



Atualizações em Hepatite B

Como manejar o paciente em uso de
imunossupressor

Renata Ávila

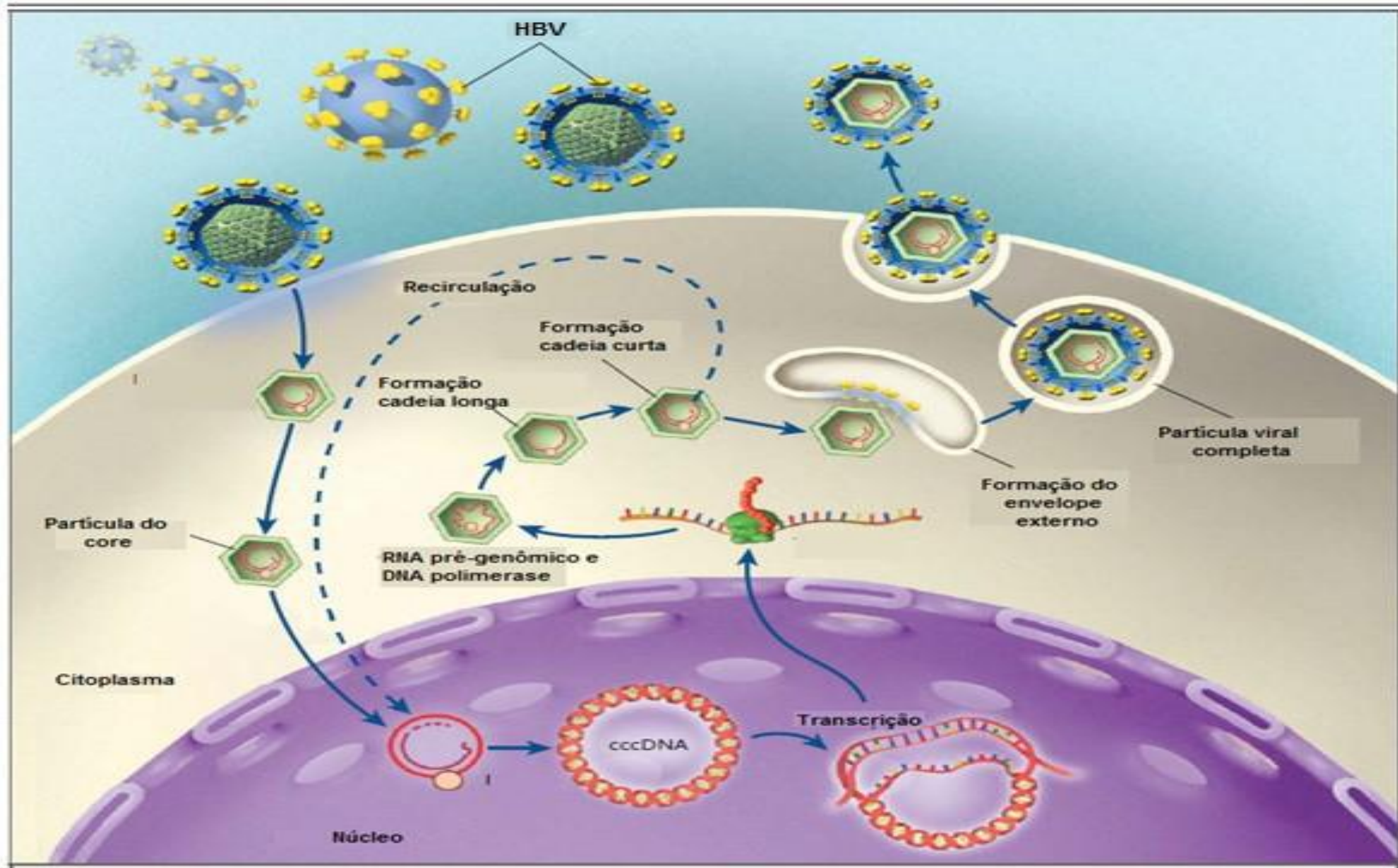
Belo Horizonte, 30 de novembro de 2019



Renata Ávila

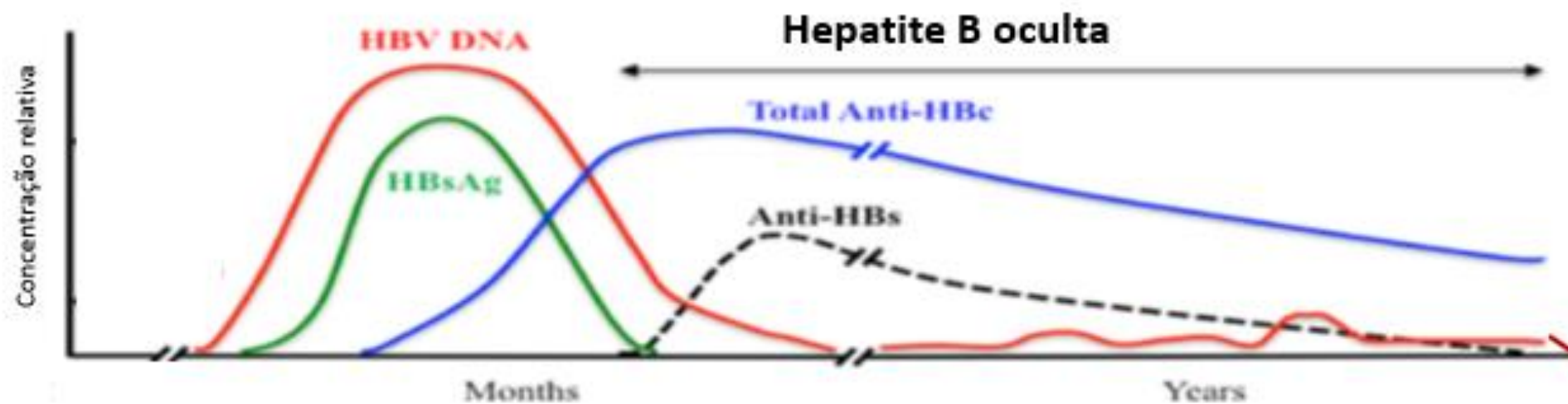
- *Infectologista do CTR-DIP Orestes Diniz- PBH/UFMG e Hospital Eduardo de Menezes-FHEMIG-MG*
