



Hepatite B e gravidez



Prof. Alexandre S. Moura
Ambulatório de Infectologia - Unifenas-BH
Hospital Eduardo de Menezes-FHEMIG

Por que preocupar?

- Gestante:
 - Evolução da doença durante a gravidez
- Criança:
 - Risco de transmissão
 - Toxicidade dos medicamentos



Hepatite B piora na gravidez?



Progressão da doença

- ❑ População: 35 gestantes e 140 controles pareados
- ❑ 66% HBeAg positivo

Tan et al. Hepatol International, 2008;2:370-375.

- ❑ Não houve descompensação clínica nem óbito.
- ❑ Elevação ALT, principalmente no pós-parto ($p=0,007$).
- ❑ Perda de HBe: 14,3% gestantes x 2,2% controle ($p=0,02$)



Piora na gravidez?

“Flares”

- Alteração imunológicas durante a gestação e pós-parto.
- Mais comuns no pós-parto (25%) do que durante a gestação.
- Mais comuns em pacientes HBeAg+ (OR 2,5)
- Pode resultar em clareamento HBeAg.



Piora na gravidez?

Recomendações

- Não ocorre piora da doença hepática na maioria das mulheres durante a gravidez;
- Relato de casos de exacerbações e insuficiência hepática fulminante.
- Importante monitorar exames do perfil hepático tanto de gestantes quanto de puérperas: avaliação trimestral

Rawal BK, et al. Lancet. 1991; Yang YB, et al. World J Gastroenterol. 2004; Mahtab MA, et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008;



Transmissão materno-infantil



Como ocorre a transmissão?

Intra-utero

- Muito rara (< 10%)

- Associada com altos níveis HBV-DNA ou ameaça de abortamento/trabalho parto prematuro

Parto

- HBeAg + : 85%

- HBeAg - : 31%



Como reduzir transmissão?





Como reduzir transmissão?

Meta-análise: 26 ensaios clínicos

Intervenção	Relative Risk (95% CI)
Placebo ou sem intervenção	1.00
HBIG	0.50 (0.41-0.06)
Vacinação HBV	0.28 (0.20-0.40)
Vacinação HBV + HBIG	0.08 (0.03-0.17)

Mesmo com imunização ativa-passiva, transmissão ocorre em um subgrupo de pacientes.

Como reduzir transmissão?



Intervenção	Imunização passiva	Imunização passiva + ativa
Transmissão (%)	28%	5%

Papel HBV DNA na transmissão

HBV DNA < $1,1 \times 10^7$ IU/mL = 0% transmissão

HBV DNA > $1,1 \times 10^7$ IU/mL = 32% transmissão

Como reduzir transmissão?



138 mulheres HBsAg positivo,
HBV DNA-positivo

Imunização ativa/passiva

HBeAg positivo (n = 61)
4 transmissões (6,6%)

HBeAg negativo (n = 77)
0 transmissão (0%)

HBV DNA cutoff: 10^8 copias/mL ($1,7 \times 10^7$ UI/ml)

Como reduzir transmissão?

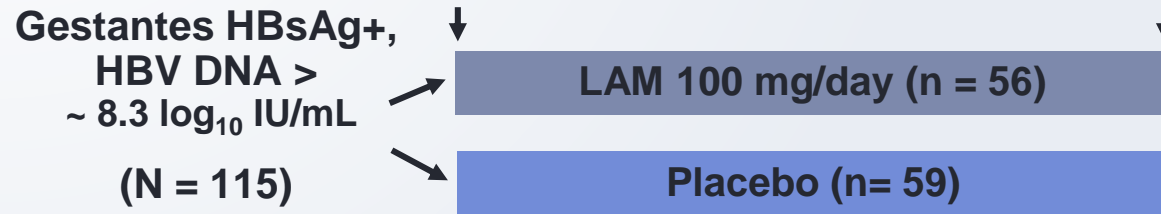


Como reduzir transmissão?



