séricos anti-HCV e RNA-PCR para HCV positivos.
Coinfecção do vírus da hepatite D (HDV) com HBV	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. O paciente pode apresentar aumento súbito no perfil hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> O RNA sérico para hepatite D e os anticorpos IgM para hepatite D serão positivos.
Infecção aguda pelo vírus da hepatite E (HEV)	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais podem ser idênticos a outras hepatites virais agudas. É mais comum em gestantes de países em desenvolvimento com clima quente. 	<ul style="list-style-type: none"> O anticorpo anti-HEV (IgM) sérico será positivo, incluindo a RNA-PCR para HEV sérico.
Hepatite por citomegalovírus (CMV)	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar história de imunocomprometimento, incluindo transplante de órgão. 	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpo IgM anti-CMV sérico e reação em cadeia da polimerase de DNA para CMV positivos.
Hepatite por vírus Epstein-Barr (EBV)	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes tipicamente apresentam febre, fadiga, faringite, mal-estar, mialgia e linfadenopatia (principalmente na cadeia cervical posterior). 	<ul style="list-style-type: none"> Teste Monospot e anticorpos heterófilos séricos positivos. O anticorpo IgM anti-EBV sérico e a reação em cadeia da polimerase do DNA para EBV são positivos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatite por vírus do herpes simples (HSV)	<ul style="list-style-type: none"> O paciente pode ser imunossuprimido ou gestante, mas também pode ser imunocompetente. Os pacientes podem apresentar hepatite viral aguda com ou sem insuficiência hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> O anticorpo IgM anti-HSV sérico e a reação em cadeia da polimerase do DNA para HSV são positivos.
Hepatite alcoólica aguda	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. História de uso de álcool moderado ou excessivo. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes sorológicos negativos para hepatite viral. O nível de aspartato aminotransferase (AST) é mais elevado que o de alanina aminotransferase (ALT), com gama-glutamilttransferase elevada. A biópsia hepática pode apresentar esteatose, balonamento de hepatócitos, hialino de Mallory, infiltração lobular por neutrófilos, com ou sem fibrose pericelular.
Hepatite induzida por medicamento ou toxina	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. Pode haver história de exposição a medicamentos ou toxinas hepatotóxicos. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia hepática pode mostrar as características de padrão hepatocelular, colestático ou misto de lesão, incluindo colestase.
Hepatite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver níveis elevados de globulina sérica, fator antinuclear, anticorpo antimúsculo liso, anticorpos microssômicos do fígado/rim, e/ou anticorpos contra o antígeno solúvel do fígado/ antígeno do pâncreas. A histologia hepática pode mostrar hepatite de interface com infiltrados de plasmócitos.
Obstrução biliar	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas associados à obstrução biliar podem incluir dor no quadrante superior direito, febre/ calafrios, icterícia, prurido, náuseas e vômitos. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) ou a colangiografia por ressonância nuclear magnética (RNM) pode mostrar dilatação do trato biliar. Em caso de obstrução maligna, uma massa pode ser observada no fígado.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doenças hepáticas metastáticas	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas e sinais de malignidade de outros locais primários, incluindo características biliares obstrutivas. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC ou RNM do abdome pode mostrar uma ou mais massas metastáticas no fígado.
Hepatite isquêmica aguda	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar sintomas de isquemia, como insuficiência cardíaca aguda, choque ou sepse. 	<ul style="list-style-type: none"> O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar características de isquemia ou infarto do miocárdio. A radiografia torácica e o ecocardiograma podem mostrar características de insuficiência cardíaca congestiva. A ultrassonografia com Doppler do fígado pode mostrar trombose da veia porta ou oclusão aguda da artéria hepática.
Síndrome de Budd-Chiari	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia com Doppler pode mostrar trombose da veia hepática ou trombose da veia cava inferior.
Esteatose hepática aguda da gravidez	<ul style="list-style-type: none"> A paciente gestante pode apresentar icterícia. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de exclusão de outras doenças com sintomas e sinais característicos em pacientes gestantes.
Doença de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Cobre urinário elevado, ceruloplasmina sérica reduzida e anéis de Kayser-Fleischer no exame oftalmológico com lâmpada de fenda.
Hemocromatose	<ul style="list-style-type: none"> Pode não haver diferenças quanto aos sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Alta saturação de ferro (>45% saturação de transferrina) e mutações no gene da hemocromatose. A biópsia hepática mostra depósito de ferro nos hepatócitos.

Critérios de diagnóstico

Fases da infecção crônica por HBV segundo a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[3]

A AASLD classifica a infecção crônica por HBV em quatro fases, considerando a relação entre replicação viral e evolução e resposta imune do hospedeiro.

- Imunológica tolerante: positiva para HBeAg; níveis de alanina aminotransferase (ALT) normais; DNA do HBV elevado (geralmente >1 milhão de UI/mL); biópsia hepática mostra inflamação e fibrose mínimas.
- Imunoativa positiva para HBeAg: níveis de ALT elevados; DNA do HBV elevado ($\geq 20,000$ UI/mL); inflamação ou fibrose hepática moderada a grave.
- Hepatite B crônica inativa: negativa para HBeAg e positiva para anti-HBe; níveis de ALT normais; DNA do HBV baixo ou não detectável; biópsia hepática mostra necroinflamação mínima e fibrose variável (refletindo lesão hepática durante a fase imunológica ativa positiva para HBeAg).
- Reativação imunológica negativa para HBeAg: níveis elevados de ALT; DNA do HBV elevado ($\geq 2,000$ UI/mL); inflamação ou fibrose hepática moderada a grave; entre os indivíduos soroconvertidos de HBeAg para anti-HBe positivo, 10% a 30% podem continuar apresentando níveis elevados de ALT e do DNA do HBV, e 10% a 20% podem ter reativação após anos de doença inativa.

Fases da infecção crônica por HBV segundo a European Association for the Study of the Liver (EASL)[31]

As diretrizes da EASL classificam o HBV crônico em cinco fases, de acordo com os marcadores sorológicos e a doença hepática.

- Infecção crônica por HBV positiva para HBeAg: níveis normais de ALT; DNA do HBV elevado; biópsia hepática mostra inflamação e fibrose mínimas; antes conhecida como fase "imunotolerante".
- Hepatite B crônica positiva para HBeAg: níveis elevados de ALT, DNA do HBV elevado; necroinflamação hepática moderada a grave e progressão acelerada da fibrose; na maioria dos pacientes, ocorrem a soroconversão de HBeAg e a supressão do DNA do HBV, e estes entram na fase de infecção negativa para HBeAg, enquanto em outros pacientes, o controle do HBV não ocorre, e estes progridem para a fase de hepatite B crônica negativa para HBeAg, que pode permanecer por muitos anos; antes conhecida como fase "imunorreativa positiva para HBeAg".
- Infecção crônica por HBV negativa para HBeAg: positiva para anti-HBe; níveis de ALT normais; DNA do HBV baixo ou não detectável; biópsia hepática mostra necroinflamação mínima e baixa fibrose; antes conhecida como fase de "portador inativo".
- Hepatite B crônica negativa para HBeAg: anti-HBe detectável; DNA do HBV moderado a alto; níveis de ALT elevados (persistentes ou intermitentes); necroinflamação e fibrose moderadas a graves.
- HBsAg negativo: o paciente é negativo para HBsAg, positivo para anti-HBc e pode ter anti-HBe detectável; níveis de ALT normais; DNA do HBV geralmente não detectável; a imunossupressão nesses pacientes pode causar reativação; fase também conhecida como infecção oculta por HBV.

AASLD 2015	EASL 2017	Features			
Phases		ALT	HBV DNA	HBeAg	Liver histology
Immune-tolerant	HBeAg-positive chronic HBV infection	Normal	Very high	Positive	Minimal inflammation/fibrosis
HBeAg-positive immune-active	HBeAg-positive chronic hepatitis B	High	High	Positive	Moderate-to-severe inflammation/fibrosis
Inactive chronic hepatitis B (carrier)	HBeAg-negative chronic HBV infection	Normal	Low or undetectable	Negative	Minimal necroinflammation/variable fibrosis
HBeAg-immune reactivation	HBeAg-negative chronic HBV infection	Fluctuating or high	Fluctuating moderate to high	Negative	Moderate-to-severe inflammation/fibrosis
N/A	HBsAg-negative phase	Normal	Low or undetectable	Negative	Previously known as occult infection; HBV DNA (cccDNA*) can often be detected in liver; long-term prognosis related to timing of HBsAg loss (before or after onset of cirrhosis)

Fases da infecção da hepatite B crônica [AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases, EASL = European Association for the Study of the Liver; DNA circular fechado covalentemente]

Criado no BMJ Knowledge Centre baseado em Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. Diretrizes da AASLD para o tratamento da hepatite B crônica. Hepatologia. 2016;63:261-83 e European Association for the Study of the Liver. Diretrizes de prática clínica da EASL de 2017 para o manejo da infecção pelo vírus da hepatite B. J Hepatol. 2017;67:370-98.

