



MINISTÉRIO DA SAÚDE

**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação *Stricto Sensu*
Pós-Graduação em Oncologia - DOUTORADO**

**ESTUDOS SOBRE A HEPATITE B EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
SUBMETIDOS A IMUNOSSUPRESSÃO CONTENDO RITUXIMABE.**

João Marcello de Araujo Neto

**Rio de Janeiro
2021**



ESTUDOS SOBRE A HEPATITE B EM PACIENTES
SUBMETIDOS A IMUNOSSUPRESSÃO COM RITUXIMABE.

João Marcello de Araujo Neto

Defesa de Tese de Doutorado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Oncologia, Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva como parte
dos requisitos para obtenção do título de
Doutor em Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Alves Soares

Rio de Janeiro
2021

O término desta Tese coincide com o fim de um feliz ciclo de 10 anos de trabalho no Instituto Nacional do Câncer. Dedico-a a todos os pacientes que me permitiram ser seu médico. Alguns curados, outros confortados. Todos me fizeram ser humano.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela fonte incessante de saúde, força de vontade, paz de espírito e felicidade.

À minha família que me deu o exemplo a seguir, o carinho para confortar e o amor incondicional.

Ao meu orientador que abraçou minhas ideias e nunca hesitou em me ajudar.

Aos membros da banca que são um norte profissional.

Aos professores que me ensinaram muito mais do que um ofício. Em especial, os professores Henrique Sérgio Moraes Coelho, Jorge André de Segadas Soares e Homero Soares Fogaça.

Aos funcionários administrativos da pós-graduação (Andréia, Daniele e Rodrigo) que foram demasiadamente solícitos e eficientes.

Aos funcionários que permitiram o desenvolvimento desta Tese no HC1-INCA: Dr. Luiz Augusto Vianna (Direção HC1), Dra Jane de Almeida (Hematologia), Dr. Alexandre Palladino (Oncologia), Dr. Jorge de Almeida (Patologia Clínica) e Dra. Iara Motta (Hemoterapia).

A todos aqueles que trabalham comigo e que me ajudaram a concluir esta tese.

Aos amigos que me incentivaram em todos os momentos e compreenderam minha ausência.

**“Nós não precisamos de muita coisa. Só precisamos uns dos outros... e de
sonhos.”**
Oscar Wilde

RESUMO

Araujo-Neto, João Marcello de. **Estudos sobre a hepatite B em pacientes submetidos a imunossupressão com rituximabe**. 2021. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA, 2021.

A hepatite B é uma doença de baixa a intermediária endemicidade no Brasil e pode acrescentar importante morbimortalidade a pacientes com imunidade comprometida. Esta Tese avaliou três estudos envolvidos diretamente ou indiretamente na prevenção da hepatite B em pacientes imunossuprimidos com rituximabe.

O estudo 1 analisou a resposta de pacientes candidatos a imunossupressão com rituximabe à vacina contra hepatite B. O estudo 2 descreveu a cinética dos títulos de anti-HBs antes e após a quimioterapia com rituximabe. O estudo 3 avaliou o desempenho de estratégias de educação médica e de busca ativa de pacientes na aplicação de prevenção da reativação do vírus da hepatite B (VHB) em pacientes imunossuprimidos com rituximabe. Os Estudos 1 e 3 avaliam o desfecho de intervenções, enquanto que o estudo 2 é observacional. O estudo 1 é prospectivo e os estudos 2 e 3 possuem coleta de dados prospectiva e retrospectiva.

O estudo 1 evidenciou taxa de imunização contra hepatite B de 0% na coorte estudada. O estudo 2 demonstrou queda dos títulos de anti-HBs após o rituximabe (162 vs 83mUI/mL; $p=0,04$) e que pacientes com títulos de anti-HBs > 50 a 100mUI/mL parecem estar protegidos de soroconversão anti-HBs negativa. O estudo 3 evidenciou uma alta frequência de rastreamento de HBV (93%) nos pacientes da coorte. Medidas de educação e conscientização médicas são eficazes para aumentar as taxas de prevenção de reativação de hepatite B em pacientes imunossuprimidos com rituximabe (período 1: 33,3% vs período 2+3: 70,6%; $p=0,02$). Todavia, ainda há barreiras a serem ultrapassadas como a melhora da aderência às estratégias de prevenção da reativação do VHB.

Em conjunto, estes estudos trazem dados inéditos e apontam que ainda é necessário muito avanço científico no campo da prevenção da reativação da hepatite B em pacientes imunossuprimidos com rituximabe. Para profilaxia primária, são necessárias estratégias de vacinação mais precoce e com esquemas vacinais de melhor desempenho. Nos pacientes com infecção prévia resolvida pelo VHB, é preciso refinar os subgrupos de maior risco de reativação do VHB para otimizar o manejo da sua prevenção. Estratégias de educação e conscientização médica parecem ser eficazes para melhorar a prevenção da reativação do VHB em imunossuprimidos e devem ser expandidas para outros centros no Brasil e no mundo.

ABSTRACT

Araujo-Neto, João Marcello de. **Estudos sobre a hepatite B em pacientes submetidos a imunossupressão com rituximabe**. 2021. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA, 2021.

Hepatitis B is a disease of low to intermediate endemicity in Brazil and may add important morbidity to patients with compromised immunity. This thesis evaluated three studies related to the direct or indirect prevention of hepatitis B in immunosuppressed patients.

Study 1 analysed the response of patients candidates for immunosuppression with rituximab to hepatitis B vaccine. Study 2 described the kinetics of anti-HBs titers before and after chemotherapy with rituximab. Study 3 evaluated the performance of strategies for awareness and active patient search for the application of prevention of reactivation of HBV in immunosuppressed patients with rituximab. Studies 1 and 3 assess the outcome of interventions, while study 2 is observational. Study 1 is prospective and studies 2 and 3 have prospective and retrospective data collection.

Study 1 showed an immunization rate against hepatitis B of 0% in the studied cohort. Study 2 demonstrated a drop in anti-HBs titers after rituximab (162 vs 83mUI / mL; $p = 0.04$) and that patients with anti-HBs titers > 50 to 100mUI / mL appear to be protected from anti-HBs negative seroconversion. Study 3 showed a high HBV screening rate in the cohort (93%). Medical education and active search measures are effective in increasing rates of hepatitis B reactivation prevention in patients immunosuppressed with rituximab (period 1: 33.3% vs period 2 + 3: 70.6%; $p = 0.02$). However, there are still barriers to be overcome, such as improving adherence to strategies to prevent HBV reactivation.

Together, these studies bring unprecedented data and point out that much scientific progress is still needed in the field of prevention of hepatitis B reactivation in patients immunosuppressed with rituximab. For primary prophylaxis, earlier vaccination strategies and better vaccine schedules are needed. In patients with previous HBV resolved infection, it is necessary to refine the subgroups with the highest risk of reactivating HBV in order to apply more optimized prevention programs. Medical education and active search strategies appear to be effective in improving the prevention of HBV reactivation in immunosuppressed individuals and should be expanded to other centers in Brazil and in the world.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1	Marcadores séricos utilizados para o diagnóstico de hepatite B.....	5
Quadro 1.2	Risco de reativação viral com diferentes imunossupressões. Adaptado de Jessica P. Hwang e Anna Lok	12

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Genoma do vírus da hepatite B.....	2
Figura 1.2	Distribuição geográfica mundial da infecção pelo VHB.....	4
Figura 1.3	Fases da hepatite B.....	9
Figura 1.4	Reativação do VHB.....	11
Figura 1.5	Fases da reativação do VHB em pacientes submetidos a imunossupressão.....	14
Figura 3.1	Organograma do estudo 1.....	30
Figura 3.2	Organograma do estudo 2.....	35
Figura 3.3	A) Comportamento individual dos títulos de anti-HBs antes e após a imunossupressão. B) Comportamento individual dos títulos de anti-HBs antes e após a imunossupressão categorizado pelo ponto de corte de 100 mUI/mL.....	38
Figura 3.4	Boxplot dos valores de anti-HBs antes e após o rituximabe conforme a categorização proposta (anti-HBs pré-rituximabe <100 mUI/mL vs \geq 100mUI/mL).	40
Figura 3.5	<i>Receiver operating characteristic curve</i> dos títulos de anti-HBs antes da imunossupressão para predição de soroconversão negativa.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Ocorrência de reativação do VHB durante imunossupressão em pacientes HBsAg negativos e anti-HBc positivos durante imunossupressão para neoplasias hematológicas.....	15
Tabela 3.1	Descrição das frequências relativas e absolutas das características sócio-demográficas e clínicas da população do estudo 1.	31
Tabela 3.2	Descrição das frequências relativas e absolutas das características sócio-demográficas e clínicas dos participantes do estudo 2.....	36
Tabela 3.3	Perfil sorológico anti-HBs nos participantes do estudo 2.	37
Tabela 3.4	Mediana dos títulos de anti-HBs antes e após a quimioterapia com rituximabe categorizados pelos títulos de anti-HBs pré-tratamento.....	39
Tabela 3.5	Mediana dos títulos de anti-HBs antes e após a quimioterapia com rituximabe categorizado pela origem do anti-HBs.....	42
Tabela 3.6	Dados sócio-demográficos e laboratoriais dos pacientes do estudo 3.....	45
Tabela 3.7	Indicações de prevenção de reativação do VHB em pacientes anti-HBc positivos submetidos ao rituximabe no estudo 3.	46
Tabela 3.8	Avaliação de aderência nos pacientes que receberam indicação de prevenção de reativação do VHB categorizada por 3 períodos do estudo.....	48
Tabela 3.9	Avaliação de aderência nos pacientes que receberam indicação de prevenção de reativação do VHB considerando-se variáveis do estudo.....	48
Tabela 3.10	Avaliação comparativa entre o tipo de prevenção da reativação do VHB de acordo com o acompanhamento no ambulatório de Hepatologia.....	49
Tabela 3.11	Avaliação comparativa entre o tipo de prevenção da reativação do VHB de acordo com o ambulatório de origem do tratamento neoplásico.....	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
Anti-HBc	anticorpo contra o antígeno C do vírus da hepatite B
Anti-Hbe	anticorpo contra o antígeno E do vírus da hepatite B
Anti-HBs	anticorpo contra o antígeno S do vírus da hepatite B
AUROC	Area under the <i>receiver operating characteristic</i>
CDC	Center for Disease Control
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HBcAg	antígeno C do vírus da hepatite B
HBeAg	antígeno E do vírus da hepatite B
HBsAg	antígeno S do vírus da hepatite B
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
NIH	National Institute of Health
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
RTX	rituximabe
SUS	Sistema Único de Saúde
VHB	vírus da hepatite B
vs	<i>versus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O vírus da hepatite B	1
1.2	Epidemiologia da hepatite B	3
1.3	Marcadores séricos e sua interpretação clínica	5
1.3.1	Definições sobre <i>status</i> de hepatite B baseado nos marcadores séricos	5
1.4	História natural da Hepatite B crônica	6
1.4.1	Infecção crônica pelo VHB com HbeAg positivo (antigamente denominada imunotolerância).....	7
1.4.2	Hepatite B crônica com HBeAg positivo	7
1.4.3	Infecção crônica pelo VHB com HBeAg negativo (antigamente denominada portador inativo)	7
1.4.4	Hepatite B crônica com HBeAg negativo	8
1.4.5	Fase HBsAg negativa	8
1.5	Hepatite B no paciente oncológico	9
1.5.1	Hepatite B aguda no paciente oncológico.....	10
1.5.2	Reativação da hepatite B no paciente oncológico	10
1.5.3	História natural da reativação do VHB	13
1.5.4	Estratégias de prevenção da reativação do VHB no paciente imunossuprimido.....	16
1.6	Títulos de anti-HBs durante imunossupressão	17
1.7	Vacina contra hepatite B	19
1.7.1	Vacina contra hepatite B em pacientes imunossuprimidos.....	20
2	OBJETIVOS	23
3	MÉTODOS E RESULTADOS POR ESTUDO	24
3.1	Análises laboratoriais	24
3.2	Análises estatísticas	24
3.3	Considerações éticas	25
3.4	Informações gerais	26
3.5	Metodologia do estudo 1	26
3.6	Resultados do estudo 1	30
3.7	Metodologia do estudo 2	33
3.8	Resultados do estudo 2	34
3.9	Metodologia do estudo 3	42
3.10	Resultados do estudo 3	45
4	DISCUSSÃO (estudos 1, 2 e 3)	50
5	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
	ANEXO	68

1 INTRODUÇÃO

1.1 O vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B é membro da família *Hepadnaviridae* e seu genoma apresenta aproximadamente 3.200 pares de bases. Este vírus têm tropismo por células hepáticas, embora também se fixe em sítios extra-hepáticos. Ele é constituído por partículas virais formadas por uma camada superficial (envelope) e uma região central (*core*).

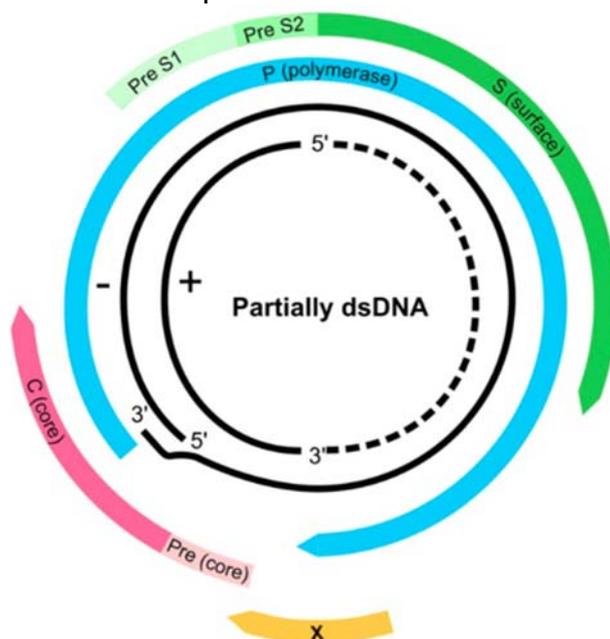
Devido à sua variabilidade genética, o vírus é classificado em oito genótipos que são nomeados de A a H, os quais representam uma diversidade de pelo menos 8% nas suas sequências completas (MATTOS; DANTAS-CORRÊA, 2010). Os mais comuns na população de origem ocidental residente no Brasil são A, D e F.

O ciclo do VHB inicia-se quando o vírus penetra no hepatócito, perdendo o envelope e liberando a partícula viral do nucleocapsídeo. A partir daí, o genoma do VHB é convertido, no núcleo celular do hospedeiro, em um DNA circular covalentemente fechado: cccDNA (MATTOS; DANTAS-CORRÊA, 2010). Esta forma é estável e induz a transcrição dos RNAs mensageiros para a tradução de sete proteínas virais:

- três proteínas do envelope que formam o HBsAg
- proteína correspondente ao *core* (HBcAg)
- proteína secretora solúvel do nucleocapsídeo (HBeAg)
- proteína X
- polimerase viral

A organização do genoma do VHB está representada na Figura 1.2.

Figura 1.1 Genoma do vírus da hepatite B



Fonte: extraído de Kramvis (2016)

O gene S codifica o HBsAg que é composto pelas regiões pré-S1, pré-S2 e S. O antígeno pré-S1 parece ser importante na formação viral, regulação dos mecanismos de síntese, transcrição e replicação viral, além de interagir com os receptores celulares na entrada do vírus na célula hospedeira (PERRILO; NAIR, 2006). O domínio pré-S2 se relaciona com a invasão celular e carcinogênese. Ambos têm sido fundamentais na pesquisa de novos tratamentos. O HBsAg pode ser detectados e quantificado no sangue. Sua identificação no soro humano é fundamental para o diagnóstico e manejo da hepatite B.

As proteínas do nucleocapsídeo são codificadas pela região do *core* (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985; NOWAK *et al.*, 1996). O antígeno expresso na superfície do centro do nucleocapsídeo é denominado *antígeno nuclear da hepatite B* (HBcAg) e o anticorpo correspondente é o anti-HBc.

O *antígeno E da hepatite B* (HBeAg) é uma proteína distinta do HBcAg, mas produto do mesmo gene C. O gene C tem dois códons de iniciação, uma região pré-central e uma região central. Se a tradução for iniciada na região pré-central, o produto proteico é o HBeAg que possui um peptídeo sinalizador permitindo sua detecção na circulação. Se este processo é iniciado na região central, o produto proteico será o HBcAg que não é secretado.

O HBcAg pode ser encontrado no tecido hepático. Sua detecção não é feita no sangue. Trata-se de um antígeno que não é utilizado na prática clínica para diagnóstico e manejo da hepatite B. Entretanto, o anticorpo contra o HBcAg, o anti-

HBc, é bastante utilizado na prática clínica. O anti-HBc pode ser dosado no sangue e é um marcador de contato (prévio ou atual) com o vírus. Pode-se dosar o anti-HBc IgM e IgG, representando contato agudo ou crônico com o vírus, respectivamente. Este marcador permanece positivo de forma prolongada em infecções resolvidas ou crônicas.

O HBeAg pode ser encontrado no sangue e sua avaliação é fundamental para interpretação dos casos de hepatite B crônica. O diagnóstico do HBeAg e de seu anticorpo, o anti-HBe, é utilizado na prática clínica para identificar as fases da infecção crônica do VHB e guiar decisões terapêuticas.

A região P se estende por quase 80% do genoma viral e é responsável por codificar a DNA polimerase (PERRILO; NAIR, 2006). Esta enzima tem atividades de DNA polimerase RNA-dependente e de transcriptase reversa (dependente de RNA). O quarto gene X codifica uma pequena proteína que é capaz de ativar a transcrição de genes virais e celulares e que tem sido associada ao processo carcinogênico mediado pelo VHB no fígado.

Após o contato com o vírus, ocorre a persistência do cccDNA do VHB junto ao material genético humano que permanece por tempo indeterminado, mesmo nas pessoas que têm a infecção resolvida (perda do HBsAg e desenvolvimento de anti-HBs) (CHANG; LEWIN, 2007; VIERLING, 2007). Por ser estável, o cccDNA é resistente à digestão enzimática e aos antivirais sendo a base da persistência da infecção pelo VHB (ZOULIM, 2005). A mediana de valor de cccDNA cópias/célula em um indivíduo infectado com VHB é estimada em aproximadamente 1,5 cópias/célula, mas pode variar de <0,01 a >50 cópias/célula (LARAS *et al.*, 2006). Em pacientes com infecção resolvida (anti-HBs positivo), no cenário de imunossupressão severa, o cccDNA é o responsável por permitir a reativação viral.

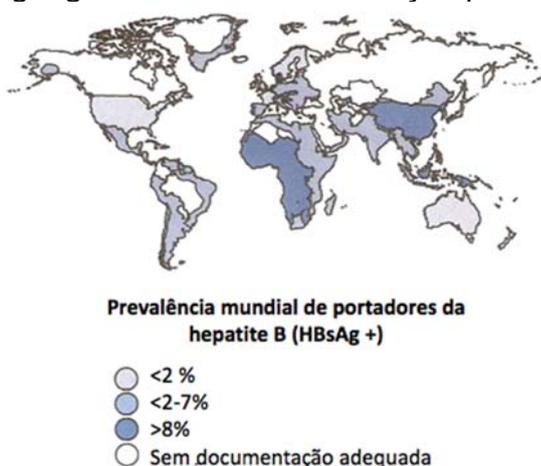
1.2 Epidemiologia da hepatite B

Estima-se que entre um terço e metade da população mundial tenha sido exposta ao vírus da hepatite B (VHB) e que 350 milhões de pessoas sejam portadoras crônicas desta infecção (MCMAHON, 2014; EL-SHABRAWI; KAMAL, 2013; SCHILSKY, 2013).

No Brasil, é possível que até 2 milhões de pessoas apresentem infecção crônica pelo VHB (BRASIL *et al.*, 2010). A prevalência no país é considerada baixa a intermediária dependendo da localidade estudada (SOUTO *et al.*, 2004; ANASTÁCIO

et al., 2008; AQUINO *et al.*, 2008; BRASIL *et al.*, 2010; BERTOLINI *et al.*, 2012; MENEGOL; SPILKI, 2013; PINTO *et al.*, 2015;). Todavia, há regiões de alta endemicidade no país, como no oeste da Amazônia (MATTOS; DANTAS-CORRÊA, 2010). A figura 1.1 apresenta a prevalência de portadores crônicos da hepatite B no mundo.

Figura 1.2 Distribuição geográfica mundial da infecção pelo VHB



Fonte: adaptado de Lavanchy (2004)

Em um estudo nacional de pré-doadores de sangue, analisando-se as cinco macrorregiões do país, a prevalência da infecção crônica pelo HBsAg no Sudeste foi de 0,41% (a menor do país) e no Nordeste foi 1,11% (a maior do país) (BRASIL *et al.*, 2011).

A análise da prevalência de anti-HBc positivo na população é uma boa forma de quantificar a população que já teve contato com o VHB. Neste mesmo estudo de pré-doadores de sangue, a prevalência de anti-HBc positivo na população adulta da região Sudeste foi de 7,9%, contudo estes valores chegaram a 14,7% na região Norte do país (BRASIL, 2011).