32 ± 2 semanas gestação

4 semanas pós-parto



Todos RN receberam vacina e HBIG

Status RN 52 sem, %	LAM (n = 56)	Placebo (n = 59)	<i>P</i>
HBsAg positive (ITT)	18%	39%	.014

Como reduzir transmissão? Uso de lamivudina

Lamivudine in Late Pregnancy to Interrupt In Utero Transmission of Hepatitis B Virus

A Systematic Review and Meta-Analysis

Zhongjie Shi, MD, Yuebo Yang, MD, Lin Ma, MD, Xiaomao Li, MD, and Ann Schreiber, BSN

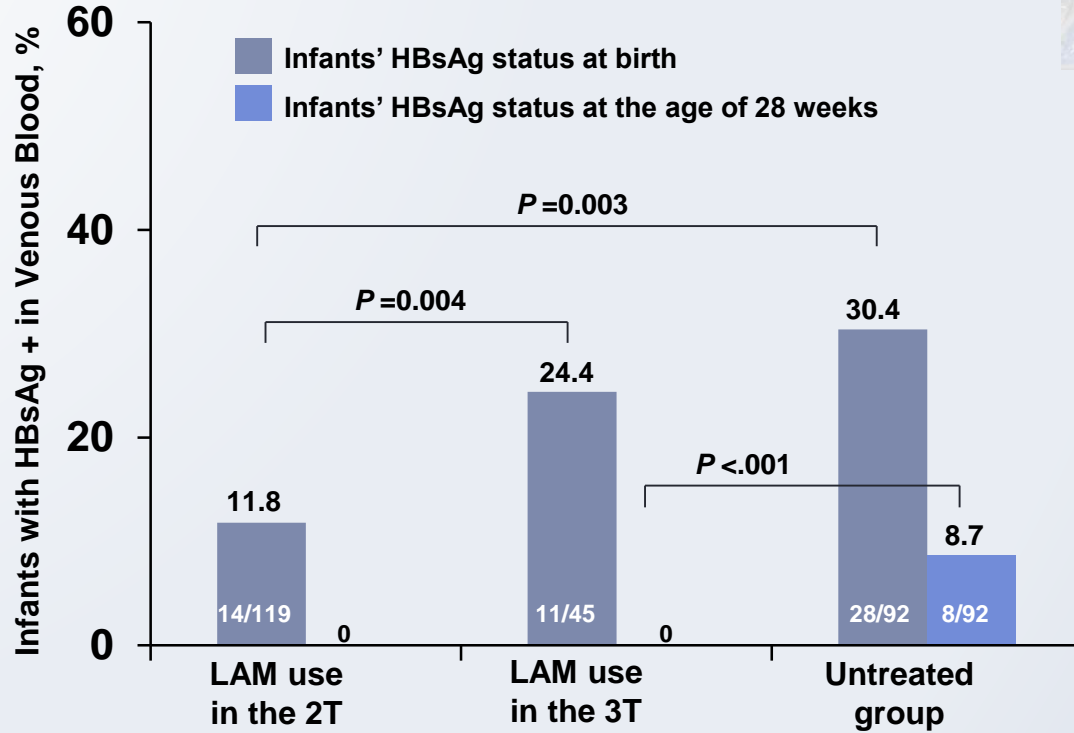
Meta análise: 10 ensaios clínicos randomizados (n=951)

- Desfecho:
 - HBsAg+ nascimento: OR=0,38 (0,15–0,94) (p=0,04)
 - HBsAg+ 9-12 meses de vida: OR=0,31 (0,15-0,63, $P < 0.01$)