- *Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical pela Faculdade de Medicina da UFMG*

➤ Declaro ausência de conflitos de interesse.

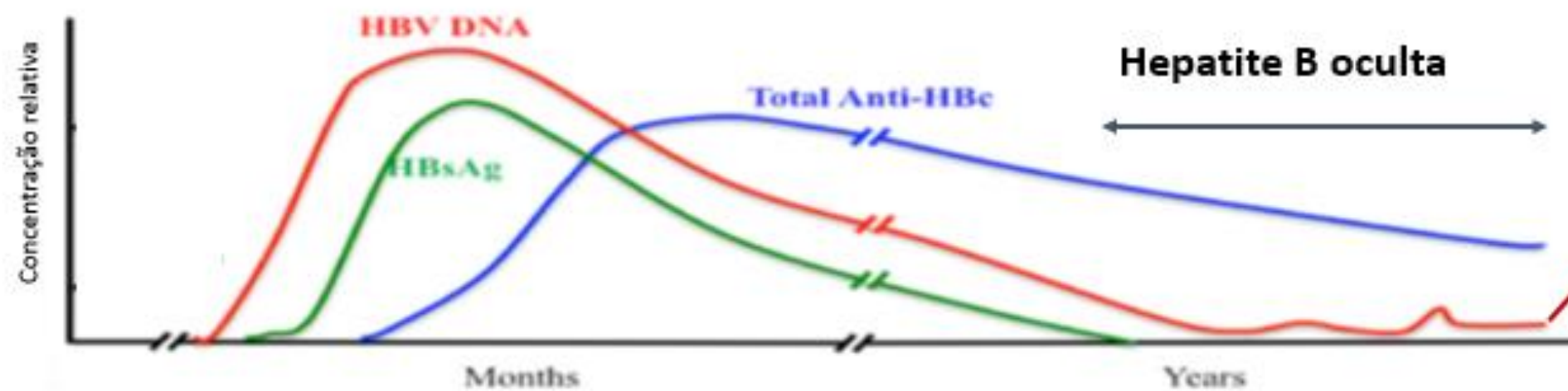


Adaptado de Ganem, D.; Prince, A.M., NEJM, 2004

Hepatite B aguda "resolvida"



