

Reativação do vírus da hepatite B (HBV)

Este guia fornece um resumo das recomendações atualizadas quanto à otimização de procedimentos respeitantes à profilaxia, terapêutica e clínica, no caso de reativação do HBV em crianças submetidas a tratamentos imunossupressores, citotóxicos ou moduladores biológicos, ou com imunodeficiências adquiridas¹. A vacina contra o HBV é a forma mais eficaz de prevenir a infeção por HBV.

O que é a reativação do HBV?

A reativação do HBV é uma complicação conhecida das terapias imunossupressoras, citotóxicas e com moduladores biológicos,^{2,3} independentemente do nível de alanina-aminotransferase e da seroconversão inversa do HBsAg, resultando num aumento súbito e rápido do nível de ADN do HBV ou na deteção *de novo* de viremia ADN-HBV. A reativação ocorre sempre que há alteração no equilíbrio dinâmico entre o HBV e o sistema imunitário do hospedeiro, que cause uma redução do controlo imunológico do hospedeiro.



A reativação do HBV é um problema clínico cada vez mais reconhecido, mas muitas vezes diagnosticado tardiamente e mal diagnosticado.



O curso clínico de reativação do HBV é imprevisível e varia de hepatite ligeira, até à morte ou necessidade de transplante hepático



Há falta de uma abordagem sistemática em relação aos cuidados dos doentes com, ou em risco de, reativação do HBV



A reativação do HBV é evitável ou respondedora ao tratamento com a utilização adequada de fármacos antivirais



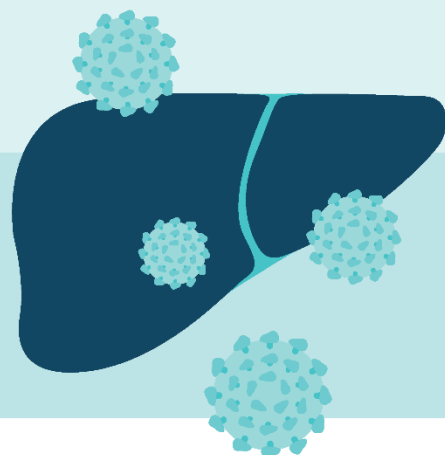
Uma maior consciência do risco de reativação do HBV é crucial para a sua correta gestão terapêutica



Todos os pacientes com risco moderado ou elevado de reativação de HBV devem receber profilaxia



Entecavir ou tenofovir são os fármacos de eleição para a profilaxia ou terapia preventiva da reativação do HBV





Gestão clínica e terapêutica da reativação do HBV em crianças

Questão Clínica	Recomendação
As crianças em que se planeiam fazer terapias imunológicas, citotóxicas ou biológicas devem ser rastreadas para a infeção por HBV antes de iniciar o tratamento? Que testes devem ser feitos para o rastreio?	O rastreio de HBV deve ser feito por rotina a todas as crianças em risco de reativação de HBV, com os testes HBsAg, anti-HBs e anti-HBc.
A vacinação contra o HBV deve ser feita e quando?	A vacina contra o HBV representa a forma mais eficaz de prevenir a infeção por HBV. ^{4,5} Todas as crianças e adolescentes que sejam negativos para AgHBs, anti-HBc e anti-HBs devem ser vacinados contra HBV o mais rapidamente possível antes de iniciarem terapias imunossupressoras, citotóxicas ou moduladores biológicos.
Como pode o risco de reativação do HBV ser estratificado para as crianças?	Devido à falta de dados pediátricos, o risco de reativação do VHB em crianças e adolescentes deve ser extrapolado a partir de estudos de adultos e pode ser dividido em alto risco (se a taxa de reativação do HBV for >10%), risco moderado (se a taxa de reativação for entre 1%-10%) e baixo risco (se a taxa de reativação for <1%). Os doentes submetidos a transplante de medula óssea com células estaminais hematológicas ou transplante de órgãos sólidos têm um alto risco de reativação de HBV
Quando deve ser iniciada a profilaxia antiviral?	Para crianças e adolescentes com alto ou moderado risco de reativação – deve ser iniciado antes de começar a terapia imunossupressora, citotóxica ou de modulação biológica.
Quando deve ser sugerida monitorização vigilante e terapia preventiva?	Uma monitorização atenta dos níveis de ADN e aminotransferases e a terapêutica preventiva rapidamente instituída são recomendadas para crianças e adolescentes quando o risco de reativação do HBV é baixo (<1%)
Quais são os fármacos preferidos?	Os fármacos antivirais com uma barreira elevada à resistência (entecavir ou tenofovir) são recomendados para a profilaxia (e não a lamivudina), para o tratamento preventivo e para o tratamento da reativação do HBV em pacientes submetidos a terapia imunossupressora, citotóxica e moduladores biológicos.
Quanto tempo deve durar a profilaxia antiviral?	A duração é de pelo menos 6 meses após a interrupção da terapia imunossupressora, citotóxica e biológica. A duração da profilaxia antiviral deve ser alargada para 12 meses quando são utilizados tratamentos de alto risco, tais como agentes depletos de células B e em doentes submetidos a transplante de medula óssea ou de células estaminais hematológicas