Quando analisamos a população oncológica, principalmente nas doenças hematológicas, observamos que a prevalência da infecção pelo VHB parece ser maior do que na população geral. Em um estudo conduzido em Goiás com 322 pacientes portadores de neoplasias hematológicas, 1,24% apresentavam hepatite B crônica e 12,73% apresentavam evidências de contato prévio com o vírus (infecção resolvida) (PESSONI *et al.*, 2019). Em um estudo caso-controle em população com alta endemicidade para hepatite B na Coreia do Sul, a ocorrência de infecção crônica pelo VHB em controles foi de 4,1%, ao passo que, em pacientes com leucemia foi de 6,0% e de linfoma foi de 12,4% (KANG *et al.*, 2011). Ao avaliar, de forma comparativa, a

hepatite C na mesma população, os autores descrevem que a ocorrência de infecção crônica em controles foi de 1,1%, nos pacientes com leucemia foi de 1,4% e com linfoma foi de 2,8%.

1.3 Marcadores séricos e sua interpretação clínica

Conforme dito anteriormente, os marcadores séricos (antígenos e anticorpos) que classificam as diferentes fases da hepatite B são: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM e IgG, HBeAg e anti-HBe.

1.3.1 Definições sobre *status* de hepatite B baseado nos marcadores séricos

- Hepatite B resolvida (ou curada): Sorologia compatível com HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivo e HBV-DNA negativo, independente do resultado de anti-HBs.
- Ausência de contato prévio com o VHB: Sorologia compatível com HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc e HBV-DNA negativos.
- Hepatite B aguda: Sorologia compatível com anti-HBc IgM positivo e HBsAg positivo (< 6 meses).
- Hepatite B crônica: Sorologia compatível com anti-HBc IgG positivo e HBsAg positivo (> 6 meses).
- Infecção oculta pelo VHB*: Sorologia compatível com HBsAg negativo e HBV-DNA positivo, independente do resultado do anti-HBs e anti-HBc.

*A definição de infecção oculta pelo VHB pode variar na literatura.

O quadro 1.1 resume a interpretação dos marcadores sorológicos utilizados para o diagnóstico de hepatite B nos cenários clínicos mais comuns.

Quadro 1.1 Marcadores séricos utilizados para o diagnóstico de hepatite B

HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretação
positivo	positivo	negativo	Infecção pelo VHB
negativo	positivo	positivo	Infecção resolvida (ou curada)
negativo	negativo	positivo	Imunidade obtida por vacina
negativo	negativo	negativo	Ausência de contato

Fonte: adaptado de Terrault *et al.* 2018.

1.4 História natural da Hepatite B crônica

A transmissão do VHB ocorre por vias parenteral, sexual e vertical. A transmissão sexual é a mais comum no Brasil, atualmente. A transmissão parenteral, no passado, era bastante comum através de transfusões de sangue. Todavia, com o controle rígido das hemotransfusões, em nosso país, e, no mundo, hoje em dia, esta forma de transmissão é extremamente incomum. As formas de transmissão parenteral ainda comuns, nos dias atuais, são associadas ao uso de drogas ilícitas intravenosas, acidentes profissionais relacionados à assistência à saúde, tatuagens, acupuntura e outros procedimentos. A transmissão vertical ocorre da mãe para o filho na hora do parto e está altamente relacionada à qualidade da assistência pré-natal e do parto.

O período de incubação viral é de 45 a 90 dias, mas pode se prolongar até 180 dias (ZATERKA; EISIG, 2011).

Após a infecção pelo vírus da hepatite B, desenvolve-se a fase aguda da doença. Em geral, esta fase é marcada pela presença do anti-HBc IgM, HBV-DNA e HBsAg no soro do paciente. A grande maioria dos adultos que desenvolvem a infecção aguda evoluem para o desenvolvimento do anti-HBs que marca a resolução ou cura da doença (BRASIL, 2011; ZATERKA; EISIG, 2011).

A infecção crônica é definida pela persistência do HBsAg por mais de 6 meses (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, 2017). O vírus da hepatite B não é diretamente citopático. Acredita-se que a lesão hepatocitária aconteça pelo sistema imunológico do hospedeiro. A inflamação crônica pode levar ao desenvolvimento de fibrose, que pode progredir para cirrose, e complicar com hepatocarcinoma (TAN; KOH; BERTOLETTI, 2015; BENGSCHE; CHANG, 2016).

Durante a infecção crônica pelo VHB é possível estabelecermos fases clínicas da doença. Estas fases são marcadas por períodos de maior ou menor replicação viral de acordo com uma complexa interação entre o vírus e o sistema imunológico do hospedeiro. A seguir, vamos apresentar as características das principais fases de infecção, baseando-se nas definições mais recentes aplicadas pela Associação Europeia para Estudos do Fígado (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, 2017).

1.4.1 Infecção crônica pelo VHB com HBeAg positivo (antigamente denominada imunotolerância)

É marcada pela positividade do HBsAg e do HBeAg nos testes séricos. Os níveis séricos de HBV-DNA, em geral, são muito altos (tipicamente > 1.000.000 UI/mL). Os níveis séricos de aminotransferases são normais ou pouco aumentados. A biópsia hepática e testes não invasivos evidenciam ausência ou mínimas fibrose e inflamação. Esta fase, normalmente, é observada em indivíduos que adquirem a infecção na infância, como aqueles contaminados por via vertical. São indivíduos com grandes taxa de transmissão da infecção devido aos altos níveis séricos de HBV-DNA.

1.4.2 Hepatite B crônica com HBeAg positivo

Esta fase é caracterizada por altos níveis de HBV-DNA, HBeAg positivo e aumento de aminotransferases. A biópsia hepática e os testes não invasivos evidenciam hepatite crônica com moderada a severa atividade necroinflamatória e o processo de progressão da fibrose pode ser acelerado. Pacientes que ficam nesta fase por longos períodos estão mais propensos ao desenvolvimento de cirrose hepática.

Neste estágio, a ocorrência de soroconversão espontânea do HBeAg é elevada, sendo observadas taxas entre 50% e 70% de soroconversão após 5 e 10 anos, respectivamente (FATTOVICH *et al.*, 1986; MCMAHON *et al.*, 2001).

1.4.3 Infecção crônica pelo VHB com HBeAg negativo (antigamente, denominado portador inativo)

É marcada pela positividade do anti-HBe associada a HBV-DNA baixo (< 2.000UI/ml) ou indetectável. As aminotransferases são persistentemente normais. A biópsia hepática não evidencia necroinflamação significativa. Os níveis de fibrose são variados.

A perda do HBsAg e a soroconversão para o anti-HBs positivo nessa etapa podem ocorrer em 1 a 3% dos casos por ano (MARTINOT-PEIGNOUX *et al.*, 2002). O indivíduo nessa condição pode permanecer com este perfil virológico durante anos ou apresentar reativação da replicação viral, com níveis elevados de HBV-DNA, aumento das aminotransferases e eventualmente soro-reversão HBeAg (LOK;

HEATHCOTE; HOOFNAGLE, 2001). Pacientes que se encontram nesta fase quando submetidos a imunossupressão severa podem apresentar fenômeno de reativação com replicação viral.

1.4.4 Hepatite B crônica com HBeAg negativo

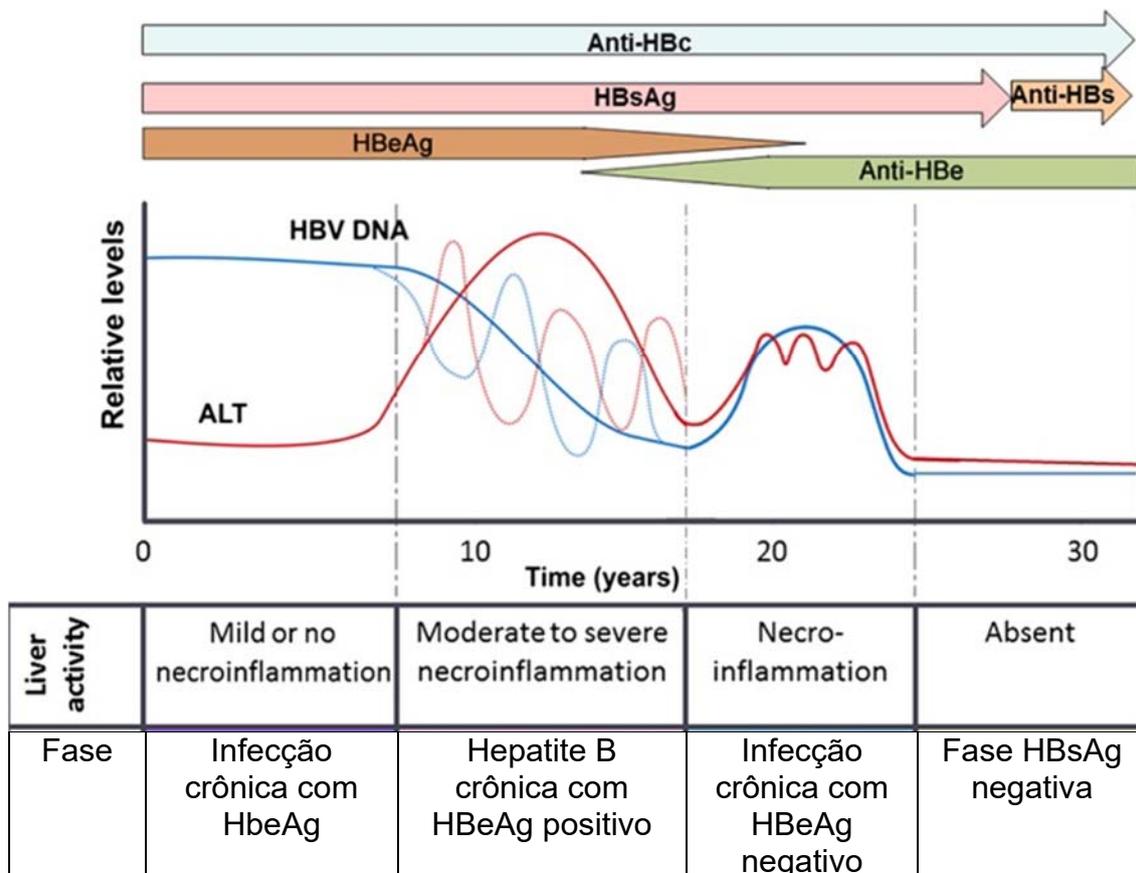
É marcada pela ausência do HBeAg e, geralmente, com anti-Hbe positivo. Há níveis séricos de HBV-DNA flutuantes em títulos moderados a altos. As aminotransferases são flutuantes ou persistentemente aumentadas. A avaliação histopatológica hepática evidencia necroinflamação e fibrose. Em geral, são indivíduos com mutações core e/ou precore que prejudicam a produção do HBeAg.

1.4.5 Fase HBsAg negativa

São pacientes que apresentam HBsAg negativo, anti-HBc IgG positivo e anti-HBs positivo ou negativo. Este perfil sorológico é encontrado em pacientes com hepatite B resolvida. Todavia, o mesmo perfil sorológico pode ser encontrado em pacientes com hepatite B oculta quando o HBV-DNA é detectado no sangue ou no tecido hepático. A hepatite B oculta é incomum e suas definições variam na literatura.

A figura 1.3 resume algumas fases da hepatite B crônica.

Figura 1.3 Fases da hepatite B



Fonte: Adaptado de Kramvis (2016).

O fenômeno da reativação do VHB pode ocorrer em três cenários:

- infecção crônica (HBsAg positiva): na reativação, o paciente passa para fase de hepatite crônica.
 - Infecção resolvida (HBsAg negativo, anti-HBc positivo e HBV-DNA negativo): na reativação, o paciente volta a apresentar HBV-DNA positivo com ou sem HBsAg positivo.
 - Infecção oculta: a reativação neste cenário é pouco estudada na literatura.
- Apenas o segundo cenário será alvo dos estudos desta Tese.

1.5 Hepatite B no paciente oncológico

Em pacientes com câncer e, principalmente, durante o uso de quimioterapia imunossupressora, há dois cenários em que o vírus da hepatite B pode acrescentar importante morbidade: infecção aguda e reativação viral (SEETHARAM; PERRILLO; GISH, 2014). Em ambos os cenários, a infecção pela hepatite B pode manifestar-se

desde formas assintomática ou oligossintomática até apresentações graves e letais como a hepatite fulminante (SEETHARAM; PERRILLO; GISH, 2014).

1.5.1 Hepatite B aguda no paciente oncológico

A infecção aguda acontece quando uma pessoa que nunca apresentou contato prévio com o vírus (e também nunca foi vacinada) adquire a infecção. Em pacientes oncológicos, o risco de contrair hepatite B aguda é muito pouco estudado na literatura. Todavia, devido à grande exposição a procedimentos intra-hospitalares é possível que os pacientes oncológicos apresentem maior risco de contrair hepatite B aguda do que pessoas saudáveis. Além disso, acredita-se que a imunossupressão possa aumentar o risco de cronificação da doença após a fase aguda, de evolução para cirrose e de hepatocarcinoma (BOZZA *et al.*, 2016; VALOUR *et al.*, 2020).

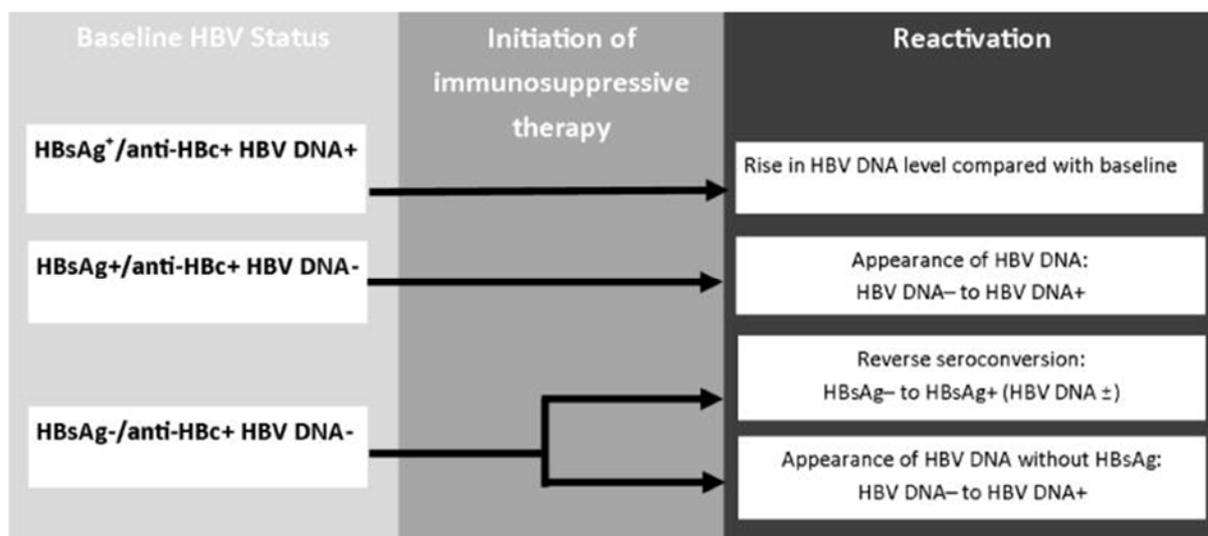
1.5.2 Reativação da hepatite B no paciente oncológico

Conforme já mencionado, a reativação pode acontecer em pacientes com infecção crônica pelo VHB, em pessoas com infecção oculta ou naqueles com infecção prévia resolvida.

Considera-se reativação do VHB qualquer uma das seguintes ocorrências (figura 1.4):

- aumento do HBV-DNA > 2 log em relação aos valores basais.
- reaparecimento do HBV-DNA em pacientes com viremia indetectável.
- reaparecimento do HBsAg em pacientes previamente HBsAg negativos.

Figura 1.4 Reativação do VHB



Fonte: Adaptado de Hwang e Lok (2014)

A reativação do VHB, nas últimas décadas, mostrou-se um importante mecanismo de morbimortalidade em pacientes com infecção resolvida quando submetidos a imunossupressão (LOOMBA; LIANG, 2017). O avanço no desenvolvimento de novos fármacos com maior potencial imunossupressor somado a considerável prevalência de pessoas que tiveram contato com o vírus da hepatite B na população criam uma combinação altamente preocupante para a saúde pública (BRASIL, 2011; EL-SHABRAWI; KAMAL, 2013; SCHILSKY, 2013; MCMAHON, 2014).

O risco de reativação varia conforme dois determinantes principais: presença do HBsAg e tipo de imunossupressão. Em relação a presença do HBsAg, risco é maior em pacientes com HBsAg positivo e/ou HBV-DNA positivo do que naqueles com perfil de infecção resolvida (HBsAg negativo / anti-HBc IgG positivo / HBV-DNA negativo). Em relação à imunossupressão, o risco de reativação viral é considerado alto (>10%) em pacientes submetidos a doses prolongadas de corticoide associadas a outros imunossupressores ou com uso de medicamentos anti-CD20, como o rituximabe (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017; PERRILLO; GISH; FALCK-YTTER, 2015; REDDY *et al.*, 2015). Há ainda, embora com menor importância, outros fatores de risco para reativação viral associados ao hospedeiro: sexo masculino, idade avançada, presença de cirrose e tipo de doença que necessita de imunossupressão (LOOMBA; LIANG, 2017).

O quadro 1.2 resume o risco de reativação em pacientes submetidos a imunossupressão e a conduta atual recomendada por guidelines internacionais e pelo Ministério da Saúde.

Quadro 1.2 Risco de reativação viral com diferentes imunossupressões

	HBsAg + Anti-HBc +	HBsAg - Anti-HBc +	Estratégia recomendada
Alto risco (> 10%)	<ul style="list-style-type: none">- Agentes quimioterápicos anti-CD20 e/ou anti-CD52.- Imunossupressão para transplante (células-tronco ou órgãos sólidos)- Corticoides em combinação com outras imunossupressões	<ul style="list-style-type: none">- Quimioterapia para malignidades hematológicas- Agentes anti-CD20 e/ou anti-CD52.	Profilática
Risco moderado (1-10%)	<ul style="list-style-type: none">- Agentes anti-TNF- Manutenção de corticoides em doses baixas- Outras imunossupressões sem corticoide	<ul style="list-style-type: none">- Quimioterapia para tumores sólidos.- Imunossupressão para transplante (células-tronco ou órgãos sólidos)- Corticoides em combinação com outras imunossupressões	Profilática ou preemptiva
Baixo risco (<1%)	<ul style="list-style-type: none">- Corticoides por poucos dias	<ul style="list-style-type: none">- Agentes anti-TNF- Manutenção de corticoides em doses baixas- Outras imunossupressões sem corticoide	Sem profilaxia

Fonte: Adaptado de Hwang e Lok (2014)

A literatura é clara ao indicar rastreamento sorológico para hepatite B em todo paciente candidato a imunossupressão severa (PERRILLO; GISH; FALCK-YTTER, 2015; REDDY *et al.*, 2015; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017). Apesar dos altos custos envolvidos no rastreamento e na profilaxia da reativação da hepatite B durante a imunossupressão, já foi amplamente evidenciado na literatura que nos pacientes de alto risco (ex: uso de rituximabe) o rastreamento universal do VHB é mais barato do que o não rastreamento, além de ser associado a ganho de expectativa de vida (HWANG *et al.*, 2019).

Alguns estudos também sugerem que o rastreamento sorológico de todos os pacientes com neoplasias sólidas candidatos a quimioterapia parece ser uma estratégia custo-efetiva. Um estudo norte-americano comparou as estratégias de rastreamento de todos os pacientes oncológicos candidatos a quimioterapia vs rastreamento apenas daqueles com alto risco vs o não rastreamento. A estratégia de rastreamento global com sorologia contra hepatite B foi mais custo-efetiva com um aumento de custo-efetividade de \$ 42.761,00 comparado com o rastreamento de apenas pacientes de alto risco (KONIJET *et al.*, 2020).

Apesar disso, as taxas de rastreamento são insatisfatórias na prática clínica mundial. Estima-se que a taxa de rastreamento com sorologia para VHB em pacientes com neoplasias hematológicas seja de apenas 37 a 56%, ao passo que para neoplasias sólidas o rastreamento é de apenas 8 a 10% (WI *et al.*, 2015; KWAK; STEIN; LIM, 2018). A literatura é muito pobre em estudos nacionais sobre este assunto.

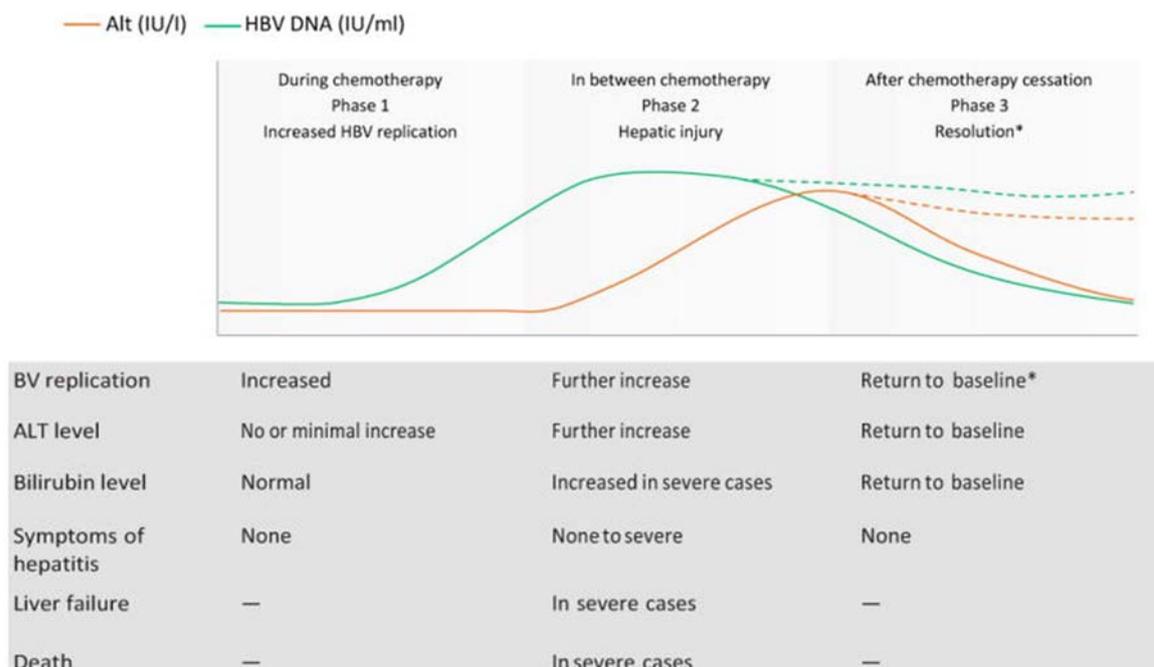
O rastreamento insatisfatório na prática cotidiana é um problema tão comum que centros de excelência em Oncologia, como o MD Anderson (Texas, EUA) e o Johns Hopkins (Baltimore, EUA) vêm, nos últimos anos, mobilizando equipes internas de hepatologistas e gastroenterologistas para promover soluções para melhorar as estratégias de identificação de pacientes sob risco de apresentar reativação viral. Urge que se desenvolvam novas ferramentas para melhorar as taxas de rastreamento de hepatite B em pacientes candidatos a imunossupressão no Brasil e no mundo.