Como reduzir transmissão? Uso de lamivudina



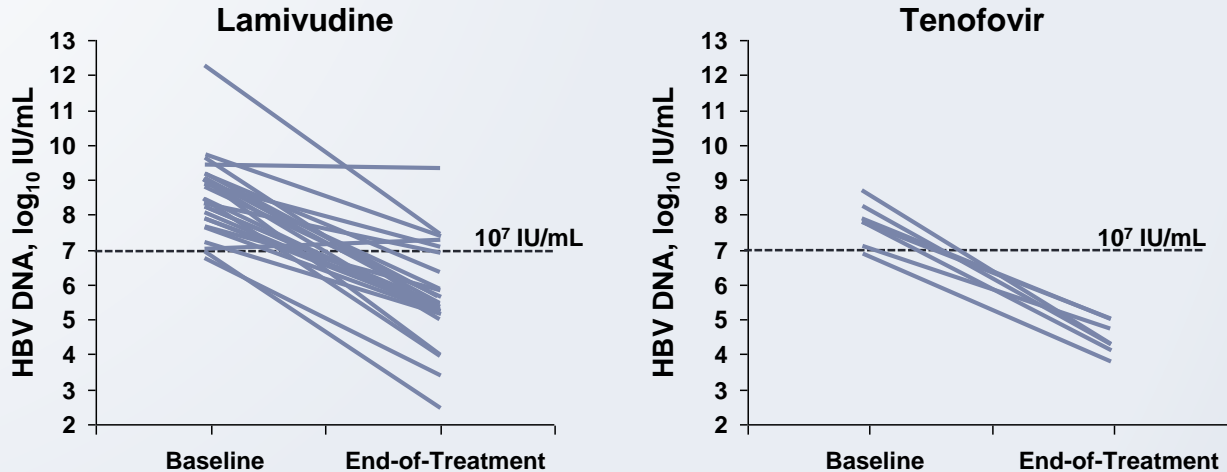
256 gestantes
HBe+
CV > 200.000 UI/ml



Como reduzir transmissão? Uso de TDF



Serum HBV DNA Prior to Prophylaxis and At-Delivery

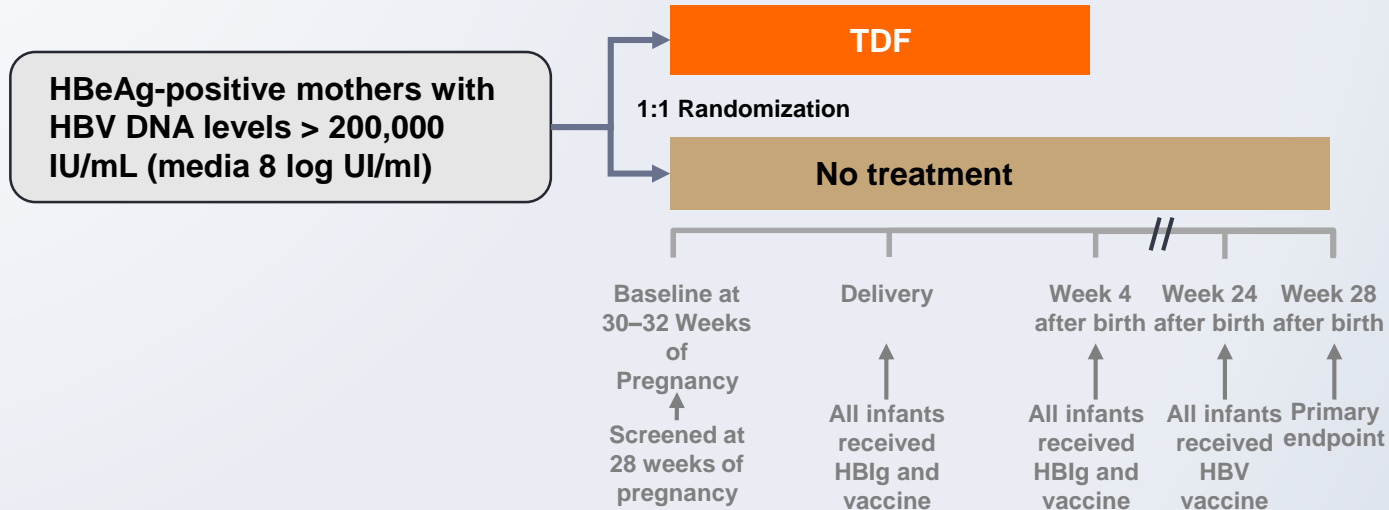


- Median end-of-treatment viral load was lower in the TDF group
 - – LAM: 5.37 log₁₀ IU/mL (95% CI: 5.17-5.83)
 - – TDF: 4.24 log₁₀ IU/mL (95% CI: 3.71-4.93), $P=0.005$)
- Inadequate viral suppression (end-of-treatment HBV DNA >7 log₁₀ IU/mL) was seen in the 5/25 mothers treated with LAM vs 0/7 in the TDF group

Como reduzir transmissão? Uso de TDF



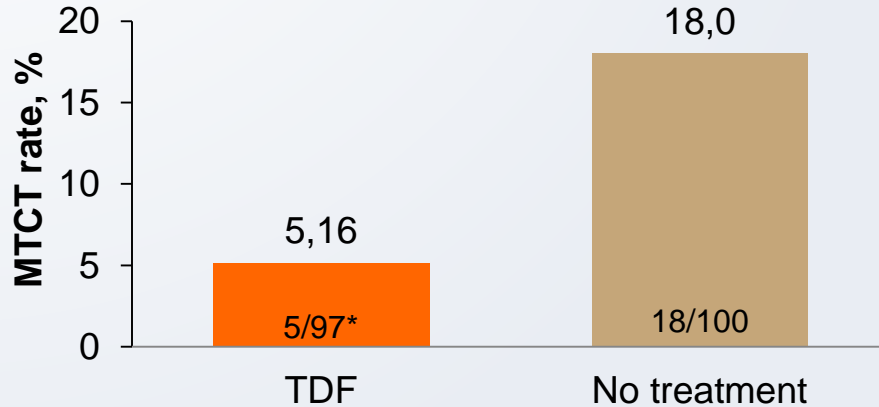
Multi-center, prospective, randomized, controlled study of 200 mothers in China



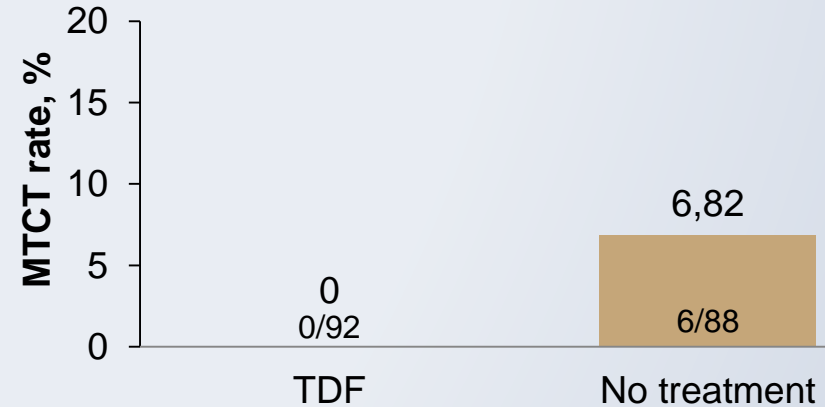
Como reduzir transmissão? Uso de TDF



MTCT Rate at Postpartum Week 28 (ITT)



MTCT Rate at Postpartum Week 28 (PP)



- Perfil de segurança semelhantes
- Sem diferença em malformações congêntias
 - 2.11% (n=2) TDF, 1.14% (n=1) controle, $P=1.00$

Como reduzir transmissão? Via de parto



- Via de parto não se relaciona com a taxa de transmissão
- Não existe indicação para cesárea eletiva

Como reduzir transmissão? Amamentação



- HBV pode ser detectado no leite materno
- Neonatos imunizados podem amamentar
- Interromper se presença de fissuras e sangramentos.
- Análogos de nucleosídeos podem ser detectados no leite materno

Linnemann CC, et al. Lancet. 1974; Beasley et al. Lancet, 1975; Lee et al. J Infect Dis, 1978; Hill JB, et al. Obstet Gynecol. 2002; Cornberg M, et al. J Viral Hepat. 2008; Johnson MA, et al. Clin Pharmacokinet. 1999.

É seguro para a criança?



Riscos de toxicidade

CLASSIFICAÇÃO FDA



Drug	Pregnancy Category
PegIFN alfa-2a	C
Adefovir	C
Entecavir	C
Lamivudina	C
Telbivudina	B
Tenofovir	B

Riscos de toxicidade



Medicamento	Malformações neonatais/ nascidos vivos (1º trimestre)	Malformações neonatais/ nascidos vivos (2º e 3º trimestre)
Adefovir	0 (0/48)	0 (0/0)
Entecavir	0 (1/50)	0 (0/2)
Lamivudina	3,1 (135/4273)	2,8 (198/6989)
Telbivudina	0 (0/10)	0 (0/14)
Tenofovir	2,3 (42/1800)	2,2 (20/894)

Risco de malformações população geral (por 100 nascidos vivos): 2,72 (2,68-2,76)
Antiretroviral Pregnancy Registry

Riscos de toxicidade

Uso pré-natal

Parâmetros pediátricos

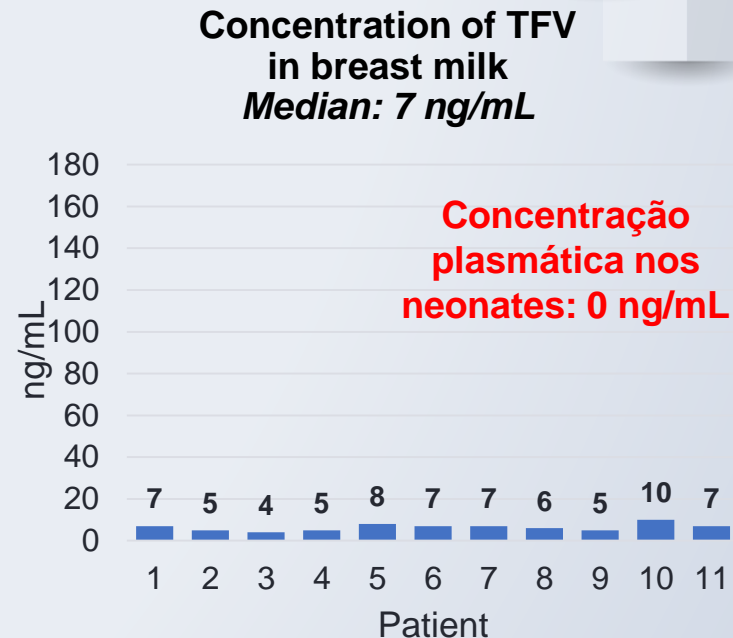
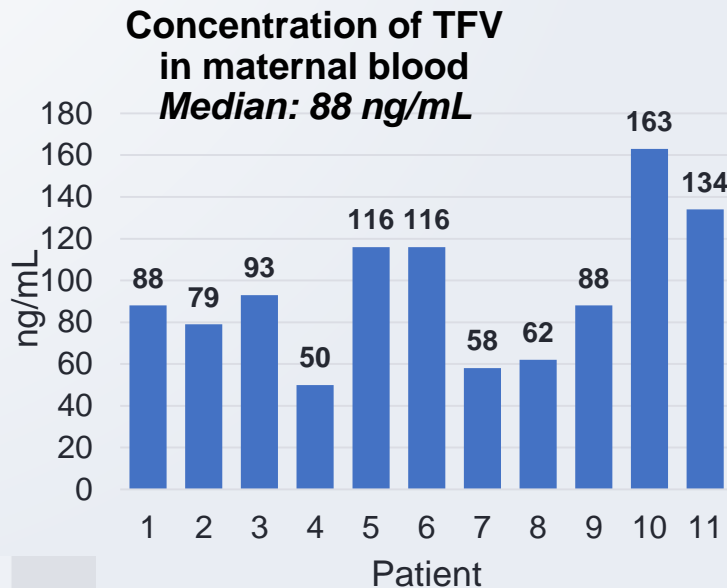
	TDF N=55	Control N=43	P-value
Rate of chronic HBV, n, (%)	1 (1.8)	4 (9.3)	0.17
Growth indices			
Z-scores. Weight-for-age	0.3 ± 0.9	0.2 ± 0.9	0.75
Z-scores. Height-for-age	0.2 ± 1.1	0.3 ± 1.0	0.51
Bone Metabolism Markers			
Serum Ca (mmol/L)	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.1	0.15
Serum P (mg/dL)	5.2 ± 0.6	5.16 ± 0.6	0.54
Serum BsAP (µg/L)	69.1 ± 20.4	66.9 ± 21.2	0.62
Serum calcidiol (mg/mL)	34.6 ± 10.2	33.9 ± 8.4	0.74
Bone Mineral Density	N=24	N=18	
Age ≥4 years (g/cm ²)	0.6 ± 0.1 n=11	0.6 ± 0.0 n=13	0.81
Age 2-3 years (g/cm ²)	0.5 ± 0.1 n=13	0.5 ± 0.1 n=5	0.90



Riscos de toxicidade AMAMENTAÇÃO



Níveis de TDF no leite materno de nutrizes em uso da medicação



RECOMENDAÇÕES PARA MULHERES QUE DESEJAM ENGRAVIDAR



- Ausência de fibrose avançada
 - Tratamento após gestação.
 - Avaliar profilaxia no 3º trimestre, se viremia alta (> 200.000 UI/ml)
- Fibrose avançada/cirrose:
 - Tratar antes, durante e após a gravidez.
 - Trocar ETV por TDF durante a gravidez.

RECOMENDAÇÕES DURANTE A GESTAÇÃO



- Tratamento deve ser considerado utilizando-se tenofovir no 3º trimestre em gestantes com alta carga viral (200.000 UI/ml).
 - Iniciar na semana 24-28 e manter por pelo menos 12 semanas pós-parto.
- Amamentação não é contra-indicada (AAP, CDC)


CONCLUSÃO

- ❑ Prevenir é melhor do que remediar:
 - ❑ Vacinação amplamente disponível
- ❑ Importante fazer uma discussão pré-concepção.
- ❑ Monitorar atentamente o perfil hepático durante a gestação e puerpério.
- ❑ Indicar profilaxia no 3º trimestre se carga viral elevada.



Obrigado!

alexandresmoura@gmail.com



Fique sabendo

A hepatite B pode estar onde você menos espera.

Não espere que aconteça com você.

Vacine-se.

A hepatite B é uma doença grave que ataca o fígado. Se você tem até 29 anos, procure uma unidade de saúde e vacine-se. São necessárias três doses. A vacina é um direito seu assegurado pelo SUS.

E não se esqueça: use sempre camisinha.

SUS + Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

136
www.saude.gov.br