Anti-HBV

Nenhum dos fármacos anti-HBV atualmente disponíveis pode ser considerado curativo ou erradicativo para o HBV. Estão disponíveis duas classes diferentes de fármacos anti-HBV: imuno-moduladores e análogos de nucleos(t)idos (NA).⁶

O interferon (IFN) α e o IFN α peguillado (PEG), agem como moduladores imunes e podem ser administrados com duração pré-definida com o objetivo de induzir um controlo imuno-mediado da infeção por HBV, para alcançar uma supressão duradoura da replicação viral após tratamento⁶. Os NA têm sido caracterizados como possuindo barreiras genéticas de resistência baixas (lamivudina, adefovir, telbivudine) ou altas (tenofovir e entecavir)

Tenofovir e entecavir não têm interações significativas com drogas e têm excelentes registos de segurança,⁷⁸ o que os torna adequados para uso a longo prazo.>

Risco de reativação de HBV com base no tipo de terapia estratificada pelas características do paciente

Classe terapêutica	HBsAg positivo e anti-HBc positivo	HBsAg negativo e anti-HBc positivo com ou sem anti-HBs
Agentes depletos de células B	Alto risco	Alto risco
Derivados da antraciclina	alto risco	risco moderado
Corticosteroides	de extremamente baixo para alto risco *	risco moderado e baixo*
Inibidores de TNF α (mais potente)	alto risco	risco moderado
Inibidores de TNF α (menos potente)	risco moderado	baixo
Outros inibidores de citocina ou integrina	risco moderado	risco moderado
Inibidores da tirosina quinase	risco moderado	risco moderado
Inibidores do proteassoma	risco moderado	moderado
Outros agentes imunossupressores tradicionais	baixo risco	baixo risco
Inibidores da deacetilase de histona	risco moderado	risco moderado
Inibidores da imunofilina	risco moderado	risco moderado
Quimioterapia sistémica	risco moderado	moderado

* dependendo da dose e da duração do tratamento



Gestão de casos específicos



Recomendações para a gestão da reativação do HBV em recetores de transplante hepático

Os recetores de transplante hepático AgHBs-positivo com ADN de HBV no soro detetável, devem iniciar a terapia antiviral o mais rapidamente possível, antes do transplante, com o objetivo de alcançar um nível de ADN de HBV indetetável no momento do transplante.

Recetores de transplante hepático AgHBs-positivos devem ser tratados após transplante hepático com a combinação de HBlg e, ao longo da vida, com entecavir, fumarato de disoproxil tenofovir ou tenofovir alafenamide, para a prevenção da recorrência de HBV. A HBlg pode ser descontinuada (5-7 dias) pouco depois do transplante em doentes com baixo risco de recorrência.

Os recetores de transplante hepático anti-HBc positivos e HBsAg negativos devem fazer terapêutica vitalícia com entecavir, tenofovir disoproxil fumarato ou tenofovir alafenamide.

Os doentes AgHBs-negativos que recebem fígados de dadores anti-HBc positivos devem receber profilaxia antiviral ao longo da vida com entecavir, tenofovir disoproxil fumarato ou tenofovir alafenamide.

Recetores anti-HBc e HBsAg negativos, de dadores anti-HBc positivos devem ser vacinados ou fazer dose de reforço se título de anti-HBs <10mIU/ml, para além dos antivirais.