1.5.3 História natural da reativação do VHB

O primeiro passo na reativação do VHB durante a imunossupressão é surgimento ou aumento da replicação viral (LOOMBA; LIANG, 2017). Este fenômeno pode ser detectado pelo surgimento ou aumento dos títulos de HBV-DNA sérico. Em dias a semanas, alguns pacientes passam para um estágio seguinte em que se observam aumento de aminotransferases (5 a 10 vezes o limite superior da normalidade). Alguns autores chamam este fenômeno de hepatite relacionada a reativação do VHB ou *flare*. Até esta fase, a maioria dos pacientes permanece assintomática, todavia, pacientes com reativações mais severas apresentam sintomas como prostração, dor em quadrante superior direito e icterícia. A partir daí, podem-se desenvolver dois desfechos: resolução (espontânea ou mediante tratamento) ou insuficiência hepática aguda fulminante (HWANG; LOK, 2014). Neste último cenário,

o tratamento com melhor desfecho na literatura é o transplante hepático, todavia, no cenário de pacientes com neoplasias extra-hepáticas, esta modalidade de tratamento é proibida no Brasil. A figura 1.5 resume as principais características das fases de reativação do VHB.

Figura 1.5 Fases da reativação do VHB em pacientes submetidos a imunossupressão



Fonte: Adaptado de Hwang e Lok (2014).

Muitos autores já dedicaram especial atenção em descrever a incidência de reativação do VHB durante a imunossupressão. Conforme, já foi citado anteriormente, a taxa de reativação depende do cenário estudado (prevalência do VHB, doença de base, tipo de imunossupressão, dentre outros). Também é muito importante destacar que a metodologia do estudo impacta sobremaneira nas taxas de incidência da reativação, isto é, estudos que fazem monitorização mensal dos títulos de HBV-DNA durante a imunossupressão evidenciam índices de reativação maiores do que aqueles em que a dosagem de HBV-DNA é feita trimestral, ou aqueles que usam parâmetros laboratoriais mais simples (como HBsAg e aminotransferases). Em 2014, Seto *et al.* publicaram dados de uma coorte chinesa com 260 pacientes com história de hepatite B resolvida que fizeram uso de quimioterapia com rituximabe para neoplasia hematológica (SETO *et al.*, 2014). Foi descrito a ocorrência de reativação do VHB em 41,5% dos pacientes com mediana de tempo de 23 semanas. A figura 1.6 evidencia resultados de diferentes coortes de estudos prospectivos que avaliaram a ocorrência

de reativação do VHB em pacientes HBsAg negativos / anti-HBc positivos (LAW *et al.*, 2016).

Tabela 1.1 Ocorrência de reativação do VHB durante imunossupressão em pacientes HBsAg negativos e anti-HBc positivos durante imunossupressão para neoplasias hematológicas

Table 2 Prospective studies on HBV reactivation in haematology patients with resolved hepatitis B virus infection (HBsAg negative anti-HBc positive patients)							
Author/year	Disease	Study design	Sample size	Definition of HBV reactivation	Rate of HBV reactivation	Risk factor(s) identified for HBV reactivation	Death from HBV reactivation
Yeo <i>et al.</i> ^[99] 2009	Diffuse large B-cell lymphoma	All patients were observed every 2-3 wk during anticancer therapy and every 6-8 wk for 9 mo after anticancer therapy. Start lamivudine upon HBV reactivation.	46	HBsAg seroconversion (the reappearance of HBsAg) with an increase in HBV DNA levels when compared with baseline HBV DNA levels, in the absence of acute infection with HAV, HCV, or other systemic infections.	25% in patients receiving R-CHOP	Absence of anti-HBs, use of rituximab and male sex	20% died of HBV reactivation
Huang <i>et al.</i> ^[107] 2013	B-cell lymphoma	Entecavir prophylaxis (continued until 3 mo after completing chemotherapy) vs preemptive treatment	80	Elevation of HBV viral load to 2000 IU/mL with two consecutive determinations (2 wk apart)	Incidence was 4.3% in entecavir group and 25.9% in the control group at 1.5 yr	Lack of entecavir prophylaxis	Nil
Seto <i>et al.</i> ^[48] 2014	CD20 positive B-cell lymphoma	HBV DNA monitoring every 4 wk. Start entecavir upon detection of HBV reactivation.	63	HBV DNA \geq 10 IU/mL	2-yr cumulative rate 41.5%	Anti-HBs < 10 mIU/mL	Nil
Hsu <i>et al.</i> ^[54] 2014	CD20 positive B-cell lymphoma	HBV DNA monitoring every 4 wk. Start entecavir upon detection of HBV reactivation.	150	> 10-fold increase in HBV DNA, compared with previous nadir levels	Incidence was 10.4%	Absence of anti-HBs	Nil
Kusumoto <i>et al.</i> ^[61] 2015	CD20 positive B-cell lymphoma	HBV DNA monitoring every 4 wk. Start entecavir upon detection of HBV reactivation.	269	HBV DNA \geq 11 IU/mL	Incidence was 8.3% at 1.5 yr	Anti-HBs < 10 mIU/mL and baseline HBV DNA below level of quantification	Nil

HBV: Hepatitis B virus; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBc: Hepatitis B core antigen.

Fonte: Adaptado de Law *et al.* (2016).

Em pacientes que desenvolvem reativação do VHB durante imunossupressão, a mortalidade pode ultrapassar 20% (LIM *et al.*, 2002; MARTYAK; TAQAVI; SAAB, 2008; YEO *et al.*, 2009). Todavia, a prevenção da reativação pode evitar mortalidade. Uma metanálise de 11 estudos revela que o uso de antivirais para profilaxia de reativação viral reduz a mortalidade (OR 0,3; IC95% 0,1-0,94), além de reduzir atrasos no tratamento oncológico e suspensões prematuras da quimioterapia (MARTYAK; TAQAVI; SAAB, 2008).

1.5.4 Estratégias de prevenção da reativação do VHB no paciente imunossuprimido

Os pacientes que apresentam sorologia anti-HBc positiva e/ou HbsAg positiva devem ser estratificados para estratégia de prevenção preemptiva ou profilática (quadro 1.2).

Na estratégia profilática (ou profilaxia medicamentosa), conforme orientações do Ministério da Saúde, os pacientes são indicados a fazer uso de antivirais desde o início da imunossupressão até, pelo menos, um ano após o término da quimioterapia (BRASIL *et al.*, 2017). Devido a evidências de que a reativação viral do VHB pode ocorrer de forma muito tardia, atualmente, alguns autores recomendam manter a profilaxia medicamentosa por até dois anos após o término na quimioterapia. Entretanto, ainda não há consenso na literatura sobre o tempo de manutenção de antivirais após a última dose de quimioterapia imunossupressora. O Ministério da Saúde recomenda o uso de entecavir para profilaxia de reativação viral, embora nos últimos anos, o tenofovir também tenha sido usado no SUS por recomendação do próprio Ministério devido à escassez do primeiro fármaco. A literatura aponta que outros medicamentos como telbivudina, adefovir e lamivudina também são eficazes para profilaxia, todavia, estes medicamentos têm sido pouco usados nos estudos mais recentes. A lamivudina que foi amplamente utilizada com bom desempenho em estudos mais antigos, atualmente, é deixada como segunda linha devido ao risco de desenvolver resistência viral.

A estratégia preemptiva baseia-se no fato que durante a imunossupressão, em geral, ocorre uma sequência de eventos consecutivos durante a reativação viral: surgimento do HBV-DNA, surgimento do HBsAg, aumento de aminotransferases e hepatite aguda (Figura 1.5). Por fim, podem-se desenvolver diferentes graus de disfunção hepática. Desta forma, na estratégia preemptiva, nenhum medicamento antiviral é empregado e medidas seriadas de HBV-DNA, HBsAg e aminotransferases são realizadas durante a imunossupressão (durante e após a quimioterapia). Sempre que houver sinais de reativação viral (pelo menos positividade do HBV-DNA e/ou do HBsAg) deve-se iniciar tratamento medicamentoso antiviral (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, 2017). Não foi estabelecido na literatura o melhor intervalo de tempo para monitoramento laboratorial na estratégia preemptiva, porém a maioria dos autores recomenda intervalos entre um e três meses

(EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, 2017).

O “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite B e Co-infecções” publicado pelo Ministério da Saúde em dezembro de 2016 e, atualizado nos anos consecutivos, instituiu recomendações nacionais para a prevenção de reativação do VHB no contexto de imunossupressão (BRASIL *et al.*, 2017). Dentre as várias recomendações, os pacientes com anti-HBc positivo (HBsAg positivo ou negativo) passaram a ter indicação para estratégia profilática quando submetidos a drogas altamente imunossupressoras, como por exemplo, o rituximabe. A partir da publicação do protocolo, o Ministério da Saúde adotou uma política de distribuição de medicação antiviral pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Até a publicação deste documento, a escolha de estratégia preemptiva ou profilática estava a critério do médico assistente, todavia o governo não possuía uma política pública estabelecida de distribuição de medicamentos para os casos em que o médico assistente escolhesse a estratégia profilática.

Embora seja comprovado que o rastreamento e prevenção são custo-eficazes, os recursos necessários para se manter estas estratégias nos moldes atuais são bastante altos (TSOU *et al.*, 2020). Desta forma, é muito importante que novas pesquisas sejam desenvolvidas para encontrar populações alvo mais específicas para estratégias de prevenção da reativação do VHB durante a imunossupressão, reduzindo custos e evitando tratamentos desnecessários.

1.6 Títulos de anti-HBs durante imunossupressão

No contexto da reativação do VHB em pacientes com história de infecção resolvida, atualmente, bastante atenção tem sido dispensada à importância dos títulos de anti-HBs na reativação do vírus.

Em 2012, Pei *et al.* avaliaram uma coorte com 29 pacientes com linfoma de células B submetidos a quimioterapia com rituximabe (PEI *et al.*, 2012). Os pacientes que apresentavam sorologia anti-HBs acima de 100mUI/mL antes da imunossupressão (n=10) não apresentaram perda dos títulos de anti-HBs após o tratamento. Contudo, 8 dos 19 participantes de pesquisa com títulos de anti-HBs menores do que 100mUI/mL antes do tratamento perderam a sorologia anti-HBs. Destes, 1 paciente apresentou reativação viral. Nenhuma outra variável analisada no

modelo de regressão logística foi capaz de se associar à perda do anti-HBs, além dos seus títulos pré-tratamento menores do que 100mUI/mL.

Em 2014, Seto *et al.* evidenciaram em uma coorte de 260 pacientes com linfoma submetidos ao uso de rituximabe que o anti-HBs negativo no início da imunossupressão foi a única variável associada a reativação do VHB de forma independente (HR 3,51; IC95% 1,37 a 9,89; p=0,009) (SETO *et al.*, 2014). Após 2 anos de acompanhamento, dentre os pacientes com anti-HBs indetectável antes da imunossupressão, a reativação viral ocorreu em 68,3% dos pacientes. Todavia, nos pacientes com anti-HBs detectável antes do uso do rituximabe, a reativação ocorreu em 34,4% dos pacientes. Os níveis séricos totais de imunoglobulina G não impactaram na reativação viral.

Em 2016, Cho *et al.* estudaram uma coorte retrospectiva de 108 pacientes com linfoma que foram tratados com rituximabe (CHO *et al.*, 2016). Dentre os 51 pacientes com títulos de anti-HBs \geq 100mUI/mL antes da imunossupressão, não houve nenhum caso de reativação do VHB. Em contrapartida, no grupo de 57 pacientes com anti-HBs $<$ 100mUI/mL antes do rituximabe, houve 8 (14%) casos de reativação viral (p=0,007).

A partir destes e de outros estudos, alguns autores começaram a descrever a possibilidade de que os títulos de anti-HBs antes da imunossupressão deveriam ser levados em consideração na decisão de qual estratégia utilizar para a profilaxia de reativação do VHB durante a imunossupressão (KIM; KIM, 2014; CHO *et al.*, 2016; PATTULLO, 2016).

Nosso grupo de pesquisa acredita que incluir dos títulos de anti-HBs no raciocínio clínico decisório para escolha da estratégia de imunossupressão é um dos principais caminhos para otimizar a prevenção da reativação do VHB, reduzindo recursos financeiros e tratamentos desnecessários. Ademais, acreditamos que conhecer a dinâmica dos títulos do anti-HBs durante a imunossupressão é a pedra angular para atingirmos o conhecimento necessário para que os títulos de anti-HBs antes da imunossupressão possam finalmente se consagrar no algoritmo decisório da escolha da estratégia de prevenção do VHB. Até o presente momento, a literatura médica é muito pobre no que diz respeito à dinâmica dos títulos de anti-HBs durante a imunossupressão com rituximabe.

Em um estudo multicêntrico europeu realizado com 155 crianças submetidas a transplante renal, 83,3% apresentavam anti-HBs $>$ 10UI/L e 58,1% apresentavam anti-HBs $>$ 100 UI/L antes do transplante (HÖCKER *et al.*, 2018). No pós-transplante, 38,1% passaram a apresentar anti-HBs $<$ 10UI/L. As crianças com títulos anti-HBs

maiores que 100UI/L antes do transplante, apresentaram perda do anti-HBs menos frequente. O uso de rituximabe na imunossupressão foi associado a maior risco de perda de anticorpos contra as vacinas analisadas na pesquisa (OR 4,23, p=0,022). Houve correlação positiva entre vacinação em dose alta pré-transplante com maiores títulos de anti-HBs (OR 2,31, p=0,031). A vacinação com doses maiores apresentou uma tendência a menor perda do anti-HBs após o transplante (OR 0,47, p=0,065).

A cinética dos títulos de anti-HBs também foram estudadas em outros cenários clínicos de imunossupressão, porém não associados ao rituximabe.

Em 2019, Choi *et al.* avaliaram os títulos de anti-HBs em 56 crianças e adolescentes antes e após quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda (CHOI *et al.*, 2019). Todas os participantes haviam recebido 3 doses da vacina antes da doença de base e tinham níveis de anticorpos considerados satisfatórios. Os principais medicamentos utilizados nesta coorte retrospectiva foram vincristina, l-asparaginase, prednisona, citarabina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, metotrexato e daunorrubicina. Após mediana de 7,9 meses do término do quimioterapia, apenas 21,4% dos participantes de pesquisa mantinham níveis de anti-HBs considerados protetores. Os títulos de anticorpos antes da imunossupressão foram determinantes para diferenciar o subgrupo de pacientes que manteve os títulos positivos após a imunossupressão daqueles que perderam o anticorpo (252,8 UI/L vs 56,4 UI/L, p=0,002). Utilizando-se um cut-off do título de anti-HBs de 102,6 UI/L antes da quimioterapia para prever os pacientes que iriam perder o anti-HBs, houve uma sensibilidade de 83,3% e especificidade de 65,9% com AUROC de 0,790.

Resultados semelhantes foram encontrados em outra coorte retrospectiva de sul coreana (SHIN *et al.*, 2019). Foram avaliadas 61 crianças com leucemia aguda que apresentavam anti-HBs positivo antes da quimioterapia. Após a imunossupressão, 78,4% passaram a apresentar anti-HBs negativo. Crianças com títulos de anti-HBs pré-quimioterapia maiores apresentaram menor chance de ter o anticorpo negativo após a imunossupressão.

1.7 Vacina contra hepatite B

No contexto da prevenção da infecção aguda pela hepatite B, a vacinação promove imunização eficaz sendo classificada pelo *Center for Disease Control* (CDC) dos Estados Unidos da América como uma prática muito segura (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC, 2020). Devido às características

da vacina, não há riscos de causar infecção pela doença mesmo em pacientes com imunidade comprometida (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC, 2020). As vacinas recombinantes Recombivax-HB ® e Engerix-B ® contêm apenas o antígeno S e promovem imunização sem riscos de causar a doença, pois não contêm material suficiente para formação vírus.

A imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas Engerix-B ® e Recombivax-HB ® já foram comparadas em estudos prévios.

Em 1995, foi realizado um estudo que comparou o uso da Engerix-B ® no esquema 0-1-2-12 meses com Recombivax-HB ® no esquema 0-1-6 meses em adultos saudáveis (RUSTGI; SCHLEUPNER; KRAUSE, 1995). Ao término de 1 ano da última dose, a soroproteção foi similar no subgrupo da Engerix-B ® e Recombivax-HB ® (91% vs 83%, $p=0,1$). Ambas as vacinas foram bem toleradas.

Em 2000, Leroux-Roels *et al.* sugeriram que em adolescentes vacinados com Engerix ® e Recombivax ® no esquema 0-1-6 meses, a taxa de soroproteção 1 mês após a terceira dose foi similar em ambas as vacinas (99% e 98%, respectivamente) (LEROUX-ROELS *et al.*, 2000).

Em 2001, Coates *et al.* publicaram uma metanálise de estudos publicados com ambas as vacinas no período de janeiro de 1986 a abril de 1999 (COATES *et al.*, 2001). Um total de 181 estudos clínicos foram incluídos representando 32.904 participantes de pesquisa (24.277 vacinados com Engerix-B ® vs 8.627 vacinados com Recombinax-HB-VaxII ®). Foram incluídos pacientes de diversas idades e diferentes esquemas posológicos. A soroproteção com Engerix-B ® foi de 95,8% e Recombivax-HB-VaxII ® de 94,3% (COATES *et al.*, 2001).

Não há necessidade de avaliação prévia do status imunológico para que a vacina seja aplicada. Há apenas restrição ao uso da vacina em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a algum componente da fórmula. Os efeitos adversos locais mais comuns da vacina são dor, vermelhidão e irritabilidade no local da aplicação. Também existem relatos de: perda de apetite, dor de cabeça, sonolência, sintomas gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia e dor abdominal), mal-estar, febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), entre outros.

1.7.1 Vacina contra hepatite B em pacientes imunossuprimidos

A Associação Europeia para Estudos do Fígado sugere em seu *Guideline* para Manejo da Hepatite B que pacientes submetidos a quimioterapia ou imunossupressão

e que apresentem sorologia negativa para VHB sejam submetidos à vacina. Há destaque para o fato de que doses maiores da vacina ou doses de reforço podem ser necessárias (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, 2017). O Colégio Americano de Reumatologia recomenda o uso da vacina contra hepatite B em pacientes com doença reumatológica que serão submetidos ou estão em uso de agentes imunobiológicos, incluindo rituximabe (SINGH *et al.*, 2012). O Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide recomendam a vacina contra hepatite B em pacientes sem contato prévio com o vírus e candidatos ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras de doença (BRENOL *et al.*, 2013). Apesar da vacina contra hepatite B ser altamente recomendada em diversos cenários de imunossupressão, inclusive com rituximabe, pouco se sabe sobre sua eficácia em pacientes imunossuprimidos.

Sabe-se que pacientes em uso de imunossupressão com anticorpos monoclonais anti-CD20 podem ter resposta inferior a várias vacinas quando comparados a pessoas saudáveis (OREN *et al.*, 2008; BINGHAM *et al.*, 2010; ST CLAIR, 2010; VAN ASSEN *et al.*, 2010; CRNKIC KAPETANOVIC *et al.*, 2013). Contudo, no que concerne a imunização contra a hepatite B, a literatura é bastante escassa (FRIEDMAN; WINTHROP, 2016; INTONGKAM *et al.*, 2018).

Um estudo prospectivo realizado por Intongkam *et al.*, avaliou a resposta à vacina contra hepatite B em um grupo de 46 pacientes com artrite reumatoide em uso de drogas antirreumáticas modificadoras de doença, sendo 13 pacientes em uso de agentes biológicos antirreumáticos (etanercept, infliximab, rituximabe), e comparou com 9 controles saudáveis. Houve uma tendência à menor resposta à vacina (surgimento de anti-HBs > 10mUI/mL) no grupo de pacientes em uso de drogas antirreumáticas (69,7% vs 100%, p=0,09). No subgrupo de 13 pacientes utilizando biológicos, houve resposta imune em 50%. No subgrupo de 8 pacientes utilizando rituximabe, a taxa de resposta imune foi 25% (INTONGKAM *et al.*, 2018). Neste mesmo estudo, foi feita uma análise de segurança da vacina, que se mostrou segura (INTONGKAM *et al.*, 2018). A vacinação não foi responsável por piorar nenhum parâmetro clínico ou laboratorial em comparação com o grupo controle do estudo. Todos os pacientes exceto um completaram o esquema vacinal com 3 doses. Houve um paciente que apresentou *flare* da doença reumatológica após a vacina. Não houve relato de febre ou infecções após a vacina (INTONGKAM *et al.*, 2018).