Hepatite B crônica



Hepatócitos e células mononucleares periféricas

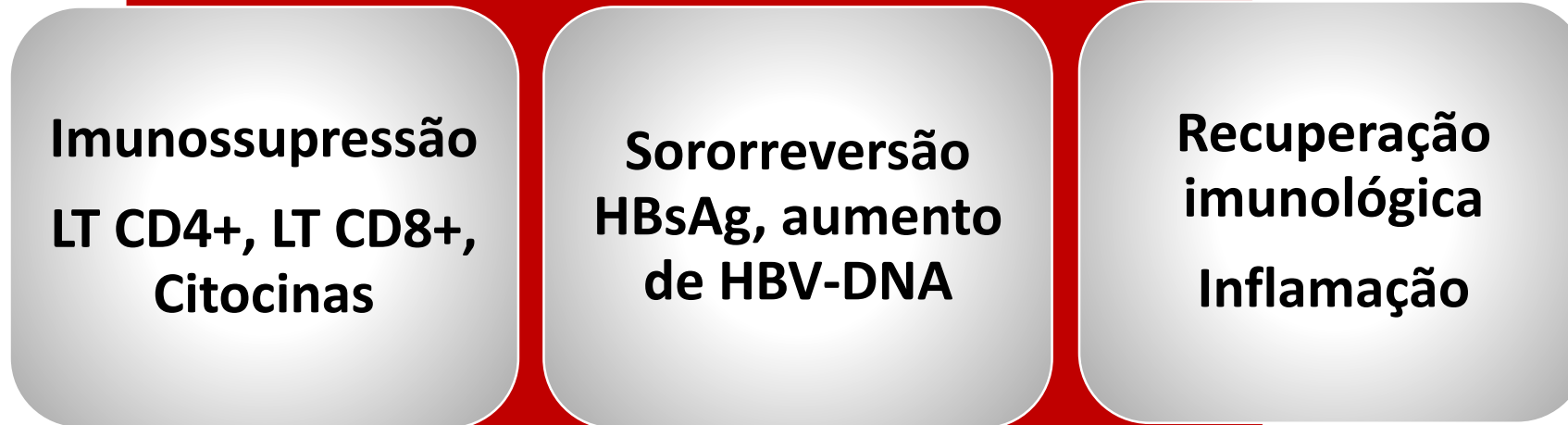
Definição de reativação e exacerbação:



- Reativação: reaparecimento de HBsAg.
- Exacerbação: indivíduos com HBsAg positivo antes da imunossupressão, associado a:
 - Aumento ≥ 2 logs no HBV-DNA em indivíduos que tinham HBV-DNA positivo.
 - Aumento > 100 UI em indivíduos que tinham HBV-DNA basal negativo.
 - HBV-DNA ≥ 100.000 UI, em indivíduos em que o mesmo não foi dosado antes da imunossupressão.

American Association for the Study of the Liver, 2013.

Fases da reativação



Fatores associados à reativação

**Grau da
Imunossupressão**
LT CD4+, LT CD8+,
Citocinas

**Status viral e
sorológico**

**Doenças
associadas**

Manifestações clínicas

- Quadros leves, aumento discreto de transaminases.
- Quadros moderados.
- Hepatite fulminante.

Importante: diagnóstico diferencial com os sinais da doença de base, efeitos adversos dos imunossupressores.