Gestão da reativação do HBV em crianças submetidas a transplante de células estaminais

Tais pacientes devem ser considerados com elevado risco de reativação de HBV.⁹ Recomenda-se que a profilaxia antiviral seja iniciada em:

- recetores de transplante de células estaminais hematológicas anti-HBc positivos, independentemente do seu estatuto de AgHBs (positivo e negativo)
- Pacientes com AgHBs e anti-HB2 negativos que vão receber transplante de células com dadores anti-HBc positivos.



Recomendações para a gestão da reativação do HBV em recetores de transplante de órgãos sólidos não hepáticos:

Os recetores de transplante sólido não-hepático AgHBs-positivos devem receber terapia antiviral vitalícia com entecavir, fumarato de disoproxil tenofovir ou alafenamida tenofovir.

Os recetores de transplante sólido não-hepático anti-HBc positivo e AgHBs negativo devem ser tratados com entecavir, tenofovir disoproxil fumarato ou tenofovir alafenamide durante 6-12 meses após o transplante e durante períodos de imunossupressão intensificada.

Crianças anti-HBc e anti-HBs negativas que recebem transplante sólido não hepático de dador anti-HBc positivo, AgHBs negativo, devem ser tratados com entecavir, tenofovir disoproxil fumarato ou tenofovir alafenamide durante 6-1 meses.

Recomenda-se a vacinação de recetores anti-HBc e AgHBs negativos, ou uma dose de reforço quando o título de anti HBs <10mIU/ml.



Gestão da reativação do HBV em crianças

com imunodeficiências adquiridas

Adultos e crianças que são HIV-HBV co infetados estão em risco aumentado de progressão da fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular. Recomenda-se que:

- todas as crianças seropositivas com coinfeção por HBV devem iniciar a terapia antirretroviral, independentemente da contagem de células CD4
- As crianças co-infetadas com HIV-HBV devem ser tratadas com um regime antirretroviral tenofovir disoproxil fumarato ou tenofovir alafenamide.

Referências

1. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, et al. Gestão da Infecção do Vírus da Hepatite B e Prevenção da Reativação do Vírus da Hepatite B em Crianças Com Imunodeficiências Adquiridas ou Submetidas a Cirurgia Imunológica. *Terapias supressivas, citotóxicas ou modificativas biológicas JPGN 2020, Volume 70, Número 4, 527-538*
2. Loomba R, Liang TJ Hepatitis B Reativação Associada com Terapias Imuno-Supressivas e Modificativas Biológicas: Conceitos atuais, Estratégias de Gestão e Direções Futuras. *Gastroenterologia 2017;152(6):1297-309.*
3. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute orientam-se sobre a prevenção e tratamento da reativação do vírus da hepatite B durante a terapêutica imunossupressora da droga. *Gastroenterologia 2015;148(1):2159; quiz e16-7.*
4. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Hepatite B. *American Academy of Pediatrics. Livro Vermelho: Relatório de 2018 do Comitê das Doenças Infecciosas. Itasca, IL: Academia Americana de Pediatria; 2018:401-28*
5. Robinson CL Comitê Consultivo para As Práticas de Imunização Recomendado Horários de Vacinação para Pessoas entre os 0 e os 18 anos - Estados Unidos, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(4):86-7.*
6. Tratamento de duodenite G da hepatite crónica positiva MBeAg B: análogos interferon ou nucleosídeo. *Int Hepatol 2013;33(51):137-50.*
7. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, etc. Ensaio aleatório e controlado por placebo de tenofovir disoproxil fumarato em adolescentes com hepatite crónica B. *Hepatologia 2012;56(6):2018-26.*
8. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, etc. Ensaio aleatório e controlado de entecavir versus placebo em crianças com hepatite B envelope B antígeno-positivo hepatite B. *Hepatologia 2016;63(2):377-87.*
9. Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, etc. Recomendações para o rastreio, monitorização, prevenção, profilaxia e terapia da reativação do vírus da hepatite B em doentes com malignidades hematológicas e doentes

Inserção de

A ESPGHAN não se responsabiliza pelas práticas dos médicos e fornece orientações e artigos de posição apenas como indicadores de boas práticas. O diagnóstico e o tratamento estão à discricção dos médicos.

Este guia de aconselhamento é produzido e publicado pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) e é da autoria de membros do Comité de Hepatologia da Sociedade.

Este guia de aconselhamento é uma adaptação das diretrizes originais publicadas pela ESPGHAN, como disponível em www.espghan.org a ESPGHAN não assume qualquer responsabilidade pela exatidão da tradução ou quaisquer alterações introduzidas nesta adaptação.