Choi *et al.* analisou o uso da vacina contra hepatite B (1 a 3 doses) na forma de *booster* em 72 crianças com leucemia linfocítica aguda após quimioterapia imunossupressora (CHOI *et al.*, 2019). Todas as crianças haviam sido vacinadas contra hepatite B antes da doença de base e após a quimioterapia apresentavam anti-HBs negativo. Todos responderam à vacina e nenhum participante de pesquisa manifestou sinais de infecção pelo VHB durante um follow-up de 53 meses. O esquema imunossupressor não incluiu rituximabe. O estudo não informa o tempo entre o término da quimioterapia e a vacinação.

Da mesma forma que no estudo de Choi *et al.*, em outra coorte de pacientes que perderam os títulos de anti-HBs após tratamento imunossupressor para leucemia aguda, a vacinação após a imunossupressão também apresentou bom desempenho (SHIN *et al.* 2019).

A vacinação contra hepatite B em pacientes imunossuprimidos após transplante hepático parece ter um desempenho modesto. No período de 1986 a 1994, Loinaz *et al.* vacinaram 140 adultos com mais de 1 ano após transplante hepático (LOINAZ *et al.*, 1997). Foram vacinados adultos independente de contato prévio (anti-HBc positivo ou negativo, HBsAg negativo e anti-HBs negativo) com vacina recombinante em dose dobrada no esquema 0-1-2 meses. Houve soroconversão anti-HBs positivo (> 10mUI/mL) em 47,7% dos homens e 26% das mulheres, todavia ao final do acompanhamento, apenas 17,1% mantinham anti-HBs > 10mUI/mL. O estudo chama atenção a um dado preocupante. Apesar da vacinação correta, durante o período do estudo 4,28% dos pacientes adquiriram hepatite B crônica. Esse dado reforça o racional desta pesquisa de que são necessárias estratégias para imunizar pacientes imunossuprimidos.

Nosso grupo acredita que são necessários mais dados na literatura sobre o desempenho da vacina contra hepatite B em pacientes imunossuprimidos com anticorpos monoclonais anti-CD20, como o rituximabe. Estes dados poderão embasar recomendações já presentes em guidelines e guiar o melhor momento para vacinação (SINGH *et al.*, 2012; BRENOL *et al.*, 2013; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, 2017).

No futuro, estes dados em conjunto com os dados sobre a cinética dos títulos de anti-HBs durante a imunossupressão podem embasar estratégias como, por exemplo, a vacinação (*booster*) antes da imunossupressão para aumentar títulos de anti-HBs, reduzindo assim o risco de reativação do VHB.

2 OBJETIVOS

- Realizar estudo sobre a imunização contra hepatite B através de vacina em pacientes sem contato prévio com o vírus da hepatite B e com indicação do uso de quimioterapia altamente imunossupressora com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) por neoplasia hematológica.
- Realizar estudo sobre a dinâmica dos títulos de anti-HBs antes e após o uso de quimioterapia altamente imunossupressora com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) em pacientes com perfil sorológico anti-HBs positivo (infecção resolvida ou vacinados).
- Realizar estudo sobre o desempenho de estratégias para otimizar medidas de rastreamento e preventivas contra a reativação do VHB em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia altamente imunossupressora com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe).

3 MÉTODOS E RESULTADOS POR ESTUDO

Esta Tese de Doutorado engloba três estudos distintos que se inter-relacionam pela temática da hepatite B no paciente oncológico. Abaixo, serão descritos os três estudos e, em seguida, suas metodologias e resultados separadamente.

estudo 1: estudo do desempenho da vacina contra hepatite B em pacientes candidatos ao uso de imunossupressão com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) e sem contato prévio com o vírus da hepatite B.

estudo 2: estudo dos títulos do anti-HBs antes e após administração de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) em pacientes com perfil sorológico anti-HBs positivo (infecção resolvida ou vacinados).

estudo 3: estudo de estratégias para aumentar a taxa de rastreamento e prevenção de reativação do VHB em pacientes submetidos a quimioterapia altamente imunossupressora com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe)

Dados Metodológicos Comuns aos 3 Estudos

3.1 Análises laboratoriais

As coletas de sangue dos participantes da pesquisa foram feitas através da punção venosa periférica com técnica habitual por profissionais capacitados para este procedimento. O armazenamento e processamento do sangue coletado foram feitos em tempo mais breve possível, seguindo-se as regras de boas práticas clínicas em pesquisa.

As análises laboratoriais de titulação do anti-HBs foram feitas nos laboratórios do HC1-INCA com anuência da sua chefia.

3.2 Análises estatísticas

As informações obtidas em todas as fases do processo foram armazenadas e analisadas pela equipe de pesquisadores. As análises estatísticas foram feitas através

do programa SPSS Statistics ® (*Statistical Package for Social Sciences* - IBM) versão 26.

As variáveis contínuas foram expressas na forma de média e desvio-padrão ou mediana, valor máximo e mínimo. As variáveis categóricas foram analisadas a partir de sua frequência. Para comparação entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes do Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando aplicáveis. Para análise comparativa das variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student ou de Mann-Whitney na dependência da distribuição paramétrica ou não-paramétrica. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

3.3 Considerações éticas

Nenhum paciente teve seu tratamento alterado pela participação no estudo. Nenhuma das etapas desta pesquisa, como consultas ou exames, de nenhuma forma, atrasaram as consultas, exames, infusões de medicamentos ou quaisquer outros procedimentos referentes à assistência oncológica e/ou hematológica dos participantes de pesquisa.

Os dados coletados foram armazenados em planilha eletrônica e foram anonimizados por codificação de cada paciente em números. Os dados demográficos e clínicos obtidos por coleta de informações com paciente e/ou por prontuário, antes de sofrerem anonimização, foram manuseados apenas por pessoas obrigadas ao sigilo profissional.

Foi permitido a qualquer momento que os participantes de pesquisa retirassem as autorizações do TCLE e, assim, pudessem desistir da participação no estudo.

O presente estudo foi conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas descritas conforme dos seguintes documentos: Documento das Américas de 24/03/2005, Resolução do Conselho Nacional de Saúde n° 466 de 12/12/2012, Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária n° 09 de 20/02/2015, assim como as demais leis, diretrizes e normas regulamentadoras vigentes no país, pertinentes às instâncias éticas e/ou regulamentadoras, aplicáveis ao desenvolvimento de pesquisas envolvendo seres humanos.

3.4 Informações gerais

Consultas médicas no ambulatório de Hepatologia do HC1 foram disponibilizadas para quaisquer participantes de pesquisa por demanda própria ou por recomendação da equipe de médicos deste estudo.

3.5 Metodologia do estudo 1

Trata-se de um estudo prospectivo com intervenção, sem mascaramento e sem controle. Não

Durante o período de 15/05/18 até 14/05/19, os pacientes com indicação de uso do quimioterápico rituximabe no Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e que apresentavam sorologia compatível com anti-HBc negativo, HBsAg negativo e anti-HBs negativo foram selecionados a participar da pesquisa.

Os pacientes selecionados para pesquisa tinham indicação de uso de rituximabe por médico oncologista ou hematologista do INCA para tratamento de neoplasia maligna. Nenhum paciente recebeu indicação de uso de rituximabe apenas com o intuito de participar do estudo. Nenhum paciente teve a data da administração do rituximabe (e/ou de outros quimioterápicos) antecipada ou adiada devido a participação nesta pesquisa. Nenhum procedimento relacionado ao tratamento oncológico foi antecipado ou adiado pela presença do paciente nesta pesquisa. A recusa em participar da pesquisa não influenciou em nenhum aspecto o tratamento neoplásico do paciente.

Os pacientes foram identificados através de duas estratégias:

- Encaminhamento do paciente para pesquisa pelos médicos oncologistas e hematologistas do INCA para a equipe de pesquisa.
- Busca ativa através da intranet do INCA de pacientes que receberam prescrição de esquema de quimioterapia que contivesse o medicamento rituximabe.

O setor de quimioterapia do INCA dispõe de um fluxo interno que se resume na seguinte sequência: elaboração da prescrição pelo médico, recebimento pela enfermagem e farmacêuticos especializados em quimioterapia, agendamento e administração do medicamento. Uma assistente desta pesquisa ficou lotada no HC1-

INCA nos dias úteis durante o período desta pesquisa. Sua função foi checar diariamente as prescrições que chegavam aos enfermeiros e farmacêuticos para localizar os pacientes com indicação de uso do rituximabe e, assim, identificar os pacientes candidatos à pesquisa. Foram respeitados os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Prescrição de rituximabe por médico assistente hematologista ou oncologista.
- Sorologia compatível com: HBsAg negativo, anti-HBc negativo e Anti-HBs negativo.

Critério de exclusão:

- Sorologia anti-HBc positivo ou HBsAg positivo ou anti-HBs positivo.
- HBV-DNA positivo.
- Sorologia anti-HIV positivo.
- Insuficiência renal em hemodiálise.
- Alergia à vacina.
- Já ter iniciado a quimioterapia com rituximabe.

O estudo foi aprovado pelo CEP em 07/03/17 (CAAE: 61475816.0.0000.5274), seguindo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Os pacientes identificados como candidatos à pesquisa foram contactados pela equipe de pesquisadores. Aqueles que concordaram de livre e espontânea vontade com a pesquisa receberam explicações sobre o teor do estudo em linguagem cotidiana e acessível, incluindo a sua importância, riscos e benefícios. Foi esclarecido que o declínio ao convite da pesquisa não iria atrapalhar nenhuma etapa do tratamento oncológico do paciente. Todos aqueles que manifestaram vontade de participar da pesquisa receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo). Ao final da leitura o paciente foi novamente arguido sobre o desejo de participar da pesquisa. Somente aqueles que concordaram foram encaminhados para as próximas etapas. Os demais não prosseguiram nas demais fases da pesquisa. Os pacientes encaminhados para vacinação passaram por avaliação pela equipe de

pesquisa em que foram coletados dados sócio-demográficos e clínicos por arguição e/ou avaliação de prontuário.

O esquema inicial de vacinação proposto para o estudo foi de três doses conforme: 0,1 mês e 6 meses. Após a inclusão do quarto participante da pesquisa, a equipe de pesquisadores percebeu que com a metodologia empregada para identificação de candidatos à pesquisa, a primeira dose da vacina estava muito próxima do início da imunossupressão e as doses subsequentes estavam junto do nadir da imunossupressão. Para tentar solucionar este problema, foi submetida uma ementa ao CEP que aprovou trocar o esquema de vacinação para: 0, 7 dias, 21 dias e 365 dias. Trata-se de um esquema de vacinação também consagrado na literatura.

Independente do esquema vacina, a partir de 1 mês após a terceira dose, os pacientes realizaram sorologia anti-HBs para avaliar soroconversão. Uma segunda análise de anti-HBs foi realizada após o esquema vacinal completo. De acordo com a literatura e para fins desta Tese, soroconversão anti-HBs foi definida como anti-HBs \geq 10mUI/mL após vacinação. A sorologia anti-HBs foi realizada pelo laboratório do HC1-INCA.

A sorologia anti-HBs foi realizada com imunoensaio quimioluminescente direto tipo sanduíche (CLIA). Trata-se de uma dosagem quantitativa. Foi utilizado o ensaio da marca Diasorin S.p.A.[®] de origem italiana (LIAISON[®] XL murex anti-HBs - Ref 311220) com limite de detecção de 3 a 1.000mUI/mL. Este ensaio utiliza HBsAg recombinante (subtipos *ad* e *ay*) para revestir partículas magnéticas (fase sólida) e o HBsAg humano é ligado a um derivado do isoluminol (conjugado isoluminol-HBsAg). Durante a incubação, os anti-HBs presentes nos calibradores, amostras e controles ligam-se à fase sólida e ao conjugado de HBsAg, formando assim um sanduíche. Depois da incubação, o material não ligado é removido mediante um ciclo de lavagem. Em seguida, adicionam-se os reagentes iniciadores que induzem uma reação de quimioluminescência. O sinal luminoso e, por conseguinte, a quantidade de conjugado isoluminol-HBsAg é medido por um fotomultiplicador em unidades relativas de luz que é indicativo da concentração de anti-HBs presente nos calibradores, nas amostras e nos controles.

O primeiro lote de vacinas (Recombivax[®]) foi obtido com recursos de pesquisa próprios da equipe de pesquisadores. Esta marca foi escolhida pelo preço mais baixo no momento da compra. Na época da aquisição do segundo lote, a marca Recombivax estava em falta no mercado nacional e sem previsão de que os estoques fossem

normalizados. Foi optado, então, por seguir a vacinação com Engerix-B[®] que também foi obtido com verbas próprias da equipe de pesquisa. Foi também realizado um convênio com a Secretaria Municipal de Saúde para obtenção das vacinas (Anexos), todavia, quando as vacinas oriundas deste convênio foram disponibilizadas, não houve mais a inclusão de novos pacientes. Desta forma, foram utilizadas na pesquisa as vacinas Recombivax-HB[®] e Engerix-B[®]. As vacinas Recombivax-HB[®] e Engerix-B[®] foram utilizadas na dosagem habitual para adultos de 1,0ml por via intramuscular. As vacinas foram aplicadas de forma intramuscular (deltóide) no membro superior direito por profissional habilitado, respeitando-se as boas práticas clínicas. Excepcionalmente, foi previsto que pacientes com distúrbios da coagulação ou trombocitopenia grave tivessem administração subcutânea, conforme consta em bula das vacinas. Todos os pacientes foram arguidos sobre alergia a componentes da fórmula da vacina antes da administração.

Foram realizadas avaliações dos pacientes, conforme: avaliação clínica e convite a participação do estudo, aplicação de vacinas e coleta de exames. A equipe de pesquisadores tentou sempre que possível conjugar estas etapas com as datas programadas das consultas e realização de exames regulares dos pacientes nos serviços de Oncologia e Hematologia.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- data da abertura de prontuário no hospital
- data de nascimento
- sexo
- tipo de neoplasia
- data da prescrição da quimioterapia contendo rituximab
- datas das administrações das quimioterapias
- tipo de quimioterapia administrado
- sorologias de hepatite B prévias à participação na pesquisa
- datas da aplicações das vacinas
- fabricante da vacina
- anti-HBs após início da vacinação

Todos os pacientes foram orientados sobre possíveis efeitos adversos da vacina. Também foram instruídos a fazer contato telefônico com o pesquisadores se apresentassem efeitos adversos da vacina. Em caso de emergências médicas, foram orientados a procurar a Área de Pronto Atendimento do HC1-INCA que funciona 24h

por dia em todos os dias da semana. Foi previsto que qualquer paciente que apresentasse eventos adversos a qualquer uma das doses seria descontinuado da pesquisa.

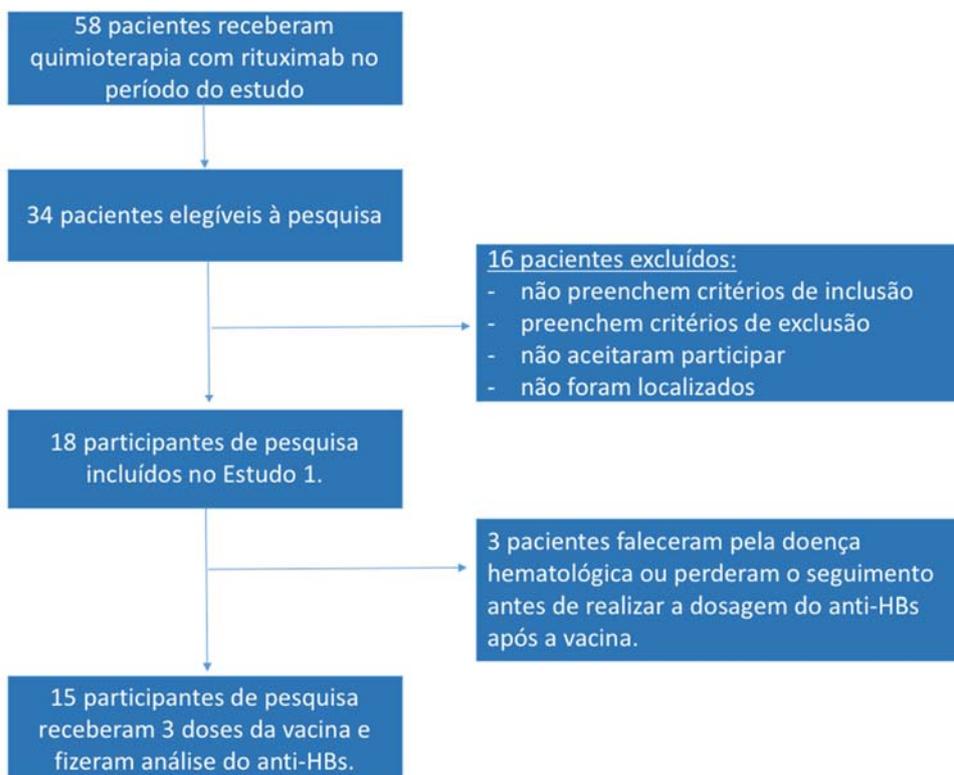
3.6 Resultados do estudo 1

Conforme registros da intranet do INCA, ao longo do período do estudo, houve 58 pacientes que receberam quimioterapia contendo rituximabe. Destes, 34 (58,6%) pacientes apresentavam sorologia compatível com HBsAg negativo/Anti-HBc negativo/ anti-HBs negativo. 16 pacientes não preenchem os critérios de inclusão / exclusão ou não desejaram participar da pesquisa ou os pesquisadores não conseguiram contato (figura 3.1).

Foram incluídos 18 participantes de pesquisa (figura 3.1). Todos receberam vacinas. Dois pacientes faleceram pela doença de base sem realizar a sorologia anti-HBs após o esquema vacinal com 3 doses. Um participante de pesquisa perdeu o acompanhamento após a vacinação.

Nenhum paciente foi descontinuado do estudo por efeitos adversos.

Figura 3.1 Organograma do estudo 1



A tabela 3.1 apresenta as características sócio-demográficas e clínicas dos participantes de pesquisa incluídos no estudo 1.

Tabela 3.1 Descrição das frequências absolutas e relativas das características sócio-demográficas e clínicas da população do estudo 1

CARACTERÍSTICAS	N=18
Idade (anos)	
Mediana (mín-máx)	67,0 (25 - 78)
Sexo	
Masculino (%)	10 (55,6%)
Feminino (%)	8 (44,4%)
Doença de Base	
Linfoma não-Hodgkin (%)	15 (83,3%)
Linfoma de Hodgkin (%)	1 (5,6%)
Leucemia (%)	2 (11,1%)
Vacina	
Recombivax® (%)	12 (66,7%)
Engerix® (%)	5 (27,7%)
Recombivax e Engerix® (%)	1 (5,6%)
Esquema vacinal proposto	
0 / 1 / 6 meses (%)	4 (22,2%)
0 / 7 / 21 dias / 1 ano (%)	14 (77,8%)
Tempo entre sorologia VHB e 1ª dose do rituximabe (dias)	
Mediana (mín-máx)	14,5 (0 - 2104)
Tempo entre abertura de prontuário e 1ª dose do rituximabe (dias)	
Mediana (dias) (mín-máx)	38,5 (6 – 5864)
Tempo entre 1ª dose da vacina e rituximabe (dias)	
≤ 3 dias (%)	16 (88,9%)
> 3 dias (%)	2 (11,1%)
Soroconversão anti-HBs após 3ª dose da vacina (n= 15)	
pacientes (%)	0 (0%)
Soroconversão anti-HBs após 4ª dose da vacina (n= 4)	
pacientes (%)	0 (0%)

A distribuição do sexo na coorte foi homogênea, havendo 55,2% de pacientes masculinos. A mediana de idade foi de 67 anos (25 - 78). A etiologia mais comum de doença oncológica foi linfoma não-Hodgkin (83,3%), seguida de leucemia (12,5%) e linfoma de Hodgkin (3%).

Em relação ao esquema vacinal realizado, 4 (22,2%) pacientes foram indicados para o esquema vacinal com três doses distribuídas conforme 0, 1 e 6 meses (aprovado na primeira versão do CEP) e tiveram o anti-HBs analisado após a terceira dose.

Após ementa ao CEP com solicitação de troca do esquema vacinal, todos os demais 14 (77,8%) pacientes foram encaminhados para quatro doses (0, 7, 21 dias e 1 ano). Destes 11 (55,6%) pacientes receberam 3 doses da vacina e tiveram o anti-HBs analisado. Apenas 4 (22,2%) pacientes tiveram aderência à quarta dose da vacina e fizeram a análise do anti-HBs após a quarta dose.

Não houve soroconversão após a terceira dose da vacina (n=15; 0%) e naqueles que receberam a quarta dose da vacina, também não houve soroconversão (n=4; 0%). Não houve documentação de soroconversão anti-HBs nos pacientes que fizeram esquema vacinal incompleto (n=3; 0%).

A maioria dos participantes de pesquisa recebeu a vacina Recombivax ® (66,7%). Uma pessoa recebeu duas marcas diferentes de vacina, ao longo do esquema vacinal. Nenhum necessitou de administração por vacina subcutânea.