Risco de reativação, conforme doenças de base

Doenças	Autores, ano	Taxas de reativação
Neoplasias hematológicas	<i>Chen CY et al, 2015</i>	3-61%
Tumores sólidos	<i>Yeo et al, 2003</i> <i>Yun et al, 2011</i>	25-40%
Transplante de medula óssea	<i>Locasciulli et al, 2003</i> <i>Mikulska et al, 2014</i>	10-57,6%
Transplante de órgãos sólidos	<i>Mathurin et al, 1999</i> <i>Berger et al, 2005</i>	HBsAg +: 50-90% HBsAg -: 0,9-5%
Hepatocarcinoma (Qt, Radioterapia, quimioembolização)	<i>Jang et al, 2014</i>	4-67%
Doenças reumatológicas	<i>Lee et al, 2013</i> <i>Urata et al, 2011</i>	HBsAg +: 12,3% HBsAg -: 3-5%
Doença inflamatória intestinal	<i>Loras et al, 2010</i>	0,6-42%

Hepatite B oculta em Belo Horizonte, Minas Gerais



Tabela 2. Frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV e resultado quantitativo do HBV DNA nos 230 pacientes estudados. Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	Hepatite C n = 31	Onco n=12	Reumato n=31	Renal crônico n=88	HIV n=45	Hb SS/SC n=23	p
Deteção do HBV DNA – n(%)	3(9,7)	1(8,3)	0	1(1,3)	4(8,9)	6(26,1)	<0,001*
Resultado quantitativo HBV DNA – mediana (IIQ) UI/ml	12(0-47)	17	0	10	15,5(6,5-33,5)	7,5(0-52)	0,962**

*Teste exato de Fisher

**Teste de Kruskal-Wallis

IIQ: Intervalo Interquartil

Hepatite C: portadores de hepatite C crônica

Onco: portadores de neoplasias malignas sólidas

Reumato: portadores de doenças reumatológicas autoimunes

Renal crônico: portadores de doença renal crônica em hemodiálise

HIV: portadores do HIV

Hb SS/SC: portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia

Senna et al, 2015

Guideline da Associação Americana de Gastroenterologia, 2015.

Immunosuppressant Type(s)	Agent(s)	HBsAg-Positive, Anti-HBc-Positive Patients		HBsAg-Negative, Anti-HBc-Positive Patients	
		Reactivation Risk	Recommendations	Reactivation Risk	Recommendations
B-cell-depleting agents	Rituximab, ofatumumab	High	Prophylaxis	High	Prophylaxis
Anthracycline derivatives	Doxorubicin, epirubicin	High	Prophylaxis	Moderate	Prophylaxis or close monitoring
TNF- α inhibitors	Etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab	Moderate	Prophylaxis or close monitoring	Moderate	Prophylaxis or close monitoring
Cytokine inhibitors and integrin inhibitors	Abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab	Moderate	Prophylaxis or close monitoring	Moderate	Prophylaxis or close monitoring
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib, nilotinib	Moderate	Prophylaxis or close monitoring	Moderate	Prophylaxis or close monitoring
Corticosteroids					
Duration, ≥ 4 wk					
Moderate/high dose	...	High	Prophylaxis	Moderate	Prophylaxis or close monitoring
Low dose	...	Moderate	Prophylaxis or close monitoring	Low	Usual care
Duration, ≤ 1 wk					
Traditional immunosuppressants	Azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate	Low	Usual care	Low	Usual care

Data are from [34].

^aTotal daily dose of prednisone (or equivalent): low dose, <10 mg; moderate dose, 10–20 mg; high dose, >20 mg.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE B E COINFEÇÕES