Abordagem passo a passo do tratamento

Tratamento da infecção aguda

Os pacientes com infecção aguda por HBV geralmente precisam apenas de cuidados de suporte. Mais de 95% dos indivíduos com infecção aguda atingirão soroconversão com o aparecimento de anticorpos anti-hepatite B (HB) na ausência do tratamento.[31] [83]

Os pacientes que desenvolvem hepatite ou insuficiência hepática fulminantes decorrentes de HBV agudo podem ser tratados com análogos de nucleosídeo/nucleotídeo[31] [84] e também devem ser avaliados simultaneamente para transplante de fígado em decorrência do alto risco de mortalidade associado à insuficiência hepática sem a realização de transplante de fígado.[85]

Tratamento da infecção crônica

A necessidade de terapia antiviral na infecção crônica por HBV baseia-se nos níveis de alanina aminotransferase (ALT), nos níveis de DNA do HBV sérico e na gravidade da doença hepática. Além disso, o monitoramento regular é importante para determinar a fase da infecção. Fatores adicionais que devem ser considerados antes de iniciar o tratamento incluem idade do paciente, probabilidade de resposta, possíveis eventos adversos, história familiar de câncer hepatocelular e manifestações extra-hepáticas.[3] [31]

A principal meta do tratamento é a melhora da disfunção hepática e a evolução para um estado livre de doença, marcado pela soroconversão de HBsAg positivo para HBsAg negativo e pela produção de anticorpos anti-HB. Às vezes, o tratamento pode levar à perda do HBeAg e à soroconversão de HBeAg para anti-HBe em pacientes com HBV crônico HBeAg positivos. No entanto, a erradicação global do HBV é rara com os tratamentos disponíveis atualmente, de modo que o objetivo primário da terapia na maioria dos pacientes com infecção crônica por HBV é a supressão sustentada e durável do DNA do HBV sérico a níveis não detectáveis.

O grau de supressão do DNA do HBV é inversamente relacionado ao aparecimento de resistência relacionada ao medicamento. Portanto, quanto maior a supressão do DNA do HBV sérico, melhor para os desfechos em longo prazo sem produzir resistência ao vírus. A supressão prolongada pode reduzir a taxa de cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com HBV crônico (mas não elimina completamente o risco).[86] [87] [88] [89] Entretanto, não há ensaios clínicos randomizados para dar suporte a isso (os ECRCs seriam extremamente caros e durariam 20-30 anos).

Existem diversos agentes atualmente aprovados para o tratamento do HBV crônico: alfainterferona 2b, alfapeginterferona 2a e os análogos de nucleosídeo/nucleotídeo. Os análogos de nucleosídeo são entecavir e lamivudina. Os análogos de nucleotídeo são o tenofovir desopoxila e o adefovir. As monoterapias de primeira linha preferidas são o entecavir, a alfapeginterferona 2a e o tenofovir desopoxila.[3] [31] [90] Tanto o entecavir quanto o tenofovir desopoxila são reconhecidos como agentes antivirais altamente potentes,[91] ainda que não existam ensaios clínicos comparando diretamente os 2 agentes. No entanto, as diretrizes para o tratamento do HBV crônico têm evoluído constantemente, principalmente com o advento de novos agentes antivirais altamente potentes com menor risco de resistência. As diretrizes podem ser diferentes em vários países, e as diretrizes locais devem ser consultadas.

Enquanto as interferonas costumam ser administradas com uma duração predefinida, os análogos de nucleosídeo/nucleotídeo são administrados até que os valores-limite específicos sejam atingidos, o

que pode significar terapia em longo prazo. Para pacientes HBeAg positivos, a supressão viral pode ser sustentada com tratamentos atualmente aprovados em 50% a 90% dos pacientes, se o tratamento for interrompido após a soroconversão de HBeAg.[92] No entanto, em pacientes HBeAg negativos, a recidiva ocorre frequentemente, mesmo quando o DNA do HBV é suprimido a níveis indetectáveis por mais de 1 ano, tornando os valores-limite do tratamento indefinidos, e uma terapia para a vida toda pode ser necessária. As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam que pacientes HBeAg positivos (sem cirrose) soroconvertidos para anti-HBe podem interromper o tratamento com análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo após um período de consolidação de 12 meses (isto é, 12 meses de níveis de ALT normais e persistentes e um nível do DNA do HBV sérico indetectável).[3]

HBV sem coinfeção/comorbidade

O tratamento deverá ser iniciado imediatamente se um paciente desenvolver icterícia ou descompensação, ou se a biópsia hepática mostrar inflamação de moderada a grave e/ou fibrose significativa.[3]

As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam terapia antiviral para adultos com infecção crônica imunoativa por HBV, que é definida como os indivíduos positivos para HBeAg, com níveis de DNA do HBV >20,000 unidades internacionais (UI)/mL e níveis de ALT mais de duas vezes o limite superior do normal (LSN) ou histologia patológica significativa; ou negativos para HBeAg, com DNA do HBV >2000 UI/mL e níveis de ALT mais de duas vezes o LSN ou histologia patológica significativa.[3]

A meta do tratamento é a soroconversão de HBeAg positivo para HBeAg negativo, com produção de anti-HBe. Contudo, alguns pacientes com soroconversão de HBeAg para anti-HBe ainda podem apresentar baixo DNA do HBV ou flutuação do DNA do HBV por um longo período de tempo. Esses pacientes são cuidadosamente monitorados quanto à exacerbação do HBV e à reversão para positividade de HBeAg. Nesse cenário, esses pacientes podem precisar repetir o tratamento. A peginterferona pode ser considerada para pacientes com HBeAg positivo, com doença hepática bem compensada, principalmente com o genótipo A do HBV, com alta ALT e baixo DNA do HBV sérico,[8] [93] [94] [95] já que ela oferece um aumento da taxa de resposta sustentada fora do tratamento. Diversos estudos usando agentes orais e peginterferona sugerem que mudanças no nível quantitativo de HBsAg durante o tratamento podem prever soroconversão ou perda do HBeAg.[96] [97] [98] Estudos também têm sugerido que um declínio no HBsAg pode ser um preditor da perda do HBsAg e da resposta virológica sustentada na ausência de tratamento.[99] [100] [101] Vários estudos foram realizados para investigar a eficácia de várias formulações de interferona como monoterapia ou em combinação com um análogo de nucleosídeo/nucleotídeo. Atualmente, existem poucos dados de segurança e eficácia sobre a terapia combinada com peginterferona e análogos de nucleotídeo/nucleosídeo, e essa abordagem não é recomendada.[3] [31]

As vantagens da terapia com alfainterferona/alfapeginterferona incluem o curto ciclo de terapia, resposta duradoura e falta de resistência relacionada ao medicamento, mas ela apresenta efeitos colaterais desagradáveis e a necessidade de administração por via parenteral com monitoramento frequente. A peginterferona é preferível em relação às formas não peguilladas por uma questão de simplicidade.[3] Os fatores que predizem a resposta à interferona incluem:[102]

- ALT basal >5 vezes o LSN
- DNA do HBV basal <20,000,000 UI/mL

- Genótipo A ou B do HBV.

Pacientes com progressão viral confirmada podem ser submetidos a outra terapia antiviral com alta barreira à resistência ou um segundo antiviral com um perfil de resistência complementar pode ser adicionado; atualmente, não há evidências suficientes para recomendar uma abordagem sobre a outra.[3]

Cirrose

A terapia é administrada para aumentar a sobrevida e reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas ao fígado, evitando a insuficiência hepática ou a necessidade de transplante de fígado. Para pacientes cirróticos descompensados ou compensados, a melhor opção de tratamento é a monoterapia na forma de entecavir ou tenofovir desoproxila. Isso reduzirá o risco de resistência ao medicamento e também atingirá rápida supressão viral antes do transplante de fígado em pacientes descompensados.[3]

A alfa interferona e a alfa peginterferona são evitadas em pacientes com evidência de cirrose descompensada, devido às altas taxas relatadas de eventos adversos graves, incluindo sepse e riscos de descompensação hepática, associados ao tratamento.[103] A alfa peginterferona pode ser considerada somente em alguns pacientes com cirrose compensada, mas sem hipertensão portal.[31] [104] O adefovir pode não ser a melhor escolha de monoterapia para pacientes cirróticos descompensados, pois o risco de resistência e nefrotoxicidade pode ser alto quando usado em longo prazo. A lamivudina isolada também não é usada nesse grupo de pacientes devido ao risco de exacerbação e insuficiência hepática associado à resistência à lamivudina.[105] Uma metanálise de 22 estudos examinou os desfechos de eficácia e segurança de vários análogos de nucleosídeo/nucleotídeo em pacientes com cirrose por HBV descompensada e constatou que, embora os análogos orais de nucleosídeo/nucleotídeo tenham melhorado os parâmetros virológicos, bioquímicos e clínicos em 1 ano, a eficácia da lamivudina foi limitada pela resistência ao medicamento, enquanto a eficácia do adefovir foi limitada pela sua potência e início de ação mais lento.[106]

As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam que pacientes com cirrose clinicamente compensada e DNA do HBV <2000 unidades internacionais (UI)/mL devem receber tratamento com antiviral independentemente do nível de alanina aminotransferase (ALT) para reduzir o risco de descompensação; pacientes com cirrose compensada e níveis do DNA do HBV >2,000 U/mL são tratados como conforme as recomendações para as hepatites B crônicas imunoativas positiva e negativa para HBeAg.[3] Estudos revelaram que a supressão do DNA viral do HBV pode impedir a progressão natural da doença hepática para cirrose descompensada[105] [107] e algumas circunstâncias revelaram melhoras na histologia hepática.[108] Atualmente não há evidências para a duração ideal do tratamento para cirrose compensada; se a terapia for descontinuada, os pacientes deverão ser monitorados rigorosamente.[3]