A mediana de tempo entre a abertura do prontuário no INCA (admissão no instituto) e o início do tratamento (primeira dose do rituximabe) foi 38,5 dias (6 – 5864). A mediana de tempo entre a realização da sorologia do VHB e o início do tratamento (primeira dose do rituximabe) foi 14,5 dias (0 – 2104). A grande maioria dos pacientes (n=16; 88,9%) recebeu a primeira dose da vacina com intervalo de tempo menor ou igual a 3 dias antes da primeira dose do rituximabe. Além disso, 13 pacientes (72,2%) receberam a primeira dose da vacina no mesmo dia da aplicação da primeira dose do rituximabe.

Esta pesquisa não foi desenhada com metodologia para avaliar efeitos adversos da vacina. Todavia, os pacientes tinham livre acesso aos pesquisadores por telefone e no Hospital. Os pacientes eram incentivados a entrar em contato e relatar qualquer efeito adverso da vacina. Nenhum paciente relatou evento adverso vacinal.

3.7 Metodologia do estudo 2

Trata-se de um estudo observacional com inclusão prospectiva e retrospectiva de pacientes.

Inicialmente, foi realizada pesquisa de prontuário para avaliar pacientes que fizeram uso de rituximabe no período de 01/01/2014 até 15/05/18 e que tivessem dosagem de anti-HBs antes e após o uso do rituximabe, conforme prazos descritos a seguir. O anti-HBs antes do uso de rituximabe deveria ser positivo para inclusão na pesquisa. Também iniciou-se um braço prospectivo no período de 15/05/18 até 06/03/19 em que foi usada metodologia idêntica à descrita no estudo 1 para identificar pacientes com indicação de uso do quimioterápico rituximabe no Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Os pacientes que apresentavam sorologia compatível com HBsAg negativo e Anti-HBs positivo foram convidados a participar da pesquisa e foi prevista uma dosagem de anti-HBs após a imunossupressão.

No braço prospectivo, toda metodologia para convite a participação na pesquisa foi idêntica à descrita no estudo 1. Foram selecionados para pesquisa os pacientes com neoplasias que recebiam a indicação de uso de rituximabe por médico oncologista ou hematologista do INCA para tratamento de neoplasia maligna. Nenhum paciente recebeu indicação de uso de rituximabe apenas com o intuito de participar do estudo. Nenhum paciente teve a data da administração do rituximabe antecipada ou adiada pela participação no estudo. O estudo foi aprovado pelo CEP em 07/03/17 (CAAE: 61475816.0.0000.5274), seguindo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Nenhum dos procedimentos desta pesquisa foi capaz de promover ou facilitar a reativação do vírus da hepatite B.

A estratégia de prevenção da reativação do VHB (preemptiva ou profilática) durante esta pesquisa foi de decisão da equipe médica assistente.

Critérios de inclusão:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Prescrição de rituximabe por médico assistente hematologista ou oncologista para tratamento de neoplasia.
- Sorologia compatível com: HBsAg negativo e Anti-HBs positivo (anti-HBc IgG ou total positivo ou negativo).

Critérios de exclusão:

- Sorologia positiva para HIV.

- HBsAg positivo ou HBV-DNA positivo.

No braço retrospectivo foram incluídos pacientes que tinham dosagem de anti-HBs positiva antes do uso do rituximabe e que tinham uma segunda dosagem de anti-HBs com intervalo de 3 a 12 meses após o início da quimioterapia imunossupressora. Nos grupo prospectivo, os pacientes que aceitaram participar do estudo também foram encaminhados para realização de dosagem de anti-HBs no período de 3 a 12 meses após a primeira dose do rituximabe. A coleta foi feita no laboratório do HC1-INCA com técnica habitual. A coleta e análise do anti-HBs seguiu regras de boas práticas clínicas. A análise do anti-HBs seguiu as mesmas técnicas descritas no estudo 1.

Para fins desta Tese, foi adotada a seguinte nomenclatura:

- Sorologia anti-HBs positiva: sorologia com resultado $\geq 10\text{mUI/mL}$.
- Soroconversão negativa: sorologia anti-HBs positiva antes da imunossupressão e que, após a imunossupressão, seja menor que 10mUI/mL .
- Taxa de queda do anti-HBs: é o cálculo feito comparando o anti-HBs pré-imunossupressão com o anti-HBs pós imunossupressão expresso em percentual, conforme a fórmula abaixo:

$$(1 - \text{Anti-HBs após} / \text{anti-HBs pré}) \times 100$$

Foram analisadas as seguintes variáveis:

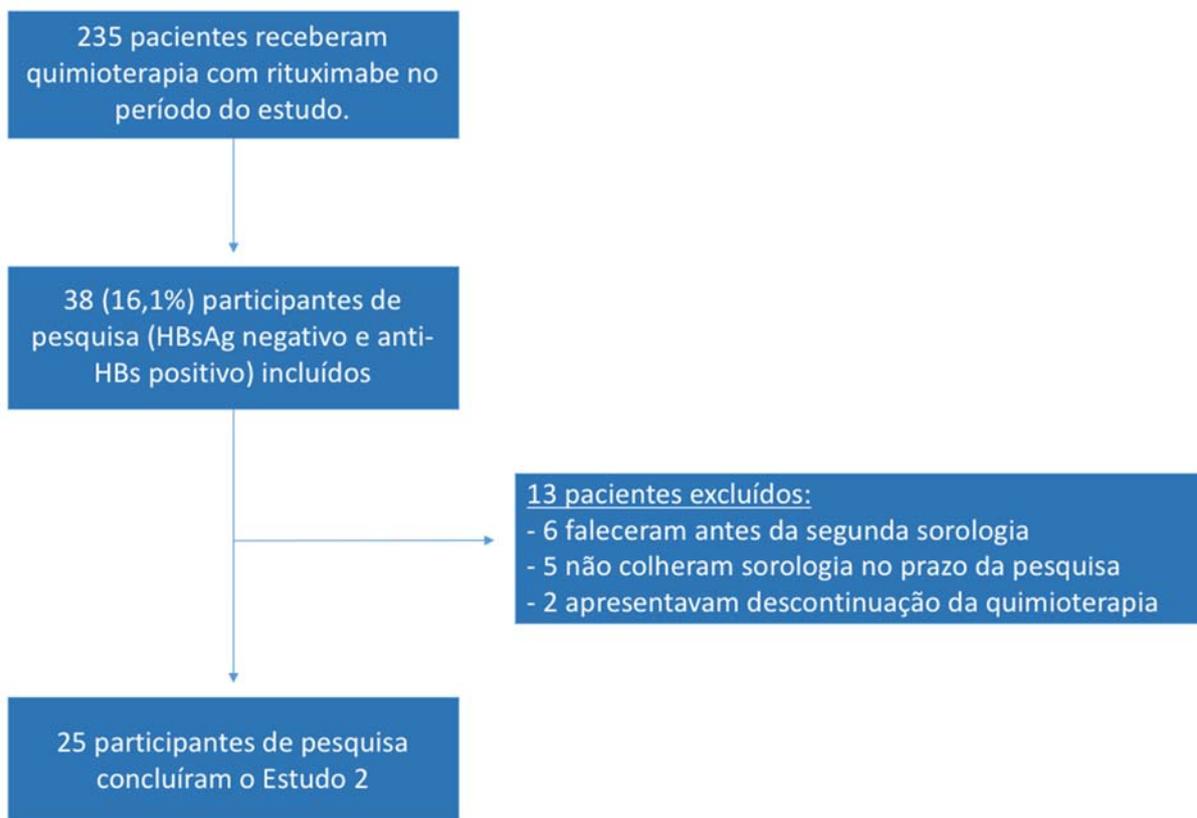
- data de nascimento
- sexo
- tipo de neoplasia (doença de base)
- sorologia de hepatite B
- fármacos usados na quimioterapia
- data de administração das quimioterapias

3.8 Resultados do estudo 2

Durante o período do estudo, 235 pacientes receberam quimioterapia com rituximabe. Foram incluídos 38 (16,1%) participantes de pesquisa que apresentavam sorologia compatível com anti-HBs positivo e HBsAg negativo. Houve 13 pacientes que foram excluídos pelos seguintes motivos: faleceram antes da coleta da sorologia após a quimioterapia, não colheram a sorologia após imunossupressão no prazo

adequado ou a quimioterapia foi descontinuada por indicação da equipe de Oncologia ou Hematologia (figura 3.2).

Figura 3.2 Organograma do estudo 2



Na tabela 3.2 encontramos as características sócio-demográficas e clínicas dos participantes do estudo 2.

Tabela 3.2 Descrição das frequências absolutas e relativas das características sócio-demográficas e clínicas dos participantes do estudo 2

CARACTERÍSTICAS	N=25
Idade (anos)	
Mediana (mín-máx)	65 (21-86)
Sexo	
Masculino (%)	16 (64,0%)
Feminino (%)	9 (36,0%)
Doença de Base	
Linfoma não-Hodgkin (%)	23 (92,0%)
Leucemia (%)	2 (8,0%)
Origem do Anti-HBs	
Contato prévio (%)	20 (80,0%)
Vacina (%)	5 (20,0%)
Outros imunossupressores associados ao rituximabe	
Vincristina (%)	20 (80,0%)
Ciclofosfamida (%)	17 (68,0%)
Doxorrubicina (%)	14 (56,0%)
Hidrocortisona (%)	8 (32,0%)
Etoposídeo (%)	3 (12,0%)

A mediana de idade do estudo 2 é semelhante aos demais estudos, uma vez que a população avaliada apresenta as mesmas doenças de base e tem perfil semelhantes. Houve também nesta amostra predomínio de participantes do sexo masculino (64%). A maioria dos pacientes apresentavam linfoma não-Hodgkin (92,0%). Devido ao perfil de idade dos participantes, a maioria tinha sorologia anti-HBs positiva obtida por contato prévio com o vírus (80,0%), ao invés de origem vacinal. As quimioterapias intravenosas mais associadas ao rituximabe foram vincristina (80%), ciclofosfamida (68%) e doxorrubicina (56%), que compõem o protocolo R-CHOP.

A tabela 3.3 apresenta o perfil de sorologias anti-HBs da população estudada.

Tabela 3.3 Perfil sorológico anti-HBs nos participantes do estudo 2

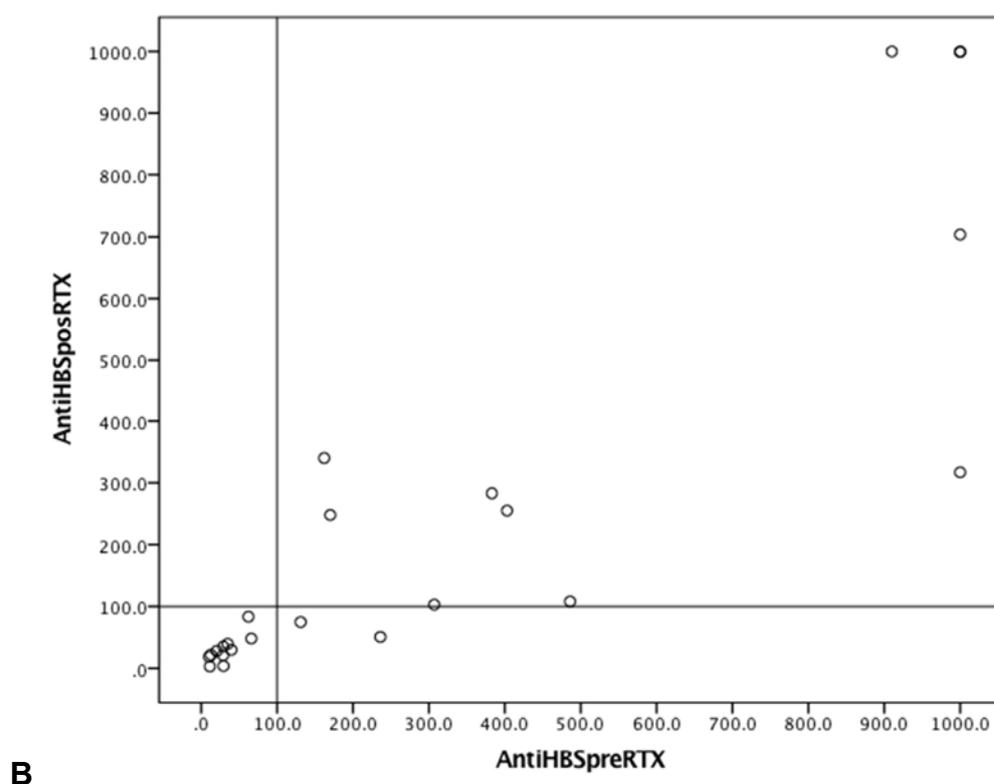
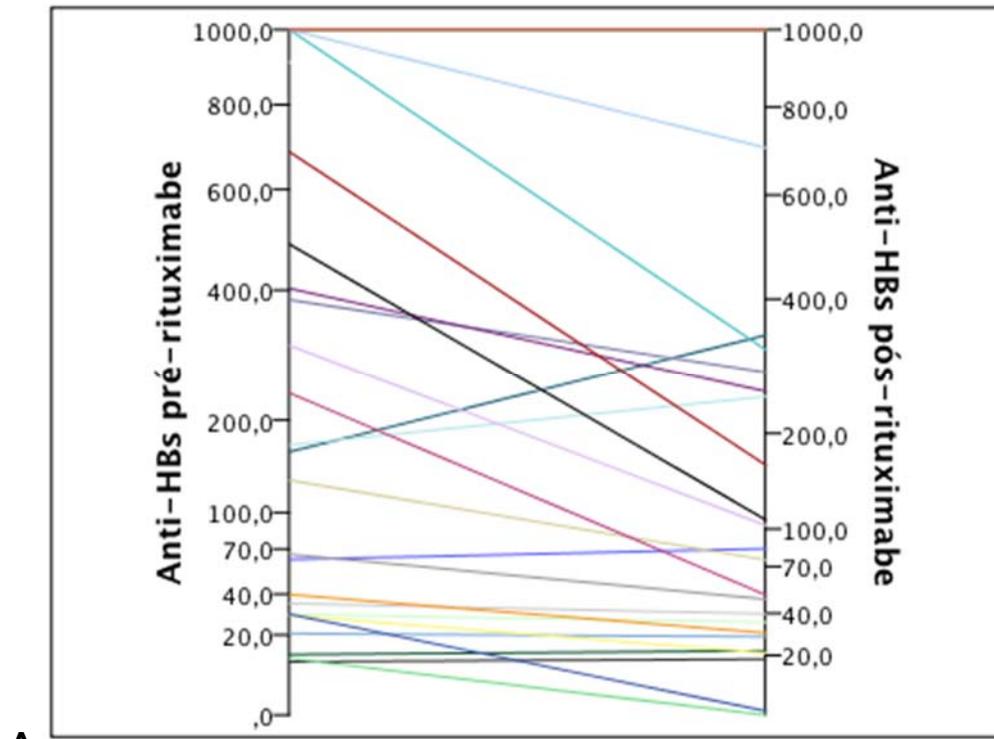
CARACTERÍSTICAS	N=25	p valor
Sorologia anti-HBs (mUI/mL)		
Mediana antes do rituximabe	162 (10,4 – 1.000)	0,04
Mediana após o rituximabe	83 (3 – 1.000)	
Anti-HBs antes do rituximabe (n)		
Anti-HBs \geq 100 mUI/mL (%)	14 (56,0%)	
Anti-HBs < 100 mUI/mL (%)	11 (44,0%)	
Anti-HBs após o rituximabe (n)		
Anti-HBs \geq 100mUI/mL (%)	12 (48,0%)	
Anti-HBs < 100mUI/mL (%)	13 (52,0%)	
Média de tempo (meses) entre a primeira dose do rituximabe e a segunda dosagem do anti-HBs.	5,5 (\pm 2,5)	
Média de doses de rituximabe recebidas antes da segunda dosagem do anti-HBs.	4,4 (\pm 1,9)	

Considerando-se toda a coorte, a mediana dos títulos de anti-HBs antes do rituximabe foi de 162 mUI/mL (10,4 – 1.000). Em contrapartida, após o uso do rituximabe a mediana foi de 83mUI/mL (3 – 1.000). A análise de significância pelo teste de Wilcoxon apresenta significância na queda dos títulos de anti-HBs ($p= 0,04$).

O tamanho amostral de subgrupos conforme o anti-HBs antes da imunossupressão ≥ 30 mUI/mL, ≥ 50 mUI/mL, > 200 mUI/mL e 500mUI/mL é, respectivamente, 18 (72%), 16 (64%), 9 (36%), 4 (16%).

A figura 3.3 apresenta os valores individuais de anti-HBs de cada participante da pesquisa antes e após a imunossupressão com rituximabe.

Figura 3.3 A) Comportamento individual dos títulos de anti-HBs antes e após a imunossupressão. B) Comportamento individual dos títulos de anti-HBs antes e após a imunossupressão categorizado pelo ponto de corte de 100 mUI/mL



Os pacientes foram categorizados conforme os títulos de anti-HBs pré-tratamento em < 100 mUI/mL vs ≥ 100 mUI/mL. A mediana de anti-HBs antes da imunossupressão nos subgrupos de pacientes com anti-HBs ≥ 100 mUI/mL e < 100 mUI/mL foi, respectivamente de 444,5 mUI/mL (131,0 – 1.000) e 29,2 mUI/mL (10 – 66) ($p < 0,001$).

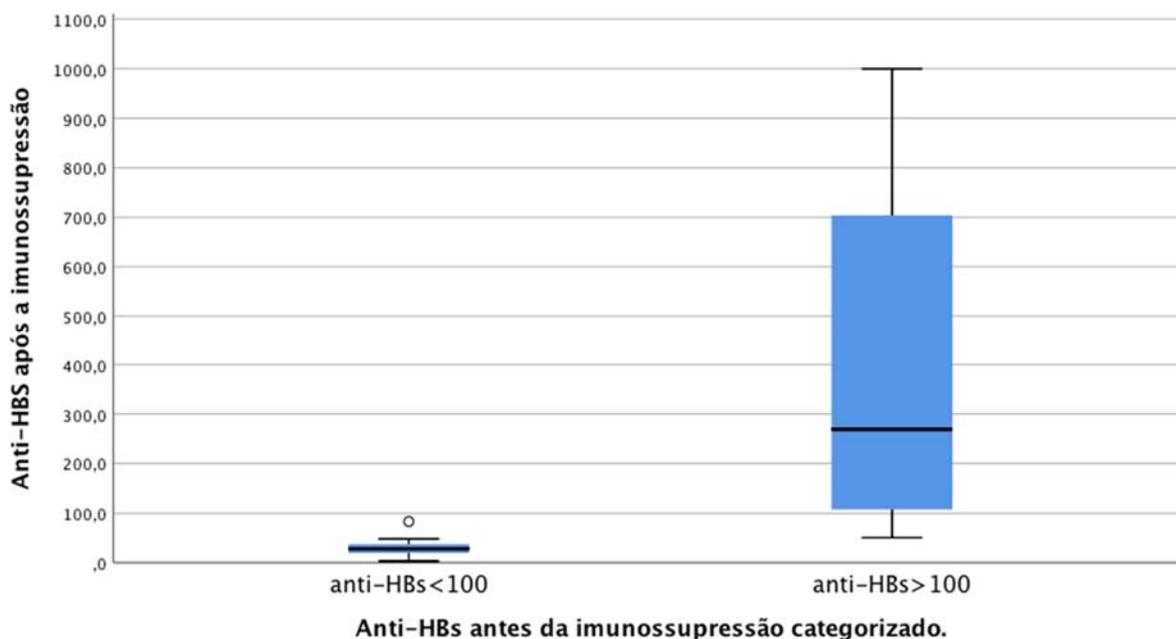
A tabela 3.4 exibe as medidas de tendência de distribuição central (medianas) dos títulos de anti-HBs, respectivamente, antes e após o rituximabe categorizadas pelo título de anti-HBs pré-tratamento.

Tabela 3.4 Mediana dos títulos de anti-HBs antes e após a quimioterapia com rituximabe categorizados pelos títulos de anti-HBs pré-tratamento

CARACTERÍSTICAS (mUI/mL)	Anti-HBs antes da imunossupressão (mín-máx)	Anti-HBs após a imunossupressão (mín-máx)	p valor
Anti-HBs antes do rituximabe < 100mUI/mL	29 (10-66)	28 (3-83)	$<0,001$
Anti-HBs antes do rituximabe >100mUI/mL	444 (131-1000)	269 (51-1000)	

Na figura 3.4, observa-se o *boxplot* da distribuição dos valores e anti-HBs antes e após o rituximabe categorizados pelos valores pré-tratamento quimioterápico (< 100 mUI/mL vs ≥ 100 mUI/mL).

Figura 3.4 Boxplot dos valores de anti-HBs antes e após o rituximabe conforme a categorização proposta (anti-HBs pré-rituximabe <100 mUI/mL vs \geq 100mUI/mL)



Apenas 2 participantes de pesquisa que apresentava os títulos de anti-HBs igual ou acima de 100 mUI/mL antes da imunossupressão passaram a ter os títulos de anti-HBs abaixo deste valor após o uso de rituximabe. Os valores de anti-HBs antes do rituximabe nestes pacientes eram 131mUI/mL e 236mUI/mL.