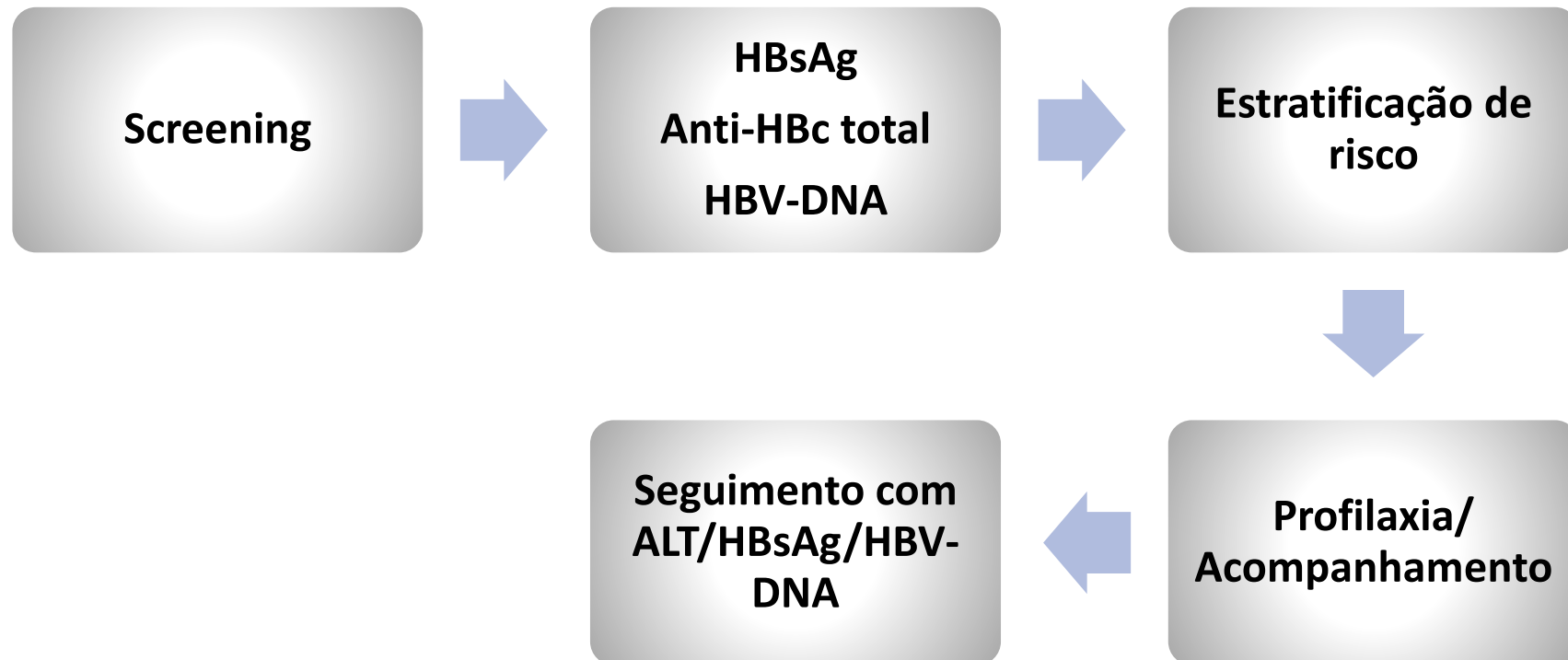
ANEXO B. ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO PARA REATIVAÇÃO DO HBV

Nível do risco	HBsAg(+)	HBsAg(-) e anti-HBc(+)	Terapia antiviral
Alto	Quimioterapia; anti-CD20 e/ou anti-CD52; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores.	Quimioterapias para malignidade hematológica; anti-CD20 e/ou anti-CD52.	Profilaxia
Moderado	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides.	Quimioterapia para tumores sólidos; imunossupressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossupressores.	Profilaxia ou preemptiva
Baixo	Esteroides isolados por poucos dias.	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossupressoras sem esteroides.	Nenhuma profilaxia

Modificado com autorização de Jessica P. Hwang e Anna S. Lok (330)

Fonte: Ministério da Saúde, 2018

Prevenção da reativação da Hepatite B durante tratamento imunossupressor



Prevenção da reativação da Hepatite B durante tratamento imunossupressor



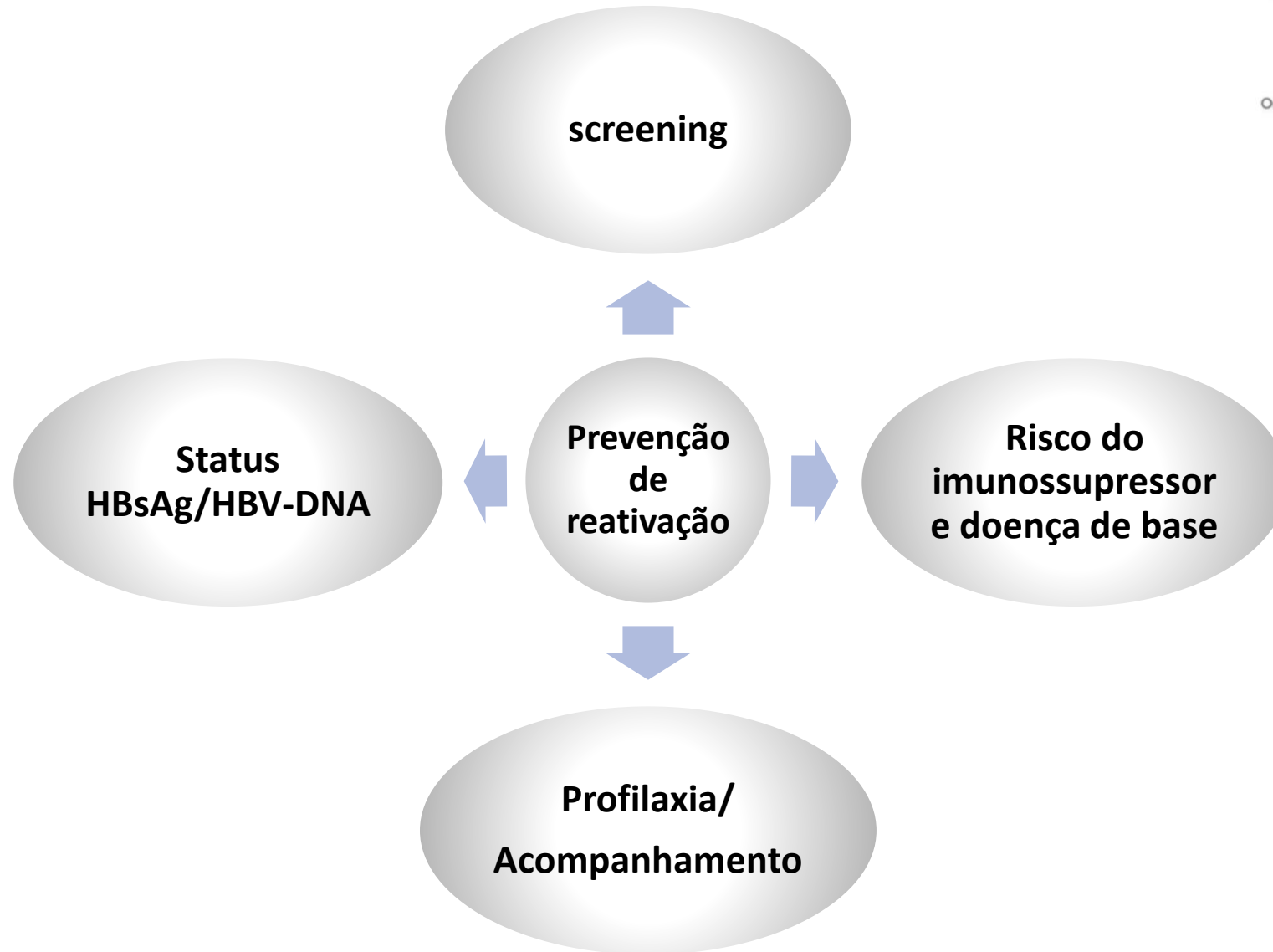
Drogas de escolha: Entecavir/Tenofovir

Início: antes da imunossupressão

Tempo: ??

6 meses após o término da imunossupressão

Para inibidores de CD20 (Rituximab), manter 12 meses após o término do uso.





Obrigada