Em pacientes cirróticos descompensados com HBV crônico, é necessário o encaminhamento para um centro de transplante de fígado. A peginterferona é contraindicada em cirrose descompensada.[31] Um aumento na dose de entecavir é recomendado para o tratamento.[31] O tenofovir desoproxila é uma opção de tratamento alternativa em pacientes cirróticos descompensados.[31] Dados revelam que os dois medicamentos são seguros e efetivos,[109] [110] [111] embora tenha ocorrido acidose láctica com análogos de nucleosídeo em longo prazo, como o entecavir.[112]

Coinfecção por HIV

O HBV não tem efeito significativo na história natural da infecção por HIV, mas a infecção por HIV e seu tratamento podem afetar profundamente a história natural do HBV. A reativação do HBV pode ocorrer na

infecção por HIV.[113] Os pacientes coinfectados por HIV e HBV podem apresentar uma taxa menor de soroconversão e um nível maior do DNA do HBV sérico.[114]

Diretrizes dos EUA recomendam que pacientes coinfectados com HIV e HBV recebam terapia antirretroviral (TAR) que inclui agentes com atividade contra ambos os vírus, independentemente da celularidade CD4 ou da necessidade de tratamento para HBV. O esquema preferido é tenofovir desoproxila e entricitabina. A maioria dos pacientes que recebem TAR deve receber tratamento para HBV indefinidamente. As opções serão limitadas se um paciente recusar a terapia antirretroviral (TAR); medicamentos para HBV de ação direta não devem ser usados na ausência de um esquema de TAR totalmente supressor, devido ao potencial para desenvolvimento de resistência do HIV à TAR.[114]

Coinfecção pelo vírus da hepatite D

Geralmente, a hepatite fulminante é observada nos casos de HBV com coinfecção por vírus da hepatite D (HDV).[115] Os objetivos da terapia são: supressão da replicação do HDV, normalização da ALT e melhora da histologia hepática. A interferona é a base principal da terapia atual.[3] A terapia em longo prazo é necessária. No entanto, outros estudos são necessários para determinar a duração preferencial do tratamento.[115] [116] Um estudo sugere que uma alta dose de alfainterferona tem mais respostas virológicas, histológicas e bioquímicas em comparação com baixas doses de alfainterferona.[117] A maioria dos pacientes tem recidiva após a descontinuação de uma alta dose de alfainterferona, mas vão manter a melhora na histologia do fígado em 10 anos.[118] A alfapeginterferona 2b tinha sido aprovada para coinfecção por hepatite D no passado, mas foi descontinuada em alguns países por motivos comerciais (não de segurança). Os análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo apresentaram resultados insatisfatórios.

Gestação e amamentação

A terapia antiviral deverá ser considerada se a carga viral for >200,000 UI/mL. Dados revelam que o tenofovir desoproxila é o medicamento de primeira escolha em pacientes grávidas com HBV, considerando-se os excelentes dados de segurança e a alta barreira à resistência.[31] [119] Ele é classificado como um medicamento de categoria B na gestação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e geralmente iniciado no terceiro trimestre. Em um ensaio clínico randomizado e controlado e em uma revisão sistemática, o tenofovir desoproxila administrado no terceiro semestre demonstrou redução da taxa de transmissão de mãe para filho quando administrado com a vacina contra hepatite B e a imunoglobulina humana contra hepatite B no neonato.[120] [121] A lamivudina pode ser administrada durante o terceiro trimestre de gestação e demonstra segurança e redução na transmissão perinatal e intrauterina do HBV quando administrada com vacina neonatal contra hepatite B e imunoglobulina humana contra hepatite B.[122] [123] [124] [125] [126] As mulheres que engravidarem enquanto estiverem recebendo peginterferona ou entecavir deverão passar para um esquema mais seguro. A duração da terapia para prevenção da transmissão perinatal não está bem definida e pode ser continuada por 3 meses pós-parto ou interrompida no parto. A interrupção no parto pode ser vantajosa, uma vez que a medicação não interferirá na amamentação.[31]

A amamentação após a imunoprofilaxia neonatal adequada não aumenta as taxas de transmissão em comparação à não amamentação, de acordo com uma revisão de 10 estudos.[127] A segurança dos antivirais durante a amamentação não foi bem estudada e, embora não seja contraindicada, fabricantes de medicamentos podem recomendar que a amamentação seja evitada.[3] [31]

Nos EUA, bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem receber a vacina monovalente contra hepatite B e imunoglobulina humana contra hepatite B (IGHB) em até 12 horas após o

nascimento. Quando o status para HBsAg da mãe é desconhecido, os bebês devem receber a vacina contra hepatite B em até 12 horas após o nascimento, e aqueles com peso inferior a 2000 g também devem receber IGHB. Para bebês que pesam mais de 2000 g, o status para HBsAg da mãe deve ser determinado e, se positivo, deve-se administrar IGHB para o bebê o mais brevemente possível e em até 7 dias. Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem ser examinados para HBsAg e anti-HBs com 9 a 12 meses de idade ou 1 a 2 meses depois de concluir a série de vacinas contra a hepatite B. Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem receber a vacina contra hepatite B em até 24 horas após o nascimento (se estabilizados clinicamente, e o peso ao nascer é mais que 2000 g), ou uma dose na idade cronológica de 1 mês ou na alta hospitalar se o peso ao nascer é menos que 2000 g.[50]

Crianças

A hepatite B crônica tem evolução assintomática na maioria das crianças. Geralmente, uma abordagem conservadora para a terapia para HBV é aceitável, devido à escassez de dados clínicos e opções terapêuticas. De acordo com as conclusões do painel de especialistas da Hepatitis B Foundation, não há indicação para tratamento durante o estado de portador inativo e também nenhum benefício reconhecido do tratamento de crianças na fase imunotolerante, em função do alto risco de desenvolvimento de resistência ao medicamento.[128] De acordo com as diretrizes da AASLD, crianças com níveis de ALT superiores a 1.3 vez o LSN devem ser consideradas para o tratamento, se os níveis de ALT permanecerem elevados por mais de 6 meses com elevação do DNA do HBV.[3] No entanto, os níveis de DNA do HBV geralmente são muito altos em crianças; se houver presença de um nível $<10^4$ UI/mL, a terapia poderá ser adiada até que outras etiologias de doença hepática e a soroconversão espontânea de HBeAg sejam descartadas.[3] Para crianças nas fases imunológica ativa ou de reativação, a biópsia hepática pode ajudar a orientar as decisões de tratamento, e a história familiar de doença hepática, especialmente no caso de carcinoma hepatocelular, pode justificar o tratamento precoce em alguns casos.[128] O tratamento deve ser iniciado por um profissional experiente no tratamento de crianças com HBV.

Se for necessário tratamento, as diretrizes da AASLD atestam que a alfainterferona 2b está aprovada para crianças ≥ 1 ano de idade, lamivudina e entecavir estão aprovados para crianças ≥ 2 anos de idade, (embora o entecavir esteja associado a um risco menor de resistência) e o tenofovir desoproxila está aprovado para crianças ≥ 12 anos.[3] A alfapeginterferona 2a está aprovada para hepatite C em crianças ≥ 5 anos e pode ser considerada para uso off-label se necessária para hepatite B crônica.[3] A duração recomendada do tratamento com alfainterferona 2b é de 24 semanas.[3] De acordo com as diretrizes da AASLD, a duração do tratamento estudada para antivirais orais é 1 a 4 anos. A soroconversão do HBeAg pode ser usada como um valor-limite terapêutico para os antivirais orais, continuada por um período adicional de 12 meses de consolidação (como em adultos).[3]

O acompanhamento de crianças com HBV crônico até a fase adulta é importante.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo

(resumo)

Agudo**(resumo)****infecção aguda pelo vírus da hepatite B (HBV)**

	1a	cuidados de suporte
■ com hepatite ou insuficiência hepática fulminantes	adjunto	terapia antiviral ± transplante de fígado

Em curso**(resumo)****infecção crônica por HBV: adulto não gestante sem coinfeção ou comorbidade**

	1a	terapia antiviral ou peginterferona
--	-----------	--------------------------------------------

infecção crônica por HBV: adulto não gestante com cirrose

■ com cirrose compensada	1a	terapia antiviral ou peginterferona
■ com cirrose descompensada	1a	terapia antiviral
	adjunto	avaliação para transplante de fígado

infecção crônica por HBV: adulto não gestante com coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

	1a	terapia antiviral combinada
--	-----------	------------------------------------

infecção crônica por HBV: adulto não gestante com coinfeção por hepatite D

	1a	terapia com interferona
--	-----------	--------------------------------

infecção crônica por HBV: adulta gestante ou amamentando

	1a	monoterapia antiviral
	mais	imunoprofilaxia neonatal

infecção crônica por HBV: crianças

	1a	cuidados de suporte
■ com ativação imunológica	adjunto	interferona ou monoterapia antiviral

Opções de tratamento

Agudo

infecção aguda pelo vírus da hepatite B (HBV)

infecção aguda pelo vírus da hepatite B (HBV)

1a

cuidados de suporte

» Os pacientes com infecção aguda por HBV geralmente precisam apenas de cuidados de suporte.

» Mais de 95% dos indivíduos com infecção aguda atingirão soroconversão com o aparecimento de anticorpos anti-hepatite B (HB) na ausência do tratamento.[31] [83]

■ com hepatite ou insuficiência hepática fulminantes

adjunto

terapia antiviral ± transplante de fígado

Opções primárias

» **lamivudina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **entecavir**: 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **tenofovir desoproxila**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes que desenvolvem hepatite ou insuficiência hepática fulminantes decorrentes do HBV agudo podem ser tratados com análogos de nucleosídeo/nucleotídeo e, ao mesmo tempo, devem ser avaliados para transplante de fígado em decorrência do alto risco de mortalidade associado à insuficiência hepática sem a realização de transplante de fígado.[85]

Em curso

infecção crônica por HBV: adulto não gestante sem coinfeção ou comorbidade

1a

terapia antiviral ou peginterferona

Opções primárias

» **entecavir**: 0.5 mg por via oral uma vez ao dia por 12 meses, continuar por 6 meses após a soroconversão de HBeAg em

Em curso

peessoas HBeAg positivas ou até o clearance do HBsAg ser obtido em pessoas HBeAg negativas

OU

» **tenofovir desoproxila**: 300 mg por via oral uma vez ao dia em terapia de longa duração, continuar por 12 meses após a soroconversão do HBeAg em pessoas HBeAg positivas ou até o clearance do HBsAg ser obtido em pessoas HBeAg negativas

OU

» **alfaPEGinterferona 2a**: 180 microgramas por via subcutânea uma vez por semana por 48 semanas

» As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam terapia antiviral para adultos com infecção crônica imunológica ativa por HBV, que é definida como os indivíduos positivos para HBeAg, com níveis de DNA do HBV >20,000 unidades internacionais (UI)/mL e níveis de alanina aminotransferase (ALT) mais de duas vezes o limite superior do normal (LSN) ou histologia patológica significativa; ou negativos para HBeAg, com DNA do HBV >2000 UI/mL e níveis de ALT mais de duas vezes o LSN ou histologia patológica significativa.[3] A principal meta do tratamento é a melhora da disfunção hepática e a evolução para um estado livre de doença, marcado pela soroconversão de HBsAg positivo para HBsAg negativo e pela produção de anticorpos anti-HB. Às vezes, o tratamento pode levar à perda do HBeAg e à soroconversão de HBeAg para anti-HBe em pacientes HBeAg positivos. No entanto, a erradicação global do HBV é rara com os tratamentos disponíveis atualmente, de modo que o objetivo primário da terapia na maioria dos pacientes é a supressão sustentada e durável do DNA do HBV sérico a níveis não detectáveis.

» A peginterferona pode ser considerada para pacientes com HBeAg positivo, com doença hepática bem compensada, principalmente com o genótipo A do HBV, com alta ALT e baixo DNA do HBV sérico.[8] [93] [94] [95] já que ela oferece um aumento da taxa de resposta sustentada fora do tratamento. As vantagens incluem o curto ciclo de terapia, a resposta duradoura e a ausência de resistência relacionada ao medicamento, embora ela

Em curso

apresente efeitos colaterais desagradáveis e a necessidade de administração por via parenteral com monitoramento frequente.

» As opções de tratamento recomendadas para a terapia inicial são peginterferona ou um potente análogo de nucleosídeo/nucleotídeo com uma alta barreira de resistência (ou seja, entecavir ou tenofovir desopoxila).[3] [31] A peginterferona é preferível em relação às formas não peguiladas por uma questão de simplicidade.[3]

» Pacientes com progressão viral confirmada podem ser submetidos a outra terapia antiviral com alta barreira à resistência ou um segundo antiviral com um perfil de resistência complementar pode ser adicionado; atualmente, não há evidências suficientes para recomendar uma abordagem sobre a outra.[3]

infecção crônica por HBV: adulto não gestante com cirrose

■ com cirrose compensada

1a

terapia antiviral ou peginterferona

Opções primárias

» **entecavir**: 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **tenofovir desopoxila**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **alfapeginterferona 2a**: 180 microgramas por via subcutânea uma vez por semana

» As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam que pacientes com cirrose clinicamente compensada e DNA do HBV <2000 UI/mL devem receber tratamento com antiviral independentemente do nível de alanina aminotransferase (ALT) para reduzir o risco de descompensação; pacientes com cirrose compensada e níveis de DNA do HBV >2,000 UI/mL são tratados conforme as recomendações para hepatite B crônica imunológica ativa positiva e negativa para HBeAg.[3]

» A melhor opção de tratamento é a monoterapia na forma de entecavir ou tenofovir desopoxila. Isso reduzirá o risco de resistência ao medicamento e também atingirá rápida

Em curso

■ com cirrose descompensada

1a

supressão viral antes do transplante de fígado em pacientes descompensados.[3]

» A alfapeginterferona pode ser considerada somente em alguns pacientes com cirrose compensada, mas sem hipertensão portal.[3] [31] [104] Atualmente, não há evidências para a duração ideal do tratamento para cirrose compensada; se a terapia for descontinuada, os pacientes deverão ser rigorosamente monitorados.[3]

terapia antiviral**Opções primárias**

» **entecavir**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **tenofovir desoproxila**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

» Um aumento na dose de entecavir é recomendado para o tratamento.[31] O tenofovir desoproxila é uma opção de tratamento alternativa em pessoas com cirrose descompensada.[31] Dados revelam que os dois medicamentos são seguros e efetivos,[31] [109] [110] [111] embora tenha ocorrido acidose láctica com análogos de nucleosídeo em longo prazo, como o entecavir.[31] [112]

adjunto**avaliação para transplante de fígado**

» Para pacientes com HBV crônico e cirrose descompensada, é necessário o encaminhamento para um centro de transplante de fígado.

infecção crônica por HBV: adulto não gestante com coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

1a

terapia antiviral combinada**Opções primárias**

» **tenofovir desoproxila**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **entricitabina**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

» Diretrizes dos EUA recomendam que pacientes coinfectados com HIV e HBV recebam terapia antirretroviral (TAR) que inclui agentes com atividade contra ambos os vírus, independentemente da celularidade CD4 ou da necessidade de tratamento para HBV. O

Em curso

esquema preferido é tenofovir desoproxila e entricitabina. A maioria dos pacientes que recebem TAR deve receber tratamento para HBV indefinidamente. As opções serão limitadas se um paciente recusar a terapia antirretroviral (TAR); medicamentos para HBV de ação direta não devem ser usados na ausência de um esquema de TAR totalmente supressor, devido ao potencial para desenvolvimento de resistência do HIV à TAR.[114]

infecção crônica por HBV: adulto não gestante com coinfeção por hepatite D
1a terapia com interferona
Opções primárias

» [alfapeginterferona 2a](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A interferona é a base principal da terapia atual.[3] A terapia em longo prazo é necessária. No entanto, outros estudos são necessários para determinar a duração preferencial do tratamento.[31] [115] [116] Um estudo sugere que uma alta dose de alfainterferona tem mais respostas virológicas, histológicas e bioquímicas em comparação com baixas doses de alfainterferona.[117] A maioria dos pacientes tem recidiva após a descontinuação de uma alta dose de alfainterferona, mas vão manter a melhora na histologia do fígado em 10 anos.[118] A alfapeginterferona 2b tinha sido aprovada para coinfeção por hepatite D no passado, mas foi descontinuada em alguns países por motivos comerciais (não de segurança). Os análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo apresentaram resultados insatisfatórios.

infecção crônica por HBV: adulta gestante ou amamentando
1a monoterapia antiviral
Opções primárias

» [tenofovir desoproxila](#): 300 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» [lamivudina](#): 100 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

» A terapia antiviral deverá ser considerada se a carga viral for $>200,000$ UI/mL. Dados revelam que o tenofovir desoproxila é o medicamento de primeira escolha em pacientes grávidas com HBV, considerando-se os excelentes dados de segurança e a alta barreira à resistência.[31] [119] Ele é classificado como um medicamento de categoria B na gestação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e geralmente iniciado no terceiro trimestre. Em um ensaio clínico randomizado e controlado e em uma revisão sistemática, o tenofovir desoproxila administrado no terceiro semestre demonstrou redução da taxa de transmissão de mãe para filho quando administrado com a vacina contra hepatite B e a imunoglobulina humana contra hepatite B no neonato.[120] [121]

» A lamivudina pode ser administrada durante o terceiro trimestre de gestação e demonstra segurança e redução na transmissão perinatal e intrauterina do HBV quando administrada com vacina neonatal contra hepatite B e imunoglobulina humana contra hepatite B.[122] [123] [124] [125] [126] A lamivudina é de categoria C da FDA. As mulheres que engravidarem enquanto estiverem recebendo peginterferona ou entecavir deverão passar para um esquema mais seguro.

» A duração da terapia para prevenção da transmissão perinatal não está bem definida e pode ser continuada por 3 meses pós-parto ou interrompida no parto. A interrupção no parto pode ser vantajosa, uma vez que não interfere na amamentação.[31]

» A amamentação após a imunoprofilaxia neonatal adequada não aumenta as taxas de transmissão em comparação à não amamentação, de acordo com uma revisão de 10 estudos.[127] A segurança dos antivirais durante a amamentação não foi bem estudada e, embora não seja contraindicada, fabricantes de medicamentos podem recomendar que a amamentação seja evitada.[3]

mais

imunoprofilaxia neonatal

Opções primárias

» **vacinas contra a hepatite B:** consulte os protocolos de imunização locais para obter o cronograma de doses

-e-

» **imunoglobulina anti-hepatite B:** 0.5 mL por via intramuscular em dose única

Em curso

» Nos EUA, bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem receber a vacina monovalente contra hepatite B e imunoglobulina humana contra hepatite B (IGHB) em até 12 horas após o nascimento. Quando o status para HBsAg da mãe é desconhecido, os bebês devem receber a vacina contra hepatite B em até 12 horas após o nascimento, e aqueles com peso inferior a 2000 g também devem receber IGHB. Para bebês que pesam mais de 2000 g, o status para HBsAg da mãe deve ser determinado e, se positivo, deve-se administrar IGHB para o bebê o mais brevemente possível e em até 7 dias. Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem ser examinados para HBsAg e anti-HBs com 9 a 12 meses de idade ou 1 a 2 meses depois de concluir a série de vacinas contra a hepatite B. Bebês nascidos de mães soropositivas para HBsAg devem receber a vacina contra hepatite B em até 24 horas após o nascimento (se estabilizados clinicamente, e o peso ao nascer é mais que 2000 g), ou uma dose na idade cronológica de 1 mês ou na alta hospitalar se o peso ao nascer é menos que 2000 g.^[50]

Infecção crônica por HBV: crianças

infecção crônica por HBV:
crianças

1a

cuidados de suporte

» Geralmente, a hepatite B crônica tem evolução assintomática em crianças, e uma abordagem conservadora é aceitável, devido à falta de dados clínicos e opções terapêuticas. Não há indicação para tratamento durante o estado de portador inativo e nenhum benefício conhecido do tratamento de crianças na fase imunotolerante, em função do alto risco de desenvolvimento da resistência ao medicamento.^[128]

■ com ativação imunológica

adjunto

interferona ou monoterapia antiviral

Opções primárias

» **entecavir**: crianças ≥ 2 anos de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **tenofovir desoproxila**: crianças ≥ 12 anos de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Em curso

» **alfainterferona 2b**: crianças ≥ 1 ano de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **alfapeginterferona 2a**: crianças ≥ 5 anos de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **lamivudina**: crianças ≥ 2 anos de idade: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento deve ser iniciado por um profissional experiente no tratamento de crianças com HBV.

» Crianças com níveis de alanina aminotransferase (ALT) > 1.3 vez o limite superior do normal devem ser consideradas para o tratamento se os níveis de ALT permanecerem elevados por mais de 6 meses com elevações do DNA do HBV.[3] No entanto, os níveis de DNA do HBV geralmente são muito altos em crianças; se houver presença de um nível $< 10^4$ UI/mL, a terapia poderá ser adiada até que outras etiologias de doença hepática e a soroconversão espontânea de HBeAg sejam descartadas.[3] Para crianças nas fases imunológica ativa ou de reativação, a biópsia hepática pode ajudar a orientar as decisões de tratamento, e a história familiar de doença hepática, especialmente no caso de carcinoma hepatocelular, pode justificar o tratamento precoce em alguns casos.[128]

» Se o tratamento for necessário, as diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) determinam que alfainterferona 2b foi aprovada para crianças ≥ 1 ano de idade, lamivudina e entecavir foram aprovados para crianças ≥ 2 anos de idade (embora o entecavir esteja associado a um menor risco de resistência) e o tenofovir desoproxila foi aprovado para crianças ≥ 12 anos de idade.[3] A alfapeginterferona 2a está aprovada para hepatite C em crianças ≥ 5 anos e pode ser considerada para uso off-label se necessária para hepatite B crônica.[3] A duração recomendada do tratamento com alfainterferona 2b é de 24 semanas.[3] De acordo com as diretrizes da AASLD, a duração do tratamento estudada para antivirais orais é 1 a 4 anos. A soroconversão do HBeAg pode ser usada como

Em curso

um valor-limite terapêutico para os antivirais orais, continuada por um período adicional de 12 meses de consolidação (como em adultos).^[3]

Novidades

Tenofovir alafenamida

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o tenofovir alafenamida, um novo pró-fármaco do tenofovir, para o tratamento de adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e com doença hepática compensada. Ele resulta em níveis intracelulares superiores e níveis de plasma inferiores de metabólito ativo do tenofovir comparado com os pró-fármacos de primeira geração (fumarato de tenofovir desoproxila); portanto, doses inferiores são necessárias. O tenofovir alafenamida demonstrou eficácia semelhante ao fumarato de tenofovir desoproxila, mas tem melhores efeitos ósseos e renais.[129] [130] O medicamento foi aprovado pela European Commission em janeiro de 2017[131] e é recomendado pelas diretrizes da European Association for the Study of the Liver (EASL).[31] A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ainda não incorporou o tenofovir alafenamida em suas diretrizes atuais.

Valtorcitabina

Um análogo de L-nucleosídeo que inibe preferencialmente a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) dependente de ácido ribonucleico (RNA). Ele apresentou supressão potente do DNA do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes HBeAg positivos. Depois de 4 semanas de tratamento, a terapia com valtorcitabina mostrou uma redução de 99.9% na carga viral e apresentou um perfil de segurança comparável ao placebo em um estudo.[132] A combinação de valtorcitabina e telbivudina está sendo investigada, com base em dados de modelo animal de um possível efeito sinérgico na supressão da replicação do HBV.[132]

Terapias gênicas

Foram desenvolvidas terapias gênicas usando moléculas antisense, ribozima e siRNA. Essas abordagens são desenhadas para promover a down-regulation e inibir a síntese de RNA do HBV dentro dos hepatócitos. Tais terapias se mostraram promissoras in vitro e em modelos animais, mas ainda precisam ser testadas em humanos.[133] Um possível problema com esses agentes é o modo de distribuição para os hepatócitos e depois para o local da replicação do HBV.[132] Há outras preocupações de segurança: ativação da resposta imune inespecífica, questões de terapia baseada em genes e a possibilidade de exacerbação da hepatite B com a ativação imune. Um ensaio clínico de fase I está em andamento.

Recomendações

Monitoramento

Para os pacientes que não atendem aos critérios para o tratamento com terapia antiviral, o objetivo do monitoramento é identificar uma alteração do estado clínico que indique progressão para um estado patológico que requeira tratamento. O objetivo do monitoramento para pacientes que tenham recebido terapia antiviral é avaliar a resposta ao tratamento, os efeitos colaterais e a progressão ou reativação da doença.[3] [31] [39] [144] As recomendações a seguir são baseadas, principalmente, nas diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD);[3] [144] as diretrizes locais podem variar.

Pacientes HBeAg positivos não são considerados para o tratamento

- Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) são verificados a cada 3 a 6 meses, e a perda do HBeAg e o status de anti-HBe são verificados a cada 6 a 12 meses. Os níveis de ALT e ácido desoxirribonucleico (DNA) do vírus da hepatite B (HBV) são medidos com mais frequência (a cada 1 a 3 meses) se os níveis de ALT estiverem elevados. Se os pacientes permanecerem HBeAg positivos com DNA do HBV >20,000 unidades internacionais (UI)/mL e tiverem >40 anos de idade, ou permanecerem HBeAg positivos com DNA do HBV >20,000 UI/mL com níveis limítrofes elevados de ALT (menos de duas vezes o limite superior do normal [LSN]) após um período de 3 a 6 meses, ou tiverem história familiar de carcinoma hepatocelular (CHC), a biópsia hepática poderá ser considerada. O tratamento é iniciado se a biópsia mostrar inflamação de moderada a grave e/ou fibrose significativa.

Pacientes HBeAg negativos não considerados para o tratamento

- A ALT é testada a cada 3 meses no primeiro ano e depois a cada 6 a 12 meses, se estável.[144] No entanto, em pacientes HBeAg negativos com níveis de DNA do HBV >2000 UI/mL (mas <20,000 UI/mL) e níveis de ALT superiores ao LSN, mas menos de duas vezes o LSN, deve-se considerar uma biópsia hepática e o tratamento deve ser iniciado se houver inflamação de moderada a grave e/ou fibrose.[144]

Pacientes recebendo terapia com interferona ou peginterferona

- O hemograma completo e o perfil hepático dos pacientes devem ser verificados a cada 4 semanas, o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o DNA do HBV a cada 12 semanas e, se o HBeAg for positivo inicialmente, HBeAg/anti-HBe devem ser avaliados a cada 24 semanas durante o tratamento. Depois que o tratamento for interrompido, o hemograma completo, o perfil hepático, o TSH, o DNA do HBV e, se o HBeAg for positivo inicialmente, HBeAg/anti-HBe devem ser testados a cada 12 semanas durante as primeiras 24 semanas.
- O perfil dos efeitos colaterais para interferonas inclui doença semelhante à gripe (influenza), febre, calafrios, cefaleia, mal-estar, mialgia, fadiga, anorexia, perda de peso e queda de cabelos leve.[3] [144] Eles também podem ter um efeito mielossupressor; no entanto, neutropenia significativa (<1000/mm³) ou trombocitopenia (<50,000/mm³) são raras.[144]
- O efeito colateral mais desagradável da terapia com interferona (IFN) inclui instabilidade emocional, como irritabilidade, ansiedade, depressão e até tendência suicida.[3] [144]

Pacientes recebendo análogos de nucleosídeo/nucleotídeo:

- Geralmente, a lamivudina é bem tolerada, ainda que tenha sido relatado um leve aumento (de 2 a 3 vezes) no nível da ALT.[144] A telbivudina também é geralmente bem tolerada. No entanto, casos de miopatia e neuropatia periférica foram relatados.[145] [146]
- Foi relatado que o tenofovir é causador de síndrome de Fanconi e insuficiência renal, assim como osteomalácia e redução na densidade óssea. É recomendado o monitoramento da creatinina e do fósforo séricos.[3]

- O perfil hepático é monitorado a cada 12 semanas e os níveis de DNA do HBV a cada 12 a 24 meses e, se o HBeAg for positivo inicialmente, HBeAg/anti-HBe a cada 24 semanas durante o tratamento. Em geral, é recomendado que os pacientes sejam monitorados regularmente mesmo após a soroconversão, pois sabe-se que a reativação do HBV após a soroconversão ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes. A creatinina sérica deve ser testada a cada 12 semanas em pacientes recebendo tenofovir. Se houver preocupação clínica, os níveis de ácido láctico deverão ser monitorados em pacientes que recebem entecavir ou tenofovir desopoxila.[3]

Rastreamento periódico para CHC com ultrassonografia e alfafetoproteína (AFP) se desejável, a cada 6 meses para pacientes com cirrose e portadores de HBV de alto risco (homens asiáticos >40 anos de idade, mulheres asiáticas >50 anos de idade, pessoas com história familiar de CHC, africanos >20 anos de idade e portadores >40 anos de idade com elevação persistente de ALT e/ou DNA do HBV >2000 UI/mL).[63] [64]

Instruções ao paciente

As pessoas HBsAg positivas devem usar uma proteção de barreira durante o sexo se o parceiro não tiver sido vacinado ou se for naturalmente imune, não devem compartilhar escovas de dente ou lâminas, e devem cobrir cortes e arranhões abertos, limpar derramamento de sangue com água sanitária ou detergente e nunca devem doar sangue, órgãos ou sêmen.[77]

Os pacientes devem evitar o uso excessivo de álcool (>20 g/dia para mulheres; >30 g/dia para homens).[147]

Os parceiros sexuais e todos os contactantes domiciliares de pessoas HBsAg positivas devem ser vacinados para HBV, se forem testados negativos para os marcadores sorológicos do HBV.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência hepática fulminante	curto prazo	baixa
Acredita-se que a resposta imune elevada ao HBV que resulta em lise maciça mediada imunologicamente dos hepatócitos infectados seja a causa da hepatite fulminante associada à infecção por hepatite B aguda.[15] Ela ocorre em <1% (aproximadamente de 0.1% a 0.5%) dos casos de HBV agudo. A coinfeção pelo vírus da hepatite C ou D aumenta o risco de evolução para hepatite fulminante.[141] [142] O encaminhamento para transplante de fígado é essencial para evitar morbidade e mortalidade.		
cirrose	longo prazo	média
A cirrose ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes com HBV crônico e acredita-se que seja em função do ataque imune contínuo de células infectadas no fígado, resultando na evolução de fibrose e nódulos regenerativos.[16] Os fatores de risco associados à progressão da cirrose incluem coinfeção (com hepatite C ou D, e/ou vírus da imunodeficiência humana [HIV]), idade avançada, níveis altos de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HBV e ingestão de álcool habitual.[136] O tratamento pode ser iniciado na maioria dos pacientes com HBV crônico e cirrose.		
carcinoma hepatocelular	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Atualmente, a incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) relacionado ao HBV aumentou e responde por 50% de todos os casos mundialmente.[137] O rastreamento para CHC deve ser iniciado conforme sugerido pelas diretrizes recomendadas.[3] Acredita-se que a CHC associada à hepatite B seja resultante de inflamação crônica e regeneração celular.[15] A cirrose parece ser o maior fator de risco para desenvolver CHC, ainda que de 30% a 50% dos casos de CHC relacionados ao HBV ocorram sem cirrose.[138] Sexo masculino, idade avançada, coinfeção por hepatite C, mutação no core-promoter, história familiar de CHC, presença de HBeAg e altos níveis do DNA do HBV são fatores de risco para o desenvolvimento de CHC.[139] [140] O transplante de fígado pode ser considerado nos estágios iniciais, com CHC pequeno e sem evidências de metástase.		
glomerulonefrite associada à hepatite B	longo prazo	baixa
A glomerulonefrite relacionada ao HBV não é uma complicação comum da infecção por HBV, e a causa da glomerulonefrite na infecção por HBV é controversa. A terapia ideal também não está bem definida. Uma revisão sistemática e a metanálise avaliando a segurança e a eficácia da interferona e da lamivudina em pacientes infectados por HBV com glomerulonefrite relataram a remissão da síndrome nefrítica com a eliminação da replicação do HBV, sugerindo um papel causal do HBV no desenvolvimento da glomerulonefrite.[143]		

Prognóstico

Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) HBeAg positivo

A meta do tratamento é bem definida nesta população de pacientes, com base na previsibilidade e durabilidade da soroconversão para anti-HBe. Quando o tratamento é interrompido após a soroconversão, a supressão viral é sustentada em 50% a 90% dos pacientes. A soroconversão está associada à melhora na histologia do fígado mantida em longo prazo.[134] No entanto, a cura verdadeira (perda de HBsAg e anti-HBs) ocorre em uma porcentagem muito baixa dos pacientes tratados (de 1% a 5%).[16] [135]

Pacientes com infecção por HBV crônico HBeAg negativo

A meta do tratamento para este grupo de pacientes não está bem definida. Assim, o tratamento terá duração prolongada e provavelmente precisará ser feito pelo resto da vida. Além disso, a recidiva nesse grupo de pacientes é frequente, mesmo que haja supressão viral completa após a interrupção dos medicamentos (ácido desoxirribonucleico [DNA] do HBV indetectável) por >1 ano.[3]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

2017 European Guideline for the screening, prevention and initial management of hepatitis B & C infections in sexual health settings

Publicado por: International Union against Sexually Transmitted Infections

Última publicação em: 2017

EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Publicado por: European Association For The Study Of The Liver

Última publicação em: 2017

Hepatitis B (chronic): diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2017

Internacional

Guidelines on hepatitis B and C testing

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em: 2017

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em: 2015

América do Norte

Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention

Publicado por: American College of Physicians and Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2017

AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B

Publicado por: American Association for the Study of Liver Disease

Última publicação em: 2015

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015: viral hepatitis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2015

Asia

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

Publicado por: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2017

2017 European Guideline for the screening, prevention and initial management of hepatitis B & C infections in sexual health settings

Publicado por: International Union against Sexually Transmitted Infection

Última publicação em:
2017

Hepatitis B (chronic): diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

United Kingdom national guideline on the management of the viral hepatitis A, B and C

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV

Última publicação em:
2015

BBVs in healthcare workers: health clearance and management

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2017

Sexually transmitted infections in primary care

Publicado por: Royal College of General Practitioners; British Association for Sexual Health and HIV

Última publicação em:
2013

Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation

Publicado por: Health Technology Assessment Programme

Última publicação em:
2009

Telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Europa

Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Internacional

Global hepatitis report, 2017

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2017

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2015

América do Norte

Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2018

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2018

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention

Publicado por: American College of Physicians and Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Canadian immunization guide. Part 4 - active vaccines: hepatitis B vaccine

Publicado por: Public Health Agency of Canada

Última publicação em:
2017

AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicação em:
2015

América do Norte

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015: viral hepatitis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015: clinical prevention guidance

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015: special populations

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

CDC guidance for evaluating healthcare personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2013

Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection

Publicado por: National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention

Última publicação em:
2008

Viral hepatitis in pregnancy

Publicado por: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2007

Serological testing for suspected viral hepatitis

Publicado por: Alberta Clinical Practice Guidelines

Última publicação em:
2006

A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 2: immunization of adults

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2006

A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2005

Asia

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

Publicado por: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2015

Consensus recommendations on immunization

Publicado por: Indian Academy of Paediatrics

Última publicação em:
2008

Oceania

Management of hepatitis B in pregnancy

Publicado por: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [BMJ Best Practice podcast: hepatitis B - how to approach diagnosis and management of chronic infection](#) (*external link*)
2. [CDC: typical interpretation of serologic test results for hepatitis B virus infection](#). (*external link*)

Artigos principais

- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*. 2003;125:444-451. [Resumo](#)
2. Mohanty SR, Kupfer SS, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:446-458. [Resumo](#)
3. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology*. 2002;35:1274-1276. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*. 2005;54:1009-1013. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-129. [Resumo](#)
7. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol*. 2000;33:998-1002. [Resumo](#)
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2682-95. [Resumo](#)
9. World Health Organization. Hepatitis B: fact sheet. July 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S64-9. [Resumo](#)
11. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat*. 2006 Dec;13(12):787-98. [Resumo](#)

12. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for viral hepatitis – United States, 2015. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul;103(7):1824-33. [Resumo](#)
14. LeFevre ML; US Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 1;161(1):58-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1733-45. [Resumo](#)
16. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1118-29. [Resumo](#)
17. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*. 1999 Apr 30;284(5415):825-9. [Resumo](#)
18. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*. 1996 Jan;4(1):25-36. [Resumo](#)
19. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:29-60. [Resumo](#)
20. Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*. 1986 Nov 7;47(3):451-60. [Resumo](#)
21. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000 Mar;64(1):51-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Seeger C, Ganem D, Varmus HE. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science*. 1986 Apr 25;232(4749):477-84. [Resumo](#)
23. Newbold JE, Xin H, Tencza M, et al. The covalently closed duplex form of the hepadnavirus genome exists in situ as a heterogeneous population of viral minichromosomes. *J Virol*. 1995 Jun;69(6):3350-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol*. 2005 Mar;42(3):302-8. [Resumo](#)
25. Yuen MF, Wong DK, Sum SS, et al. Effect of lamivudine therapy on the serum covalently closed-circular (ccc) DNA of chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol*. 2005 May;100(5):1099-103. [Resumo](#)
26. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006 Sep;44(3):675-84. [Resumo](#)

27. Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, et al. One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir Ther.* 2006;11(7):909-16. [Resumo](#)
28. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004 Jun;126(7):1750-8. [Resumo](#)
29. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology.* 2005 Jun;128(7):1890-7. [Resumo](#)
30. Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, et al. Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2007 Jan;14(1):55-63. [Resumo](#)
31. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;23(4):512-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998 Jan 30;75(3):347-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(4):260-269. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):46-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries. *J Virol Methods.* 1987 Aug;17(1-2):69-79. [Resumo](#)
37. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis.* 2002 Mar 15;185(6):713-9. [Resumo](#)
38. Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis: United States, 2005. *MMWR Surveill Summ.* 2007 Mar 16;56(3):1-24. [Resumo](#)
39. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
40. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis.* 2003 May;23(2):125-36. [Resumo](#)

41. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S226-36. [Resumo](#)
42. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002 Aug;42(8):975-9. [Resumo](#)
43. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, et al. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med*. 1997 Dec 8-22;157(22):2601-5. [Resumo](#)
44. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):549-54. [Resumo](#)
45. Lettau LA, Smith JD, Williams D, et al. Transmission of hepatitis B with resultant restriction of surgical practice. *JAMA*. 1986 Feb 21;255(7):934-7. [Resumo](#)
46. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*. 1981 Mar 7;1(8219):550-1. [Resumo](#)
47. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989 Apr 22;1(8643):889-93. [Resumo](#)
48. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(2):240-6. [Resumo](#)
49. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Dec 8;55(RR-16):1-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Feb 9;67(5):156-157. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Public Health England. Hepatitis B: the green book, chapter 18. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
52. Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN, et al. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 Jan 1;35(1):1-14. [Resumo](#)
53. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Feb 9;67(5):158-160. [Texto completo](#) [Resumo](#)

54. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Apr 20;67(15):455-458. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Pham H, Geraci SA, Burton MJ, et al. Adult immunizations: update on recommendations. *Am J Med*. 2011 Aug;124(8):698-701. [Resumo](#)
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Dec 23;60(50):1709-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Apr;33(7):815-21. [Resumo](#)
58. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Hepatitis C virus and the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat*. 2011 Dec;18(12):871-6. [Resumo](#)
59. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47-91. [Resumo](#)
60. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985 Apr;151(4):599-603. [Resumo](#)
61. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991 Jan;100(1):182-8. [Resumo](#)
62. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):686-7. [Resumo](#)
63. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-1236. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1449-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1230-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut*. 2011 Jun;60(6):759-64. [Resumo](#)

68. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012 Apr;32(4):612-21. [Resumo](#)
69. Castéra L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepatol.* 2009 May;16(5):300-14. [Resumo](#)
70. Castéra L, Bernard PH, Le Bail P, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(4):455-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis.* 2011 Jan;43 Suppl 1:S25-31. [Resumo](#)
72. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009 Feb;29(2):242-7. [Resumo](#)
73. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2003 Aug;39(2):222-30. [Resumo](#)
74. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):380-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011 Apr;54(4):650-9. [Resumo](#)
77. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep.* 1991 Apr 19;40(RR-4):1-17. [Resumo](#)
78. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001 Jan;80(1):63-71. [Resumo](#)
79. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001 Jun;120(7):1828-53. [Resumo](#)
80. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):513-23. [Resumo](#)
81. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 1;139(1):46-50. [Resumo](#)

82. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr;23(2C):1747-53. [Resumo](#)
83. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology.* 1987 Jun;92(6):1844-50. [Resumo](#)
84. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006 Apr;13(4):256-63. [Resumo](#)
85. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
86. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):348-56. [Resumo](#)
87. Wong GL, Yiu KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: reduction in hepatic events following interferon-alfa therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1059-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 1;28(9):1067-77. [Resumo](#)
89. Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2009;44(5):470-5. [Resumo](#)
90. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Aug;4(8):936-62. [Resumo](#)
91. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1218-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007 Nov;133(5):1437-44. [Resumo](#)
93. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993 Aug 15;119(4):312-23. [Resumo](#)
94. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1999 Mar;29(3):971-5. [Resumo](#)
95. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101(2):297-303. [Resumo](#)

96. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol*. 2015 Jan;62(1):56-63. [Resumo](#)
97. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1228-37. [Resumo](#)
98. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013 Sep;58(3):872-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1141-50. [Resumo](#)
100. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1151-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther*. 2009;14(8):1183-8. [Resumo](#)
102. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):259-65. [Resumo](#)
103. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 1995 Sep;109(3):908-16. [Resumo](#)
104. Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al; HBV 99-01 Study Group. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):388-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. 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. [Resumo](#)
107. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):121-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):886-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)

109. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):91-100. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):62-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):176-82. [Resumo](#)
112. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):2001-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):306-9. [Resumo](#)
114. Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes for Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: hepatitis B virus infection. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
115. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010 Nov;17(11):749-56. [Resumo](#)
116. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):73-85. [Resumo](#)
117. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med*. 1994 Jan 13;330(2):88-94. [Resumo](#)
118. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004 Jun;126(7):1740-9. [Resumo](#)
119. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep*. 2010 Nov;9(4):197-204. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24):2324-34. [Resumo](#)
121. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1493-505. [Resumo](#)
122. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1215-21. [Resumo](#)

123. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):147-59. [Resumo](#)
124. Su GG, Pan KH, Zhao NF, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2004 Mar 15;10(6):910-2. [Resumo](#)
125. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003 Jul;10(4):294-7. [Resumo](#)
126. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009 Feb;16(2):94-103. [Resumo](#)
127. Shi Z, Yang Y, Wang H, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011 Sep;165(9):837-46. [Resumo](#)
128. Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology.* 2010 Dec;52(6):2192-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2016;3:185-195.
130. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2016;3:196-206.
131. Gilead. European Commission grants marketing authorization for Gilead's Vemlidy® (tenofovir alafenamide, TAF) for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. January 2017. <http://www.gilead.com/> (last accessed 25 July 2017). [Texto completo](#)
132. Keeffe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:285-294. [Resumo](#)
133. McCaffrey AP, Nakai H, Pandey K, et al. Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference. *Nat Biotechnol.* 2003;21:639-644. [Resumo](#)
134. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996;334:1422-1427. [Resumo](#)
135. Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2010;17:16-22. [Resumo](#)
136. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(suppl 1):S173-S181. [Resumo](#)

137. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-1273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2005;9:191-211. [Resumo](#)
139. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347:168-174. [Resumo](#)
140. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130:678-686. [Resumo](#)
141. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*. 1982;2:945-947. [Resumo](#)
142. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology*. 1993;104:549-555. [Resumo](#)
143. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:781-788. [Resumo](#)
144. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2576-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):486-95. [Resumo](#)
147. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, et al. Interaction between hepatitis b virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1983 Jul;85(1):141-5. [Resumo](#)
148. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet*. 1996 Nov 2;348(9036):1212-5. [Erratum in: *Lancet* 1997 Feb 1;349(9048):364.] [Resumo](#)
149. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, et al. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int*. 2009 Oct;29(9):1294-305. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:55-62. [Resumo](#)
151. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al; Adefovir Dipivoxil Study 45 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007 Mar;13(3):349-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)

152. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, et al. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17(10):1176-90. [Resumo](#)
-

Imagens

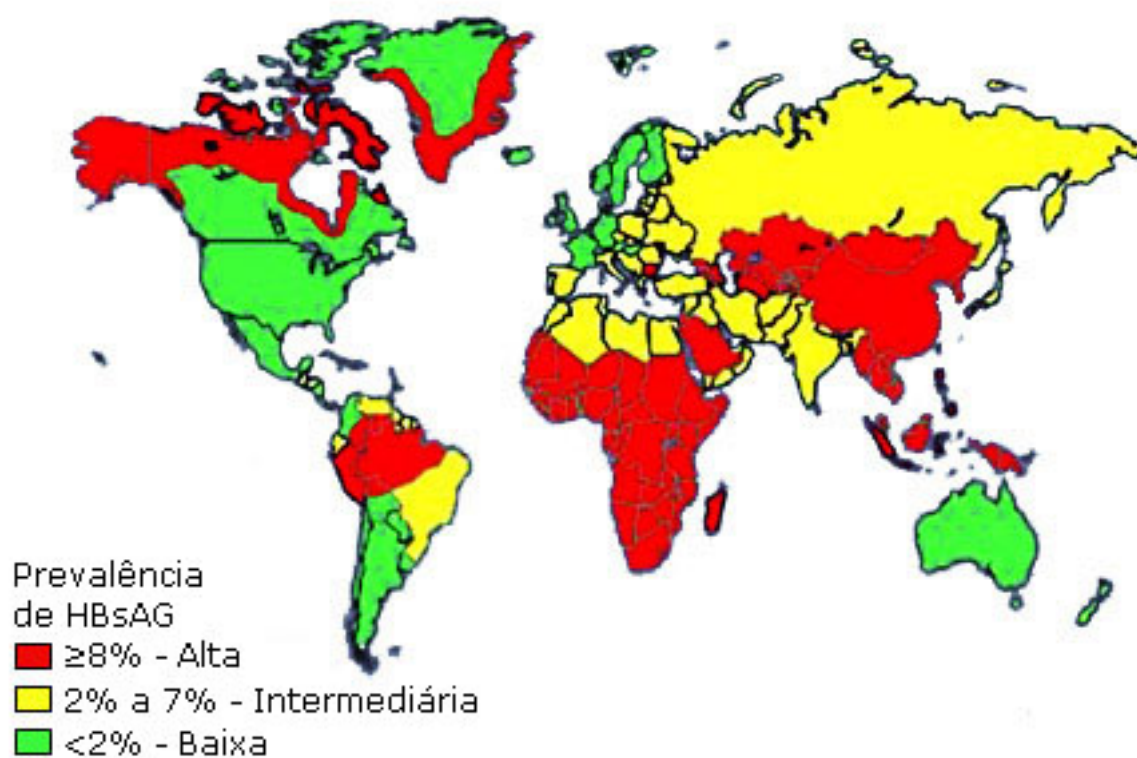


Figura 1: Distribuição geográfica da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV)

Criado por Dr. Jared Hossack; usado com permissão

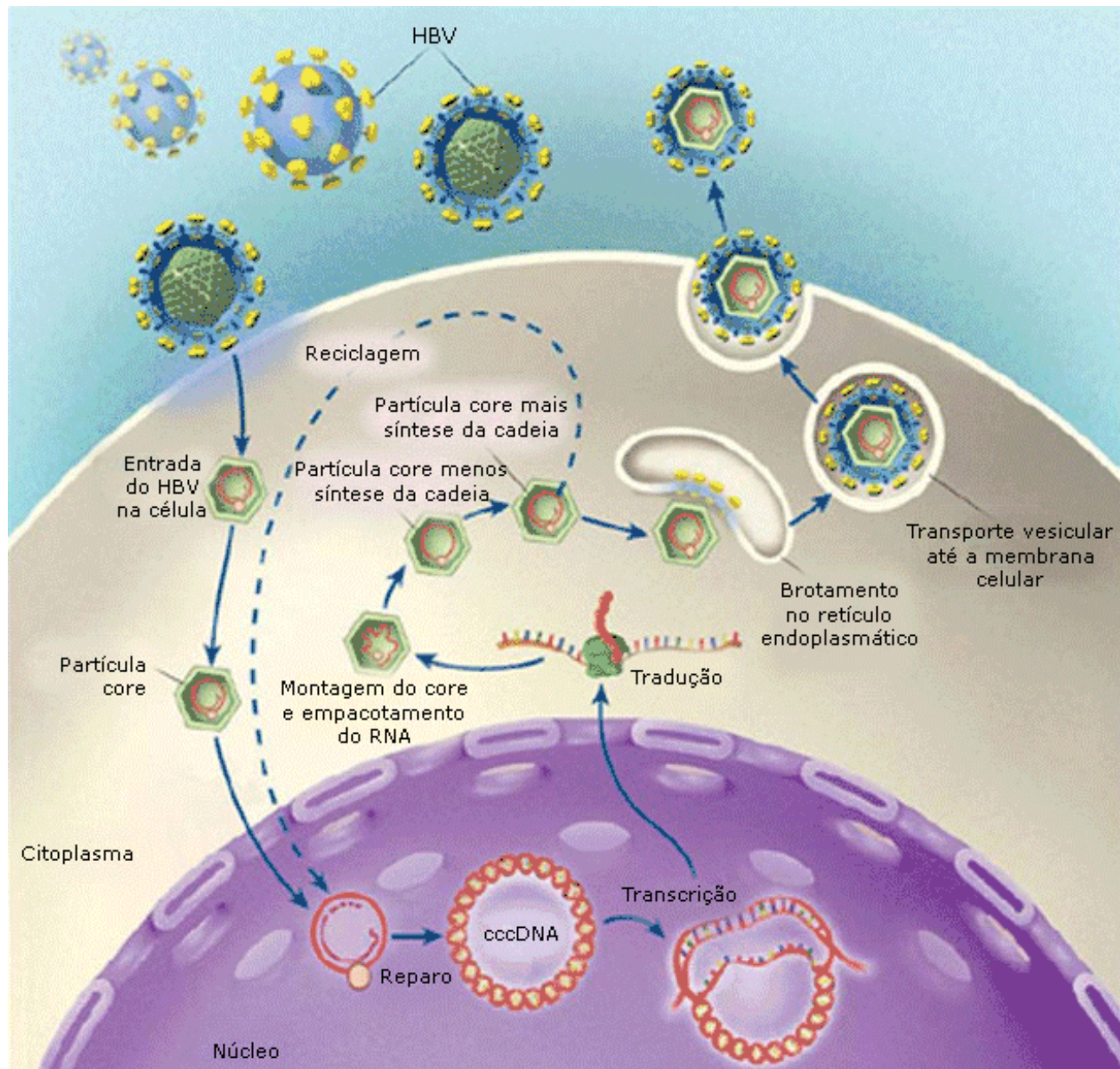


Figura 2: Ciclo de vida do vírus da hepatite B (HBV)

De Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. 2004; 350:1118-1129; usado com permissão

AASLD 2015	EASL 2017	Features			
Phases		ALT	HBV DNA	HBeAg	Liver histology
Immune-tolerant	HBeAg-positive chronic HBV infection	Normal	Very high	Positive	Minimal inflammation/fibrosis
HBeAg-positive immune-active	HBeAg-positive chronic hepatitis B	High	High	Positive	Moderate-to-severe inflammation/fibrosis
Inactive chronic hepatitis B (carrier)	HBeAg-negative chronic HBV infection	Normal	Low or undetectable	Negative	Minimal necroinflammation/variable fibrosis
HBeAg-immune reactivation	HBeAg-negative chronic HBV infection	Fluctuating or high	Fluctuating moderate to high	Negative	Moderate-to-severe inflammation/fibrosis
N/A	HBsAg-negative phase	Normal	Low or undetectable	Negative	Previously known as occult infection; HBV DNA (cccDNA*) can often be detected in liver; long-term prognosis related to timing of HBsAg loss (before or after onset of cirrhosis)

Figura 3: Fases da infecção da hepatite B crônica [AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases, EASL = European Association for the Study of the Liver; DNA circular fechado covalentemente]

Criado no BMJ Knowledge Centre baseado em Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. Diretrizes da AASLD para o tratamento da hepatite B crônica. *Hepatologia*. 2016;63:261-83 e European Association for the Study of the Liver. Diretrizes de prática clínica da EASL de 2017 para o manejo da infecção pelo vírus da hepatite B. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 26, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jawad Ahmad, MD, FRCP, FAASLD

Professor of Medicine

Division of Liver Diseases, Mount Sinai Hospital, New York, NY

DIVULGAÇÕES: JA declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Jawad Ahmad would like to gratefully acknowledge Dr Sateesh R. Prakash, Dr Siddarth Verma, Dr Smruti R. Mohanty, and Dr Jared Hossack, previous contributors to this monograph. SRP, SV, and JH declare that they have no competing interests. SRM serves as a speaker bureau for Bristol-Myers Squibb regarding the use of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B.

// Colegas revisores:

George Y. Wu, MD, PhD

Chief

Hepatology Section, Department of Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: GYW is on the medical advisory boards of Gilead Sciences and Bristol-Myers Squibb.

Lucieni Oliveira Conterno, MD, PhD

Director

Clinical Epidemiology Unit, Marília Medical School, São Paulo, Brazil

DIVULGAÇÕES: LOC declares that she has no competing interests.

Mamun-AI-Mahtab, MB BS, MSc, MD

Chairman

Bangladesh Primary Care Research Network, Dhaka, Bangladesh

DIVULGAÇÕES: MAM declares that he has no competing interests.