Entre aqueles com título de anti-HBs menor que 100mUI/mL antes da imunossupressão, houve 2 (18%) pacientes que apresentaram queda abaixo de 10mUI/mL (soroconversão negativa). Estes 2 pacientes apresentavam anti-HBs antes da imunossupressão bastante baixos, a saber, 29,3 mUI/mL e 11,4 mUI/mL. Estes valores estão abaixo da mediana dos títulos de anti-HBs antes da imunossupressão de toda amostra 162mUI/mL ($p < 0,001$). Todavia, não há diferença estatística com a mediana de 29,2 mUI/mL do subgrupo que apresentou títulos de anti-HBs abaixo de 100mUI/mL antes da imunossupressão.

Considerando-se toda a população do estudo, a mediana da taxa de queda dos títulos de anti-HBs foi 26,1% (-110% a 87%). Os subgrupos de pacientes categorizados por anti-HBs antes da imunossupressão < 100 mUI/mL e \geq 100mUI/mL apresentaram, respectivamente, medianas de taxa de queda dos títulos de anti-HBs antes e após a imunossupressão de -13,7% (-78 a 87) e 33,1% (-110 a 79) ($p = 0,25$).

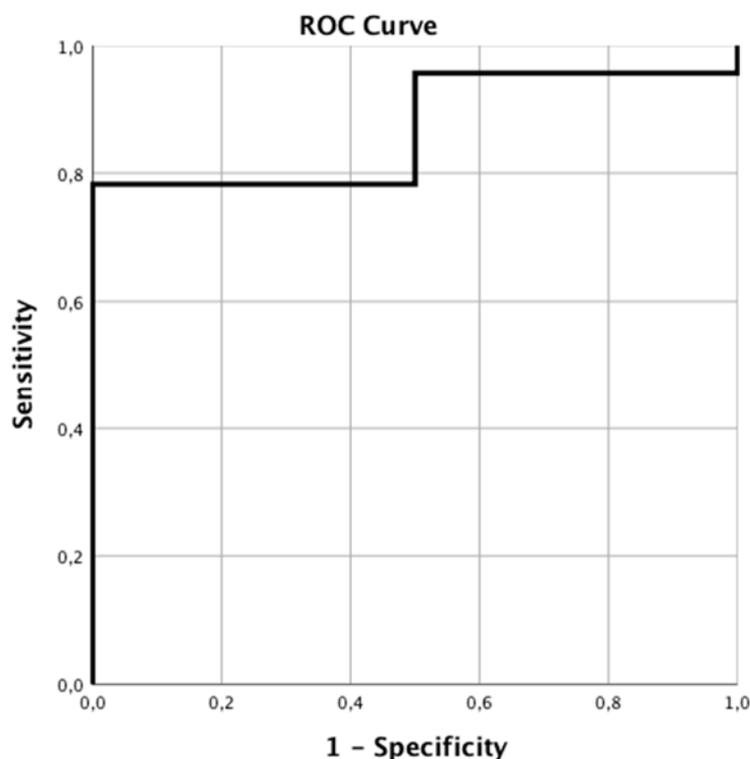
Fizemos categorização quanto ao número de doses de rituximabe recebido entre as dosagens do anti-HBs (\leq 4 doses vs > 4 doses). Nesta coorte, 11 (44%)

pacientes receberam até 4 doses de rituximabe e 14 (56%) receberam entre 5 e 9 doses. A mediana da taxa de queda no grupo que recebeu menos doses de rituximabe foi 0,09% (-78 a 76%) e no grupo que recebeu mais doses de rituximabe foi 32,08% (-110 a 87%) ($p=0,17$).

Também realizamos categorização quanto ao tempo entre o início da quimioterapia com rituximabe e a dosagem do anti-HBs após imunossupressão, conforme < 6 meses ($n=11$; 44%) e 6 a 12 meses ($n=24$, 56%). A mediana da taxa de queda no grupo com menor tempo foi de 26,11% (-110 a 76) e no grupo com maior tempo foi 13,61% (-72 a 87) ($p=0,55$).

O valor de *cut-off* de anti-HBs antes da imunossupressão para predição da ocorrência de soroconversão negativa (anti-HBs<10 mUI/mL) após a imunossupressão foi avaliado com uma *receiver-operating characteristic* (ROC) curve (figura 3.5). A *area under the receiver-operating characteristic* (AUROC) foi de 0,870 (95% IC 0,699-1,00; $p=0,08$). O *cut-off* de 29,2 mUI/mL tem sensibilidade de 78% e especificidade de 50% para predizer soroconversão negativa.

Figura 3.5 *Receiver operating characteristic curve* dos títulos de anti-HBs antes da imunossupressão para predição de soroconversão negativa



A taxa de queda do anti-HBs foi avaliada conforme a origem do anti-HBs.

Embora a mediana de anti-HBs antes e após a imunossupressão seja menor no subgrupo de pacientes com contato prévio quando comparado ao subgrupo de vacinados, não houve diferença estatística entre os grupos (tabela 3.5).

Porém, a taxa de queda foi menor nos pacientes com contato prévio.

Tabela 3.5 Mediana dos títulos de anti-HBs antes e após a quimioterapia com rituximabe categorizado pela origem do anti-HBs

ANTI-HBS PRÉ-RTX (mUI/mL)	Contato prévio (n=20)	Vacinados (n=5)	p valor
Mediana de anti-HBs pré-tratamento (mín-máx)	98 (10,4 - 1000)	307 (11,4 - 486)	p= 0,14
Mediana de anti-HBs pós-tratamento (mín-máx)	79 (3,7 - 1000)	103 (3 - 255)	p=0,31
Taxa de queda do anti-HBs	0,05% (-110 – 87)	73,68% (37 – 79)	p=0,01

3.9 Metodologia do estudo 3

Conforme os demais estudos anteriores, através da intranet do INCA foram identificados pacientes que receberam prescrição de rituximabe no período de 01/01/2014 até 14/05/2019. Foram obtidos dados da intranet e de prontuário relacionados com as sorologias para VHB e as condutas médicas adotadas frente a estes resultados foram avaliadas.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Idade
- Sexo
- Data da realização de sorologia para VHB.
- Resultados das sorologias para VHB.
- Indicação de estratégia de prevenção da reativação do VHB.
- Data da primeira dose do rituximabe.
- Encaminhamento ao ambulatório de Hepatologia para realização da prevenção reativação do VHB.
- Aderência à estratégia proposta de prevenção da reativação do VHB.
- Especialidade de origem do tratamento neoplásico (Oncologia ou Hematologia).

Para fins desta Tese, de acordo com a maioria da literatura, adotamos a seguinte nomenclatura sobre prevenção de reativação do VHB:

- Prevenção de reativação: este termo é usado para se referir a qualquer estratégia que tenha o objetivo de evitar a reativação do VHB.
- Estratégia preemptiva: este termo é usado quando a estratégia de prevenção da reativação do VHB é a monitorização periódica de aminotransferases, HBsAg e HBV-DNA.
- Estratégia profilática: este termo é usado quando nos referimos a estratégia de prevenção com uso de medicamentos. Pode ser também utilizado o termo “profilaxia medicamentosa”.

As análises de aderência à estratégia de prevenção da reativação do VHB foram categorizadas conforme:

- Foram considerados aderentes a estratégia preventiva os pacientes que realizaram dosagem de aminotransferases, HBsAg e HBV-DNA com frequência, pelo menos, trimestral desde o início da quimioterapia com rituximabe até, pelo menos, 6 meses após a última dose do rituximabe.
- Foram considerados aderentes a estratégia profilática os pacientes que fizeram uso de antivirais contra o VHB desde o início da quimioterapia com rituximabe até pelo menos 6 meses após a última dose do rituximabe. Os antivirais considerados como válidos nesta Tese para estratégia profilática foram: entecavir, tenofovir, lamivudina ou adefovir. Não foi considerado como falha à aderência a suspensão temporária (< 6 meses) do uso de medicamentos antivirais por irregularidade na distribuição dos medicamentos pelo SUS.

Para fins de análises estatísticas foram definidos três períodos neste estudo:

- Período 1: 01/01/2014 até 13/02/17
- Período 2: 14/02/17 até 14/05/18
- Período 3: 15/05/18 até 14/05/19

O período 1 é o período em que nenhum trabalho de educação médica sobre a profilaxia da reativação do VHB durante a imunossupressão foi realizado no INCA com as equipes de Oncologia e Hematologia. Havia apenas a disponibilidade de um ambulatório de Hepatologia onde os médicos poderiam encaminhar os pacientes em caso de dúvidas sobre conduta.

Entre 13/02/17 e 15/03/17 foi realizado um programa de conscientização das equipes médicas do INCA de Hematologia e Oncologia sobre a importância da prevenção da reativação do VHB. Foram realizadas aulas expositivas presenciais nas Sessões Clínicas dos Serviços de Hematologia e Oncologia (13/02/2017 e 15/03/17) que contam com a presença de médicos staffs e residentes. Neste mesmo período, foram publicadas mensagens de texto através de aplicativo de celular nos grupos de residentes da Oncologia e Hematologia informando sobre a importância da prevenção da reativação do VHB durante imunossupressão com rituximabe e orientando o encaminhamento de pacientes ao ambulatório de Hepatologia em caso de dúvida sobre a conduta.

As aulas expositivas aconteceram em caráter nas Sessões dos Serviços da Hematologia e da Oncologia. Estas sessões contaram com a presença de residentes e médicos do corpo clínico do Hospital. As mensagens de texto foram enviadas via aplicativo WhatsApp e replicadas em grupo dos médicos e residentes de ambos os serviços. O conteúdo destas mensagens informava sobre a necessidade de prevenção de reativação do VHB durante a imunossupressão e da disponibilidade do ambulatório de Hepatologia para orientações aos pacientes candidatos a prevenção.

O período 2 começou em 14/02/17 e foi marcado por suceder as estratégias de conscientização. Este período termina em 14/05/19, quando iniciam-se as atividades que marcam o próximo período.

Por fim, a partir do dia 15/05/18 iniciou-se o período 3. Neste período, foi realizado um trabalho de busca ativa diário de pacientes em uso de rituximabe que tinham indicação de prevenção de reativação do VHB através de checagem de prescrições dos setores de agendamento e administração de quimioterapia (enfermagem e farmácia) do INCA e avaliação de sorologias de VHB através da intranet. Uma assistente de pesquisa foi designada para realizar esta busca ativa diariamente no horário comercial. Este período de análise terminou em 14/05/19. Toda metodologia de localização de pacientes com indicação de uso de rituximabe seguiu o mesmo modelo dos estudos anteriores. Durante o período 3, quando um paciente era identificado através da busca ativa como candidato a prevenção da reativação do VHB, o médico pesquisador principal deste estudo fazia a comunicação à equipe assistente (Oncologia ou Hematologia).

Critérios de inclusão:

- Idade maior ou igual a 18 anos.

- Prescrição de rituximabe por médico assistente hematologista ou oncologista para tratamento de neoplasia.
- Ter realizado sorologia para hepatite B

Critérios de exclusão:

- Prescrição de quimioterapia sem rituximabe.
- Sorologia HBsAg positiva

Foram excluídos das análises os pacientes com HBsAg positivo, uma vez que a maioria destes pacientes já vinham com acompanhamento especializado antes do diagnóstico da neoplasia e também já vinham em uso crônico de antivirais.

3.10 Resultados do estudo 3

Os dados sócio-demográficos e laboratoriais dos pacientes que fizeram uso de rituximabe nos respectivos períodos estão expostos na tabela 3.6.

Tabela 3.6 Dados sócio-demográficos e laboratoriais dos pacientes do estudo 3

CARACTERÍSTICAS	Período 1 (n=155)	Período 2 (n=75)	Período 3 (n=58)	p valor
Idade				
Mediana (mín-máx)	60 (18-91)	61 (21 – 90)	61,5 (21 – 88)	0,74
Sexo				
Masculino (%)	82 (52,9%)	35 (46,7%)	32 (55,2%)	0,56
Feminino (%)	73 (47,1%)	40 (53,3%)	26 (44,8%)	
Sorologia pré-rituximabe				
Realizada (%)	148 (95,5%)	66 (88%)	54 (93,1%)	0,13
Não realizada (%)	7 (4,5%)	9 (12%)	4 (6,9%)	
Perfil VHB				
Anti-HBc - / Anti-HBs - (%)	107 (69,0%)	51 (68,0%)	34 (58,7%)	0,30
Anti-HBc + / Anti-HBs +/- (%)	21 (13,6%)	7 (9,3%)	10 (17,2%)	
Anti-HBc - / Anti-HBs + (%)	20 (12,9%)	8 (10,7%)	10 (17,2%)	
Desconhecido (%)	7 (4,5%)	9 (12,0%)	4 (6,9%)	

A distribuição por idade e gênero foi semelhante nos três períodos.

Os períodos 1, 2 e 3 representam quantidades diferentes de tempo. Os períodos 1, 2 e 3 abrangem, respectivamente, 38, 15 e 12 meses. A média de

pacientes que fizeram uso de rituximabe por mês é bastante semelhante entre estes períodos, sendo 4,13 pacientes/mês, 5,0 pacientes/mês e 4,83 pacientes/mês, respectivamente, nos períodos 1, 2 e 3.

As taxas de realização de sorologia de hepatite B (rastreamento) nos pacientes submetidos à quimioterapia é 93,0%, considerando-se os 3 períodos juntos. Não houve variação estatisticamente significativa da taxa de rastreamento entre os 3 períodos do estudo. Dentre todos os 288 pacientes do estudo 3, houve 9,32% que realizaram a sorologia para hepatite B após o início do rituximabe. Quando categorizado por período, estas taxas foram de 8,66%, 14,92% e 4,08%, respectivamente, nos períodos 1, 2 e 3 ($p=0,12$).

Considerando apenas os participantes de pesquisa que fizeram a sorologia do VHB antes do início da imunossupressão, a mediana de tempo entre a realização da sorologia e o início da imunossupressão foi de 25 dias (0-1627). Além disto, 80,2% dos pacientes fizeram a sorologia em tempo maior ou igual a 7 dias antes do rituximabe.

As análises referentes à aplicação de estratégias preventivas de reativação do VHB nos pacientes com sorologia anti-HBc positiva e que fizeram uso de rituximabe estão descritas na tabela 3.7.

Tabela 3.7- Indicações de prevenção de reativação do VHB em pacientes HBsAg negativos / anti-HBc positivos submetidos ao rituximabe no estudo 3

CARACTERÍSTICAS	Período 1 (n=21)	Período 2 (n=7)	Período 3 (n=10)	p valor
Pacientes que foram indicados para alguma estratégia de prevenção				
Sim (%)	7 (33,3%)	5 (71,4%)	7 (70%)	0,06
Não (%)	14 (66,7%)	2 (28,6%)	3 (30%)	
Tipo de estratégia de prevenção que foi aplicada				
Sem prevenção (%)	14 (66,7%)	2 (28,6%)	3 (30%)	<0,001
Preemptiva (%)	7 (33,3%)	0 (0%)	1 (10%)	
Profilaxia medicamentosa (%)	0 (0%)	5 (71,4%)	6 (60%)	
Consulta com hepatologista				
Sim (%)	6 (28,6%)	5 (71,4%)	6 (60%)	0,07
Não (%)	15 (71,4%)	2 (28,6%)	4 (40%)	

A taxa de pacientes candidatos a prevenção de reativação do VHB que não foram submetidos a nenhuma estratégia de prevenção foi de 66,7%, 28,3% e 30%, respectivamente, nos períodos 1, 2 e 3 ($p=0,06$). Quando os períodos 2 e 3 são avaliados em conjunto em comparação com o período 1, observamos que as taxas de pacientes que não foram submetidos à prevenção de reativação são de 66,7% vs 29,4%, respectivamente, nos períodos 1 vs 2+3 ($p=0,02$).

No que diz respeito à estratégia de prevenção de reativação do VHB, os períodos 2 e 3 são marcados por uma maior escolha pela estratégia de profilaxia medicamentosa (64,7% vs 0%; $p<0,001$). Todos os pacientes que receberam profilaxia medicamentosa, nesta coorte, fizeram uso de entecavir 0,5mg/dia.

No período 1, a taxa de pacientes encaminhados ao ambulatório de Hepatologia para realização de prevenção da reativação do VHB era de 28,6%. Essa taxa subiu para 71,4% e 60% nos períodos 2 e 3, respectivamente ($p=0,07$). Quando avaliamos os períodos 2 e 3 juntos, a frequência de encaminhamento para o ambulatório de ambulatório de Hepatologia é de 28,6% vs 64,7%, respectivamente, nos períodos 1 vs 2+3 ($p=0,02$).

Foram também realizadas análises para identificar se os pacientes foram encaminhados ao ambulatório de Hepatologia no momento correto para prevenção da reativação do VHB, isto é, antes do início da imunossupressão. Dentre os 17 pacientes encaminhados para avaliação no ambulatório de Hepatologia, apenas 13 (76,4%) fizeram a primeira consulta antes do início do rituximabe. Dentre os pacientes que foram encaminhados a Hepatologia, a mediana de tempo entre a primeira consulta na Hepatologia e o início do rituximabe foi de 35,5 dias (-11 a 249 dias). Trata-se de uma mediana alta quando comparada com a mediana de tempo entre a sorologia do VHB e o início do rituximabe na coorte toda que foi de 25 dias (0-1627).

A tabela 3.8 e 3.9 exibem as análises de aderência às medidas de prevenção adotadas nos pacientes que receberam esta indicação. Na tabela 3.8 a categorização é feita por períodos do estudo. Na tabela 3.9, analisamos em conjunto toda a população do estudo submetida a prevenção de reativação do VHB independente do período do estudo.

Tabela 3.8 Avaliação de aderência nos pacientes que receberam indicação de prevenção de reativação do VHB categorizada por 3 períodos do estudo

CARACTERÍSTICAS	Período 1 (n=7)	Período 2 (n=5)	Período 3 (n=7)	p valor
Aderência				
Sim (%)	5 (71,4%)	3 (60%)	4 (57,1%)	0,84
Não (%)	2 (28,6%)	2 (40%)	3 (42,9%)	

Tabela 3.9 Avaliação de aderência nos pacientes que receberam indicação de prevenção de reativação do VHB considerando-se as variáveis do estudo

CARACTERÍSTICAS	Sem aderência (n=7)	Com aderência (n=12)	p valor
Idade			
Mediana (mín-máx)	69,0 (50-76)	60,0 (44-83)	0,18
Sexo			
Feminino (%)	0 (0%)	5 (41,7%)	
Masculino (%)	7 (100%)	7 (58,3%)	0,04
Estratégia de prevenção			
Preemptiva (%)	3 (42,9%)	5 (41,7%)	
Profilática (%)	4 (57,1%)	7 (58,3%)	0,66
Consulta com Hepatologia			
Sim (%)	5 (71,4%)	11 (91,7%)	
Não (%)	2 (28,6%)	1 (8,3%)	<0,001
Clínica de origem			
Oncologia (%)	4 (57,1%)	9 (75%)	
Hematologia (%)	3 (42,9%)	3 (25%)	0,72

Houve maior aderência entre mulheres, porém não houve influência da idade.

A estratégia de prevenção (preemptiva vs profilática) não influenciou na aderência. Dentre os pacientes que receberam uma indicação de prevenção da reativação do VHB, o acompanhamento no ambulatório de Hepatologia aumentou a aderência (68,8% vs 33,3%, p=0,52). Neste sentido, foi realizada uma análise do subgrupo de pacientes encaminhados ao ambulatório de Hepatologia especializado em prevenção da reativação do VHB (tabela 3.10).

Tabela 3.10 Avaliação comparativa entre o tipo de prevenção da reativação do VHB de acordo com o acompanhamento no ambulatório de Hepatologia

CARACTERÍSTICAS	Sem avaliação na Hepatologia (n=21)	Com avaliação na Hepatologia (n=17)	p valor
Manejo da prevenção da reativação			
Sem prevenção (%)	18 (85,8%)	1 (5,9%)	<0,0001
Preemptiva (%)	3 (14,2%)	5 (29,4%)	
Profilaxia medicamentosa (%)	0 (0%)	11 (64,7%)	

Os pacientes acompanhados para o ambulatório de Hepatologia foram mais submetidos a prevenção da reativação do VHB (94,1% vs 14,2%; p<0,001). A profilaxia medicamentosa foi mais prescrita nos pacientes acompanhados pelo ambulatório de Hepatologia (64,1% vs 0%; p<0,001).

Também foi feita uma análise comparando o ambulatório de origem do onde o paciente fez o tratamento neoplásico (tabela 3.11). Não houve diferença na instituição de prevenção de reativação do VHB entre os ambulatórios de Hematologia e Oncologia e também não houve diferença na escolha de estratégia de prevenção.

Tabela 3.11 Avaliação comparativa entre o tipo de prevenção da reativação do VHB de acordo com o ambulatório de origem do tratamento neoplásico

CARACTERÍSTICAS	Hematologia (n=15)	Oncologia (n=23)	p valor
Manejo da prevenção da reativação			
Sem prevenção (%)	9 (60%)	10 (43,5%)	0,54
Preemptiva (%)	3 (20%)	5 (21,7%)	
Profilaxia medicamentosa (%)	3 (20%)	8 (34,8%)	

4 DISCUSSÃO (estudos 1, 2 e 3)

Nas últimas décadas, novos esquemas imunossupressores para o tratamento de neoplasias e doenças autoimunes foram desenvolvidos. Ao passo que se obteve uma imunossupressão mais eficaz, aumentou-se o risco de reativação do VHB. Dentro do universo de imunossupressores, os medicamentos anti-CD20, (especialmente, o rituximabe) fulguram entre os mais bem-sucedidos para o tratamento de neoplasias como o linfoma. Contudo, são os vilões quando se olha pelo prisma de reativação do VHB.

O mundo inteiro une esforços para superar o problema da reativação do VHB durante a imunossupressão. São necessárias novas estratégias que aumentem o rastreamento e o diagnóstico, promovam acesso à prevenção e reduzam os custos.

A ideia para o estudo 2 foi a pioneira dentre os 3 estudos desta Tese. Ela surgiu das observações de autores que notavam uma ocorrência de reativação do VHB muito menor nos pacientes com títulos de anti-HBs ≥ 100 mUI/mL antes da imunossupressão (PEI *et al.*, 2012; SETO *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2016). Alguns autores hipotetizaram que este fenômeno seja decorrente da inibição contínua do cccDNA por altos títulos de anti-HBs. Todavia, pouco se conhecia sobre a dinâmica dos títulos de anti-HBs durante a imunossupressão com rituximabe.

Os resultados do estudo 2 apontam que a imunossupressão com rituximabe promove queda dos títulos de anti-HBs (162 mUI/mL vs 83mUI/mL; $p=0,04$). Todavia, esta redução afeta de forma desigual os pacientes, conforme o título de anticorpos antes da imunossupressão.

A partir do ponto de corte de 100 mUI/mL para o título de anti-HBs antes da imunossupressão, foi possível categorizar os pacientes em 2 grupos. No subgrupo de pacientes com anti-HBs ≥ 100 mUI/mL antes da imunossupressão, apenas 2 (14,2%) apresentaram queda do anti-HBs abaixo de 100 mUI/mL após a imunossupressão e não houve soroconversão negativa. Em contrapartida, dentre os pacientes com anti-HBs < 100 mUI/mL antes da imunossupressão, houve 2 casos (18,1%) de soroconversão negativa.

Estes dados apontam o mecanismo pelo qual se desenvolve a ausência de reativação viral evidenciada pela literatura nos pacientes com anti-HBs ≥ 100 mUI/mL antes da imunossupressão (PEI *et al.*, 2012; SETO *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2016). Para que aconteça a reativação do VHB com manifestações clínicas graves em

pacientes com infecção resolvida, é necessária uma sequência de eventos já bem definida na literatura: surgimento do HBV-DNA, surgimento do HbsAg, aumento de aminotransferases e disfunção hepática. O estudo da cinética do anti-HBs durante a imunossupressão, reforça a hipótese de que é, provavelmente, a manutenção de altos títulos deste anticorpo durante a imunossupressão que neutraliza o primeiro evento da cascata de reativação: a transcrição do HBV-DNA a partir do cccDNA. Com isto, a cascata de reativação do VHB durante a imunossupressão é bloqueada em sua fase inicial.

O estudo 2 também evidenciou que a taxa de queda do anti-HBs não tem correlação com a quantidade de doses de rituximabe ou com o tempo de imunossupressão. Desta forma, é possível hipotetizar que existam mecanismos imunológicos individuais que permitam maior ou menor queda dos títulos de anti-HBs durante a imunossupressão severa com medicamentos anti-CD20.

Como estes mecanismos imunológicos permanecem desconhecidos na literatura médica, é plausível propor que os altos títulos de anti-HBs (≥ 100 mUI/mL) antes da imunossupressão sejam uma forma indireta de identificar os pacientes com sistema imunológico desfavorável à reativação viral. E com isto, propomos que é possível otimizar o uso de profilaxia medicamentosa para prevenção da reativação do VHB direcionando-a para grupos de maior risco (anti-HBs < 100 mUI/mL antes da imunossupressão). Isto reduzirá custos, evitará polifarmácia durante a imunossupressão e permitirá um melhor direcionamento das estratégias de melhoria de aderência para aqueles que realmente precisam de prevenção da reativação.

Embora com os dados do estudo 2 estejamos confortáveis em reafirmar a associação entre anti-HBs ≥ 100 mUI/mL antes da imunossupressão e menor risco de reativação, o contrário ainda nos parece um terreno de incertezas. Um dado inédito de nossa população, foi que nenhum paciente nos subgrupos de anti-HBs antes da imunossupressão ≥ 30 mUI/mL e ≥ 50 mUI/mL apresentou soroconversão negativa. Isto abre um precedente na literatura para investigar se realmente o *cut-off* de 100 mUI/mL é o mais adequado para identificar os pacientes sob menor risco de soroconversão negativa, e, conseqüentemente, de reativação do VHB. O grupo de pacientes com anti-HBs < 100 mUI/mL ainda nos parece composto por um perfil heterogêneo de subgrupos que merecem ser melhor estudados. A análise da curva ROC sugere que um *cut-off* de 29,2 mUI/mL tem sensibilidade de 78% e especificidade de 50% para predizer soroconversão negativa. Baseando-se em nossa

população, ao reduzir o *cut-off* de risco de 100 mUI/mL para 30 mUI/mL aumentamos em 50% a população considerada de menor risco.

É importante destacar que nosso estudo apresenta limitações, sendo a principal uma baixa taxa de soroconversão negativa (8%) na coorte. Ao comparar nossos dados com Pei *et al.*, observamos que apresentamos menor ocorrência da soroconversão negativa (8% vs 27%), embora nossa coorte tenha pacientes com perfil semelhante no que se refere à doença de base e idade.

O número de doses de rituximabe e o tempo de exposição à imunossupressão de nossa população amostral é também semelhante aos poucos estudos da literatura nesta área (PEI *et al.*, 2012; SETO *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2016).

A mediana dos títulos de anti-HBs antes da imunossupressão foi maior nos pacientes com anti-HBs obtido por vacinação do que naqueles por contato prévio. A ausência de significância estatística desta comparação de medianas pode se relacionar com o pequeno número de pacientes vacinados (n=5; 20%). Entretanto, pacientes com contato prévio apresentaram menor mediana da taxa de queda do anti-HBs durante a imunossupressão (0,05% vs 73,68%, p=0,01). Este fato corrobora nossa hipótese de que há fatores imunológicos individuais, ainda desconhecidos, que são determinantes para permitir a perda do anti-HBs. É possível que exista variabilidade no comportamento da imunidade contra hepatite B diante da imunossupressão no que diz respeito à sua forma de aquisição. Todavia, mais estudos direcionados para o entendimento deste fenômeno são necessários.

O estudo 2 traz originalidade à literatura por avaliar a dinâmica dos títulos de anti-HBs durante imunossupressão com rituximabe em uma população ocidental. Destaca-se que embora tenha apenas 25 pacientes, trata-se de um número expressivo em nosso país, especialmente na região Sudeste, onde a endemicidade da hepatite B é baixa.

Acreditamos que compreender a dinâmica dos títulos de anti-HBs durante a imunossupressão é fundamental para customizar as estratégias de prevenção da reativação contra hepatite B durante a imunossupressão. Atualmente, os títulos de anti-HBs antes da imunossupressão ainda não são levados em consideração nos *guidelines* para a decisão de quando usar profilaxia medicamentosa. No futuro, baseando-se nos dados de nossa pesquisa e de outras que validem nossos achados, é possível propor um uso mais racional de medicamentos para profilaxia medicamentosa da reativação do VHB durante a imunossupressão. É possível que pacientes com títulos de anti-HBs maiores que 100mUI/mL possam ser submetidos a

uma estratégia de prevenção preemptiva (quando os títulos de anti-HBs, HBV-DNA e HBsAg são monitorados a cada 2 a 3 meses) ou apenas observação com exames mais simples, como as aminotransferases. Isto pode economizar custos e permitir maior democratização da prevenção da reativação do VHB no Brasil e no mundo.

É muito importante chamar atenção para o fato de que embora a estratégia de profilaxia medicamentosa esteja consagrada na literatura mundial, ela precisa de um olhar crítico, principalmente no contexto de países com recursos de saúde limitados. Existem poucos dados nacionais sobre o custo das estratégias de prevenção de reativação do VHB durante imunossupressão e seu impacto no sistema de saúde. Recentemente, Tsou *et al.* publicaram um estudo sobre o custo da profilaxia medicamentosa da reativação do VHB em pacientes com linfoma submetidos a rituximabe em Taiwan (TSOU *et al.*, 2020). O custo estimado do diagnóstico e tratamento de pacientes com infecção resolvida (anti-HBc IgG positivo, HBsAg negativo e HBV-DNA negativo) foi de US\$1.922,00 a US\$7.864,00 por paciente. Neste estudo, foi feita uma estimativa de custo da taxa de aumento de custo-efetividade para prevenção de um óbito (ou descompensação hepática secundária) pela reativação do VHB. Este valor foi estimado em US\$98.745,00 a US\$155.355,00 dependendo do tempo utilizado para profilaxia após o término da última dose do rituximabe (6 vs 12 meses). Todavia, o autor destaca que se a profilaxia fosse aplicada apenas aos pacientes anti-HBc positivo / anti-HBs negativo, este custo poderia cair 30 a 40%.

Em termos globais, a prevenção da reativação do VHB é um estratégia onerosa devido, dentre outros fatores, ao alto custo das medicações envolvidas. Ela também demanda o acompanhamento por equipe especializada com expertise em avaliar efeitos adversos das medicações. A polifarmácia em pacientes oncológicos interfere negativamente na aderência ao tratamento neoplásico. Ademais, o tempo de profilaxia medicamentosa antiviral é demasiadamente longo, uma vez que se inicia antes (ou junto) da quimioterapia imunossupressora e pode se prolongar por 1 a 2 anos após a última dose do rituximabe.

Avaliando aspectos nacionais, embora a profilaxia medicamentosa seja fornecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, é exigido um grande número de documentos para a primeira dispensação do fármaco que, em geral, demanda equipe especializada para preenchê-los. Além disso, como a entrega do medicamento é mensal, o paciente é obrigado a comparecer todo mês ao centro de dispensação público de medicamentos de alto custo e, também, a cada 3 meses a consulta médica

para preenchimento de documentação. Destaca-se que tudo isto acontece no cenário do tratamento oncológico em que os pacientes já estão amplamente sobrecarregados com consultas, exames e outros procedimentos relacionados à assistência à doença de base.

Não dispomos de estudos nacionais para avaliar o custo global da profilaxia medicamentosa da reativação do VHB (custo do medicamento + consultas médicas + deslocamento do paciente mensalmente ao centro de dispensação), porém, certamente, a estratégia de profilaxia farmacológica é bastante onerosa para o Estado e para o paciente. Urge que possamos identificar populações mais específicas que necessitem da profilaxia medicamentosa e, com isso, reduzir o espectro de suas indicações. A diminuição do número de candidatos a profilaxia medicamentosa, certamente, implicará em menores custos e otimizará os recursos da saúde.

A ideia para o estudo 1 veio a partir de recomendações de entidades médicas internacionais e nacionais, como a Associação Europeia para Estudos do Fígado, o Colégio Americano de Reumatologia e a Sociedade Brasileira de Reumatologia, que indicam a vacinação contra hepatite B em pacientes que serão submetidos a tratamentos imunossupressores e que tenham sorologia compatível com HBsAg negativo / Anti-HBc negativo / Anti-HBs negativo (SINGH *et al.*, 2012; BRENOL *et al.*, 2013; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017). Todavia, o desempenho da vacina em pacientes oncológicos que serão submetidos a quimioterapia altamente imunossupressora com rituximabe é desconhecido na literatura. Estudos feitos em cenários clínicos semelhantes evidenciam que as respostas vacinais em pacientes imunossuprimidos são menores do que aquelas observadas na população saudável (OREN *et al.*, 2008; BINGHAM *et al.*, 2010; ST CLAIR, 2010; VAN ASSEN *et al.*, 2010; CRNKIC KAPETANOVIC *et al.*, 2013; INTONGKAM *et al.*, 2018).

Em nosso estudo, nenhum paciente apresentou resposta à vacina (anti-HBs \geq 10 mUI/mL). É muito importante destacar que a população do estudo 1 apresenta características desfavoráveis à imunização, a citar, idade avançada, doença neoplásica em atividade e uso de quimioterapia altamente imunossupressora (rituximabe) associada a outros imunossupressores, como vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e corticoides.

Apesar disso, acreditamos que em nosso estudo, o maior fator limitante ao

desenvolvimento de soroconversão anti-HBs foi o tempo curto entre início da vacinação e a primeira dose da imunossupressão. Houve 88,9% dos pacientes que receberam a vacina até 3 dias antes do início da imunossupressão. Além disso, 72,2% dos pacientes receberam a imunossupressão no mesmo dia da primeira dose do rituximabe. Trata-se de uma falha da metodologia empregada para encontrar e incluir os pacientes na pesquisa, uma vez que, em nossa coorte a mediana de tempo entre a abertura do prontuário dos pacientes no INCA (admissão no instituto) e o início do tratamento (primeira dose do rituximabe) foi 38,5 dias (6 – 5864). A mediana de tempo entre a realização da sorologia do VHB e o início do tratamento (primeira dose do rituximabe) foi 14,5 dias (0 – 2104).

Desta forma, é possível que estudos com outras metodologias permitam identificar os pacientes mais próximos da fase do diagnóstico oncológico e mais distantes do início do tratamento e, com isso, possam encontrar desfechos diferentes dos nossos. Na pesquisa de Intongkam *et al.* que apresenta similaridade com o estudo 1, a taxa de sucesso da imunização em pacientes imunossuprimidos com rituximabe por doenças reumatológicas foi de 25% (INTONGKAM *et al.*, 2018).

É fundamental também destacar que nossa coorte foi pequena. A ideia inicial deste estudo era incluir mais pacientes, mas considerando os desfechos encontrados nos primeiros pacientes, nossa equipe chegou a conclusão que com o desenho de pesquisa atual, não seria razoável prosseguir com a inclusão de novos pacientes.

Não acreditamos que nosso estudo seja suficiente para modificar os *guidelines* internacionais que recomendam vacinação antes da imunossupressão, especialmente no contexto do rituximabe. Apenas acreditamos que nosso estudo estimula o desenvolvimento de novas pesquisas com metodologias diferentes. Além da aplicação da vacina mais precoce, é possível que estudos futuros utilizem também outros esquemas vacinais, incluindo doses dobradas da vacina em esquemas acelerados. Este tipo de dose mais alta é comum em pesquisas com pacientes com imunidade comprometida como aqueles com doença renal crônica e HIV. As doses aceleradas são utilizadas em situações em que há pouco tempo disponível para a vacinação, como viajantes, e se adapta bem aos candidatos a imunossupressão.

O desenho do estudo 1 não foi feito com objetivo de analisar efeitos adversos da vacina na coorte. Todavia, os pacientes eram instruídos a entrar em contato com a equipe de pesquisadores caso apresentassem efeitos adversos. Todos tinham o contato telefônico de pesquisadores envolvidos. Não houve relato de efeitos adversos

em nossa população. Os óbitos que aconteceram nos participantes de pesquisa foram atribuídos à doença oncológica de base.

O estudo 3 nasceu a partir de um problema mundial que é a baixa prescrição da prevenção da reativação do VHB no cenário da imunossupressão. Quando olhamos para a realidade brasileira, nos deparamos com um problema adicional que é a escassez de informações científicas nacionais sobre este assunto dentro do sistema de saúde brasileiro. Desta forma, o estudo 3 teve origem na necessidade de conhecermos melhor o cenário da prevenção da reativação do VHB em pacientes imunossuprimidos em nosso país.

A taxa de solicitação de sorologia para o VHB no estudo 3 foi de 93% considerando-se toda população dos 3 períodos do estudo. Trata-se de valor próximo do dobro descrito em muitos trabalhos da literatura internacional (WI *et al.*, 2015; KWAK; STEIN; LIM, 2018). Certamente, este resultado altamente satisfatório de rastreamento no INCA associa-se a ferramenta virtual disponível na sua intranet que inclui a sorologia para VHB no pacote de exames feitos em pacientes recém-admitidos nos Serviços de Oncologia e Hematologia. Trata-se de uma estratégia muito bem-sucedida e que deve ser propagada para servir de exemplo a outras unidades de saúde no país.

No estudo 3, a prevalência de pacientes com perfil anti-HBc positivo / HBsAg negativo (contato prévio) foi de 13,2%. Esta frequência parece ser discretamente maior do que aquela descrita na população brasileira saudável natural da região Sudeste (7,9%) (BRASIL *et al.*, 2011). Contudo, está de acordo com Pessoni *et al.* que evidenciou, recentemente, uma prevalência de 12,73% de pacientes anti-HBc positivo / HBsAg negativo em uma coorte de pacientes com linfoma na cidade de Goiânia (PESSONI *et al.*, 2019). Vale destacar que nossa coorte incluiu um número expressivamente maior de pacientes do que o grupo goiano. A ocorrência de anti-HBs isolado (vacina) na coorte de Goiânia foi de 8,69%, ao passo que, nossa coorte evidenciou uma prevalência de 13,2%.

Ainda sobre nossos dados de rastreamento da sorologia do VHB antes da imunossupressão, é importante destacar que em nossa população, 9,32% dos pacientes realizaram a sorologia após o início da quimioterapia com rituximabe. Este dado chama atenção, pois é oriundo de um centro de terciário onde se espera que o rastreamento seja feito antes do início da imunossupressão. É fundamental que a sorologia do VHB seja feita com maior tempo possível antes do início da quimioterapia

para que os profissionais de saúde possam ter tempo para promover adequadas medidas de prevenção da reativação.

Seguindo ainda na temática do rastreamento sorológico do VHB, no estudo 3, a mediana de tempo entre a realização da sorologia e o início do rituximabe foi de 25 dias. Na coorte de pacientes oncológicos da Clínica Mayo (Rochester, EUA) publicada por Wi *et al.*, a mediana de tempo entre a realização da sorologia do VHB e o início da quimioterapia foi de 6 meses (Wi *et al.* 2015). Estas informações são importantes para orientar prazos durante a criação de fluxos para a prevenção da reativação do VHB. É muito importante destacar que o trabalho de prevenção do VHB seja feito de forma mais célere possível, uma vez que não deve em nenhuma hipótese atrasar o início do tratamento oncológico. Para promover a adequada profilaxia medicamentosa da reativação do VHB, destacamos que é necessário, após a realização da sorologia, identificar seu resultado, convocar o paciente para consulta de aconselhamento, preparar documentação para dispensação de antivirais profiláticos no centro estadual de fármacos de alto custo e aguardar o prazo da liberação da medicação pelo órgão farmacêutico competente. Nosso grupo acredita que a futura criação de ferramentas virtuais poderão tornar este processo mais rápido e eficiente.

O estudo 3 evidenciou que as estratégias de educação e conscientização médicas tem bom desempenho para aumentar a taxa de pacientes submetidos a prevenção da reativação do VHB. Todavia, nos surpreendeu o fato de a estratégia de busca ativa de pacientes (período 3) não ter melhorado o desempenho da estratégia de educação e conscientização médicas (período 2). Nós associamos este resultado à possível falha metodológica empregada na a busca ativa dos pacientes. Cabe ressaltar que o número pequeno de pacientes de ambas as coortes pode limitar a interpretação destes dados.

Quando analisamos em conjunto os períodos 2 e 3 vs o período 1, observamos que houve redução dos pacientes que deixaram de receber indicação da prevenção da reativação do VHB (66,7% vs 29,4%; $p=0,02$). Todavia, nossa equipe de pesquisa ainda considera que é necessário melhorar esta taxa em nosso centro. Acreditamos que o caminho é perseverar em mais estratégias de educação médica e também criar ferramentas automatizadas pela intranet do Hospital que possam reduzir a dependência do trabalho humano para identificação dos pacientes candidatos a prevenção

Embora esta discussão esteja ressaltando aspectos do manejo interno da dinâmica do INCA, ressaltamos que estes dados devem ser usados como espelho por outras instituições para desenvolvimento de seus projetos internos de controle da reativação do VHB. Além disso, é possível exportar estes dados para estabelecer políticas públicas nacionais nesta área.

O estudo 3 também evidencia que a partir das estratégias de educação médica, passou a haver maior encaminhamento de pacientes ao ambulatório de Hepatologia (28,6% no período 1 vs 64,7% nos períodos 2 + 3; $p=0,02$). Os pacientes encaminhados ao ambulatório de Hepatologia apresentaram maior taxa de aplicação de estratégia de prevenção de reativação (94,1% vs 14,2%; $p<0,001$), embora a aderência não tenha sido maior neste subgrupo. Isto reforça o papel do médico hepatologista em um hospital oncológico. Este dado é consonante com as políticas de grandes hospitais oncológicos internacionais de formar equipes próprias de Hepatologia para, dentre outras tarefas, melhorar o desempenho da prevenção da reativação do VHB em pacientes imunossuprimidos.

Infelizmente, em nossa coorte, 25% dos pacientes encaminhados para avaliação especializada na Hepatologia chegaram ao ambulatório para primeira consulta após o início da imunossupressão com rituximabe.

Houve a partir do período 2 do estudo 3 uma nítida preferência pela estratégia de profilaxia medicamentosa sobre a preemptiva. Em dezembro de 2016, foi publicado um novo “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite B e Co-infecções” do Ministério da Saúde (BRASIL *et al.*, 2017). Este *guideline*, incluiu a possibilidade de distribuição gratuita pelo SUS de antivirais contra hepatite B com intuito de promover prevenção de reativação do VHB no contexto de imunossupressão severa. O medicamento de escolha para profilaxia medicamentosa incluído pelo *guideline* foi o entecavir. O lançamento do Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas em dezembro de 2016 justifica, em parte, a mudança de conduta na escolha da estratégia de prevenção observada nos períodos 2 e 3 e, também, a escolha preferencial pelo antiviral entecavir.

Este estudo não avaliou o desfecho reativação viral nesta coorte. Todavia, é possível fazer algumas análises sobre a possibilidade de reativação, utilizando-se dados da literatura. Inicialmente, é importante destacar que após a implementação das estratégias de conscientização e busca ativa dos períodos 2 e 3, a taxa de aplicação de prevenção da reativação do VHB subiu de 33,3% (período 1) para 70,6%

(período 2 + 3). Em números absolutos, nos períodos 2 e 3, 12 em 17 pacientes receberam estratégia de prevenção. Mas se projetássemos as estatísticas do período 1 no período 2 + 3, apenas 5,6 pacientes teriam recebido a prevenção. Desta forma, podemos concluir que houve um acréscimo de 6,3 pacientes que receberam profilaxia devido às medidas implementadas. Considerando-se dados de reativação de Seto *et al.* que apresentam taxa cumulativa em 2 anos de 41,5%, podemos estimar que, na prática, as medidas instituídas no período 2 e 3 no INCA evitaram a reativação do VHB em 2,6 pacientes (SETO *et al.*, 2014).

Por fim, o estudo 3 avaliou também a aderência dos pacientes submetidos a prevenção de reativação do VHB. Desconhecemos outros estudos que tenham avaliado aderência a prevenção da reativação do VHB em nosso país. Estes dados apontam que além dos desafios de encontrar os pacientes e instituir a prevenção da reativação do VHB ainda há um longo trabalho para manter a aderência. Em nosso estudo, a aderência não foi influenciada pela idade do paciente ou pelas medidas de educação médica ou busca ativa de pacientes. Contudo, a presença de um médico hepatologista junto à equipe de oncologia e hematologia foi capaz de aumentar a aderência à prevenção da reativação do VHB.

É interessante notar que a aderência é ruim independente da estratégia de prevenção adotada. Aumentar a aderência aos esquemas de prevenção é um grande desafio.

5 CONCLUSÃO

Em pacientes com anti-HBs positivo antes da quimioterapia, observa-se queda dos títulos de anti-HBs após o uso de quimioterapia contendo rituximabe. Pacientes com títulos de anti-HBs $\geq 100\text{mUI/mL}$ antes do uso de rituximabe apresentam baixo risco de desenvolver anti-HBs $< 100\text{mUI/mL}$ após a imunossupressão e parecem ter menor risco de soroconversão negativa do anti-HBs.

A estratégia de vacinação de pacientes oncológicos com anti-HBs negativo candidatos a quimioterapia contendo rituximabe não demonstrou bom desempenho com a metodologia aplicada neste estudo.

A coorte estudada apresenta taxas de realização de sorologia de hepatite B antes do uso de quimioterapia contendo rituximabe maior do que a maioria dos estudos na literatura médica. Estratégias de conscientização e educação médicas parecem aumentar a instituição de prevenção da reativação da hepatite B durante imunossupressão. A presença de médico Hepatologista em Hospital oncológico aumentou a aderência à prevenção da reativação da hepatite B durante imunossupressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANASTÁCIO, J. *et al.* Prevalência do vírus da hepatite B em indivíduos da região centro-ocidental do Paraná, Brasil. **SaBios: Rev Saúde e Biol**, v. 3, n. 2, p. 10-15, 2008.

AQUINO, J. A. *et al.* [Seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections among individuals in the State of Para]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 4, p. 334-7, 2008.

BENGSCHE, B.; CHANG, K. M. Evolution in Our Understanding of Hepatitis B Virus Virology and Immunology. **Clin Liver Dis**, v. 20, n. 4, p. 629-44, 2016.

BERTOLINI, D. A. *et al.* Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil. **Infect Genet Evol**, v. 12, n. 6, p. 1295-304, 2012.

BINGHAM, C. O., 3RD *et al.* Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximabe: results from a controlled clinical trial. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 1, p. 64-74, 2010.

BOZZA, C. *et al.* Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 98, p. 137-46, 2016.

BRASIL *et al.* **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Ano I - nº 01:** 64 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/93/boletim_hepatites_2010.pdf?file=1&type=node&id=93&force=1>. Acesso em: 14 mar. 2020.

BRASIL *et al.* **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Ano II - nº 01. :** 76 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_hepatites_2011.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2020.

BRASIL *et al.* **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfeções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.** – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>>. Acesso em: 08 jun. 2020.

BRENOL, C. V. *et al.* 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, v. 53, n. 1, p. 4-23, 2013.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Vaccines & Immunizations. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#hepb>. Acesso em: 02 abr. 2020.

CHANG, J. J.; LEWIN, S. R. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. **Immunol Cell Biol**, v. 85, n. 1, p. 16-23, 2007.

CHO, Y. *et al.* High titers of anti-HBs prevent rituximabe-related viral reactivation in resolved hepatitis B patient with non-Hodgkin's lymphoma. **J Med Virol**, v. 88, n. 6, p. 1010-7, 2016.

Choi Y. B., *et al.* Changes in hepatitis B antibody status after chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 66, n. 12, p. e27904, 2019.

COATES T. *et al.* Hepatitis B Vaccine: Assessment of the Seroprotective Efficacy of Two Recombinant DNA Vaccines. **Clin Ther**, v. 23, n. 3, p. 392-403, 2001.

CRNKIC KAPETANOVIC, M. *et al.* rituximabe and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 5, p. R171, 2013.

EL-SHABRAWI, M. H.; KAMAL, N. M. Burden of pediatric hepatitis C. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 44, p. 7880-8, 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS, E. E. E.; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 67, n. 2, p. 370-98, 2017.

FATTOVICH, G. *et al.* Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. **Hepatology**, v. 6, n. 2, p. 167-72, 1986.

FRIEDMAN, M. A.; WINTHROP, K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, v. 28, n. 3, p. 330-6, 2016.

HÖCKER, B *et al.* Vaccination titres pre- and post-transplant in paediatric renal transplant recipients and the impact of immunosuppressive therapy. **Pediatr Nephrol**, v. 33, p. 897-901, 2018.

HWANG, J. P.; LOK, A. S. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 4, p. 209-19, 2014.

HWANG, J.P. *et al.* Cost-effectiveness Analysis of Hepatitis B Virus Screening and Management in Patients With Hematologic or Solid Malignancies Anticipating Immunosuppressive Cancer Therapy. **JCO Clin Cancer Inform**, v. 3, p. 1-12, 2019.

INCA, Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2020

INTONGKAM, S. *et al.* Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics Therapy. **J Clin Rheumatol**, 2018.

KANG, J. *et al.* High Prevalence of Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections in Korean Patients With Hematopoietic Malignancies. **Ann Hematol**, v. 90, n. 2, p.159-64, 2011.

KIM, H.Y.; KIM W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: Updates in 2013. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 40, p. 14581-8, 2014.

KONIJET, GG *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Screening for Hepatitis B Virus Infection in Patients with Solid Tumors before Initiating Chemotherapy. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 18, n. 7, p. 1600-8 e4, 2020.

KRAMVIS, A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. **Rev Med Virol**, v. 26, n. 4, p. 285-303, 2016.

KWAK, Y. E.; STEIN, S. M.; LIM, J. K. Practice Patterns in Hepatitis B Virus Screening Before Cancer Chemotherapy in a Major US Hospital Network. **Dig Dis Sci**, v.63, p.61-71, 2018.

LARAS, A. *et al.* Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients. **Hepatology**, v. 44, n. 3, p. 694-702, 2006.

LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. **J Viral Hepat**, v. 11, n. 2, p. 97-107, 2004.

LAW, M. F. *et al.* Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. **World J Gastroenterol**, v. 22, n.28, p. 6484-6500, 2016.

LEROUX-ROELS G. *et al.* A Comparison of Two Commercial Recombinant Vaccines for Hepatitis B in Adolescents. **Vaccine**, v. 19, n.7-8, p.937-42, 2000.

LIM, L. L. *et al.* Prophylactic lamivudine prevents hepatitis B reactivation in chemotherapy patients. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 11 P. 1939-44, 2002.

LOINAZ, C *et al.* Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. **Hepatogastroenterology**, V. 44, n. 13, p, 235-8, 1997.

LOK, A. S.; HEATHCOTE, E. J.; HOOFNAGLE, J. H. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. **Gastroenterology**, v. 120, n. 7, p. 1828-53, 2001.

LOOMBA, R.; LIANG, T. J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. **Gastroenterology**, v. 152, n. 6, p.1297-309, 2017.

MARTINOT-PEIGNOUX, M. *et al.* Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. **J Hepatol**, v. 36, n. 4, p. 543-6, 2002.

MARTYAK, L. A.; TAQAVI, E.; SAAB, S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. **Liver Int**, v. 28, n. 1, p. 28-38, 2008.

MATTOS, A. A.; DANTAS-CORRÊA, E. B. **Tratado de Hepatologia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2010. 1024 p. ISBN 978-7771-055-1.

MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B virus infection. **Med Clin North Am**, v. 98, n. 1, p. 39-54, 2014.

MCMAHON, B. J. *et al.* Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. **Ann Intern Med**, v. 135, n. 9, p. 759-68, 2001.

MENEGOL, D.; SPILKI, F. R. Seroprevalence of Hepatitis B and C markers at the population level in the municipality of Caxias do Sul, southern Brazil. **Braz J Microbiol**, v. 44, n. 4, p. 1237-40, 2013.

NOWAK, M. A. *et al.* Viral dynamics in hepatitis B virus infection. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 9, p. 4398-402, 1996.

OREN, S. *et al.* Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximabe on the humoral response. **Ann Rheum Dis**, v. 67, n. 7, p. 937-41, 2008.

PATTULLO, V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. **Clin Mol Hepatol**, v. 22, n. 2, p. 219-37, 2016.

PEI, S. N. *et al.* Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximabe therapy. **Ann Hematol**, v. 91, n. 7, p. 1007-12, 2012.

PERRILLO, R. P.; GISH, R.; FALCK-YTTER, Y. T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. **Gastroenterology**, v. 148, n. 1, p. 221-244 e3, 2015.

PERRILO, R.; NAIR, S. Hepatitis B and D. In: SLEISENGER, M. H.; FORDTRAN, J. S. (Ed.). **Gastrointestinal and Liver Disease**. 8. Canadá: Saunders Elsevier, 2006. p.1649-53.

PESSONI, G. C. *et al.* Hepatitis B virus infection among oncohematologic disease patients in Central Brazil: prevalence, risk factors and immunization. **Hematol Transfus Cell Ther**, 2019.

PINTO, F. P. *et al.* Prevalence of hepatitis B and C markers in a population of an urban university in Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study. **Ann Hepatol**, v. 14, n. 6, p. 815-25, 2015.

REDDY, K. R. *et al.* American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. **Gastroenterology**, v. 148, n. 1, p. 215-9; quiz e16-7, 2015.

RUSTGI, V. K.; SCHLEUPNER, C. J.; KRAUSE, D. S. Comparative study of the immunogenicity and safety of Engerix-B administered at 0, 1, 2 and 12 months and Recombivax HB administered at 0, 1, and 6 months in healthy adults. **Vaccine**, v. 13, n. 17, p. 1665-8, 1995.

SCHILSKY, M. L. Hepatitis B "360". **Transplant Proc**, v. 45, n. 3, p. 982-5, 2013.

SEETHARAM, A.; PERRILLO, R.; GISH, R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. **Curr Hepatol Rep**, v. 13, p. 235-44, 2014.

SETO, W. K. *et al.* Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 33, p. 3736-43, 2014.

SINGH, J. A. *et al.* 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 64, n. 5, p. 625-39, 2012.

SHIN, H. J. *et al.* Serological Changes against Hepatitis B Surface Antigen in Children and Adolescents Receiving Chemotherapy for Acute Leukemia. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v. 11, n. 1, p. e2019052, 2019.

SOUTO, F. J. D. *et al.* Prevalência da hepatite B em área rural de município hiperendêmico na Amazônia Mato-grossense: situação epidemiológica. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 13, n. 2, p. 93-102, 2004.

ST CLAIR, E. W. Good and bad memories following rituximab therapy. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 1, p. 1-5, 2010.

TAN, A.; KOH, S.; BERTOLETTI, A. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 5, n. 8, p. a021428, 2015.

TERRAULT, N. *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. **Clin Liver Dis (Hoboken)**, v. 12, n. 1, p. 33-4, 2018.

TIOLLAIS, P.; POURCEL, C.; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. **Nature**, v. 317, n. 6037, p. 489-95, 1985.

TSOU, H. H. *et al.* Cost-effectiveness of Preventing Hepatitis B virus Reactivation in Patients With Lymphoma and Resolved HBV Infection. **J Formos Med Assoc**, v. 119, n. 1 Pt 2, p. 335-344, 2020.

VALOUR, F. *et al.* Vaccination in adult liver transplantation candidates and recipients. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 44, n. 2, p. 126-34, 2020.

VAN ASSEN, S. *et al.* Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximabe. **Arthritis Rheum**, v. 62, n. 1, p. 75-81, 2010.

VIERLING, J. M. The immunology of hepatitis B. **Clin Liver Dis**, v. 11, n. 4, p. 727-59, vii-viii, 2007.

Wi, C.I. *et al.* Low level of hepatitis B virus screening among patients receiving chemotherapy. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.13, p. 970-5, 2015.

YEO, W. *et al.* Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximabe. **J Clin Oncol**, v. 27, n. 4, p. 605-11, 2009.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação**. São Paulo: Atheneu, 2011. 1288 p.

ZOULIM, F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. **J Hepatol**, v. 42, n. 3, p. 302-8, 2005.

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Avaliação dos títulos de anti-HBs em pacientes submetidos a quimioterapia altamente imunossupressora com anticorpos monoclonais anti-CD20 e do desempenho da vacina contra hepatite B nesta população.

Você está sendo convidado(a) a participar deste projeto de pesquisa porque está em atendimento nesta instituição com diagnóstico de um tipo de câncer que deverá ser tratado com quimioterapia que inclua o medicamento do tipo anticorpo monoclonal anti-CD20. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar deste estudo depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe do estudo sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso exista alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Você não precisa assinar este termo agora. Se você preferir, pode levar o termo para casa e conversar sobre a sua participação na pesquisa com familiares e/ou amigos antes de tomar uma decisão.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso deseje participar.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Este estudo tem dois objetivos:

- Nas pessoas que nunca apresentaram contato com o vírus da hepatite B, este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento da vacina contra hepatite B antes ou durante o uso de quimioterapia com o medicamento do tipo anticorpo monoclonal anti-CD20.

- Nas pessoas que já tiveram contato com o vírus da hepatite B e ficaram curadas ou naquelas que foram previamente vacinadas com sucesso, este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento dos anticorpos contra o vírus da hepatite B durante o uso de quimioterapia com medicamento do tipo anticorpo monoclonal anti-CD20.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Sabe-se que algumas quimioterapias diminuem a imunidade natural dos seres humanos. Com isto, é possível que a quimioterapia afete o desempenho de vacinas em promover proteção contra doenças, como a hepatite B.

Também é possível que pessoas que já tem imunidade contra o vírus da hepatite B deixem de ter anticorpos ou passem a ter em menor quantidade durante o tratamento com quimioterapia.

Tudo isto é importante, pois estar protegido contra hepatite B, principalmente durante o tratamento com quimioterapia é muito importante.

Se você concordar em participar deste projeto de pesquisa, os pesquisadores farão no seu sangue inicialmente a pesquisa de infecção pelo vírus da hepatite B (atual ou passada) através de exames de sangue.

Caso seus exames sugiram infecção no passado e atualmente curada, você prosseguirá na pesquisa. Caso os exames sugiram que você nunca tenha tido contato com o vírus, você também poderá prosseguir na pesquisa.

Caso os exames apresentem indícios de infecção atual pelo vírus da hepatite B, você não poderá prosseguir nesta pesquisa e será encaminhada para tratamento no ambulatório de Hepatologia do HC1-INCA.

Aqueles que puderem participar da pesquisa serão divididos em dois grupos.

Um grupo será composto de pessoas que tem indícios pelos exames de sangue de que tiveram contato com o vírus da hepatite B no passado e ficaram curadas ou então fizeram uso da vacina contra hepatite B com sucesso. Este grupo realizará exames a cada 3 meses após o início da quimioterapia durante um período de 1 ano para que se possa avaliar a imunidade contra hepatite B e sua relação com a quimioterapia. Após os exames de sangue, serão feitas pelo menos 4 consultas no ambulatório de Hepatologia para que os resultados sejam avaliados no contexto de cada paciente.

O outro grupo será composto das pessoas que não tem nenhum sinal de contato com o vírus da hepatite (através de infecção ou vacina). Caso você se encontre neste grupo, a programação será aplicar 3 doses da vacina contra hepatite B em um período de 6 meses e fazer ao longo de 1 ano quatro exames de sangue para medir os anticorpos contra a hepatite B. Ao final deste ano de acompanhamento, será programada uma consulta médica no ambulatório de Hepatologia para que os resultados sejam comunicados aos participantes e para que se possa traçar estratégias futuras de prevenção contra hepatite B.

Ao longo do tempo de duração desta pesquisa, todos os participantes da pesquisa poderão realizar consultas no ambulatório de Hepatologia sempre que precisarem de avaliações no contexto de doenças hepáticas e hepatites ou mesmo se quiserem maiores informações sobre a pesquisa.

É muito importante destacar que qualquer paciente da pesquisa pode desistir da participação na mesma a qualquer momento. E também é importante destacar que a desistência da participação não acarretará em nenhum prejuízo ao tratamento do paciente no INCA ou em qualquer outra unidade de saúde. Além disso, o paciente que desistir de participar da pesquisa também poderá manter acompanhamento regular no ambulatório de Hepatologia, caso tenha indicação.

Também é muito importante destacar que nenhum destes procedimentos irá de nenhuma forma atrasar qualquer etapa do seu tratamento de câncer com seu médico Oncologista ou Hematologista.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Atualmente, muitos estudos têm sido conduzidos para tentarmos entender as melhores formas de prevenção da hepatite B em pessoas que fazem quimioterapia. Neste estudo, um grupo de participantes será convidado a tomar a vacina contra hepatite B. A vacina contra hepatite B já foi testada amplamente em seres humanos. Ela é muito segura e não há risco de causar hepatite B aos pacientes que forem escolhidos para seu uso.

Os pacientes que forem selecionados para o grupo em que serão feitos apenas exames de sangue e consultas trimestrais serão acompanhados pela equipe de Hepatologia do HC1. Os médicos irão aplicar recomendações nacionais e internacionais de proteção contra hepatite B neste cenário.

Ao final do estudo, vamos poder entender melhor como se comporta a imunidade contra hepatite B no cenário de pessoas que fazem quimioterapia com anticorpos monoclonais anti-CD20.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação. Este projeto de pesquisa não oferecerá benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso das suas informações e do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes deste projeto de pesquisa. O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com este projeto de pesquisa, estas informações beneficiem outros pacientes.

RISCOS

O seu médico irá informá-lo(a) em detalhes sobre os riscos associados aos procedimentos adicionais de coleta de sangue e de vacinação.

Os riscos da coleta de sangue incluem principalmente dor, inchaço local, irritabilidade e/ou hematoma (mancha roxa na pele) no local da punção e desmaio. Raramente, pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha.

Os principais riscos da vacina são: dor, vermelhidão e irritabilidade no local da aplicação, perda de apetite, dor de cabeça, sonolência, sintomas gastrointestinais (como náusea, vômito, diarreia e dor abdominal), inchaço no local de injeção, mal-estar, rigidez, febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), dentre outros. A maioria destas reações são de intensidade leve e caso existam serão tratadas pela equipe de pesquisa. A vacina contra hepatite B já foi testada na população humana em muitos locais do planeta e apresenta-se segura mesmo em pessoas com imunidade comprometida. A vacina contra hepatite B não é capaz de causar a doença hepatite B. Ela apenas estimula imunidade contra esta doença.

Se houver quaisquer complicações associadas aos procedimentos deste estudo, o pesquisador responsável irá fornecer todo o tratamento apropriado dentro do INCA. As pessoas que participarem desta pesquisa terão acesso aos pesquisadores e ao Setor de Pronto Atendimento do HC1-INCA para atendimento imediato caso exista algum efeito adverso da coleta de sangue ou da vacina.

CUSTOS

Se você concordar com o uso de seu sangue e das informações do seu prontuário médico como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nesse projeto de pesquisa. As coletas de sangue, consultas e a vacina serão gratuitas. Nem você, nem seu convênio médico/SUS pagarão por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte deste estudo clínico.

Caso você (e eventualmente o/a seu/sua acompanhante) necessite(m) vir ao hospital apenas para fins da pesquisa será(ão) adequadamente reembolsados pela(s) sua(s) despesa(s) com transporte e alimentação por da equipe responsável pelo seu cuidado.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar deste projeto de pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus

dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo ao tratamento. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de amostras para exames relacionados à pesquisa e uso de vacinas serão imediatamente interrompidos.

ACESSO A RESULTADOS DE EXAMES

Você tem o direito de ser atualizado(a) sobre os resultados parciais do estudo ou sobre resultados que sejam do conhecimento do médico do estudo. Os resultados de seus exames e do seu tratamento são seus e estarão disponíveis.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento

de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o **Dr. João Marcello de Araujo Neto** no telefone **(21) 99633-9235** a qualquer horário. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: HYPERLINK "cep@inca.gov.br" cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu sangue obtidos durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

() Eu **CONCORDO** em participar deste estudo.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste projeto.

____/____/____
Data

Nome e Assinatura do participante

____/____/____
Data

Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial
(quando pertinente)

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste projeto de pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação deste estudo.

____/____/____
Data

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo