



CURSO DE MEDICINA

MARIANA MUNIZ BARROS

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO EM PACIENTES HBsAg NEGATIVO PÓS-
TRANSPLANTE HEPÁTICO DE DOADOR ANTI-HBC POSITIVO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2024

MARIANA MUNIZ BARROS

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO EM PACIENTES HBsAg NEGATIVO PÓS-
TRANSPLANTE HEPÁTICO DE DOADOR ANTI-HBC POSITIVO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública, no 4º ano do
curso de Medicina.

Orientador(a): Maria Conceição Galvão Sampaio

Coorientador(a): Maria Gabriela Fernandes Dezan

SALVADOR – BA

2024

RESUMO

Introdução: O transplante hepático é uma das alternativas terapêuticas para os pacientes em estágio avançado da doença hepática. Discute-se atualmente sobre a possibilidade de doar enxertos de fígado de pacientes Anti-Hbc positivo para receptores HbsAg negativos. Assim, visto uma necessidade crescente de pacientes na fila de transplante hepático, questiona-se até quando pode ser viável a doação, quais medidas foram adotadas e qual o seu desfecho. **Objetivos:** Analisar presença ou ausência de infecções pós-transplante hepático em receptor AgHbs negativo e doador Anti-Hbc positivo. Avaliar a morbimortalidade do paciente pós-transplante de doador Anti-Hbc positivo. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Sistemática, sem metanálise, cuja pergunta de investigação é baseada no mnemônico PICOS. Foi realizada análise por meio do sistema eletrônico base de dados, PUBMED, Scielo e Lilacs. A coleta de dados foi realizada através da análise artigos no período de 2000-2023, últimos 24 anos. A pesquisa foi realizada entre os dias 15/04/24 e 16/05/24. Foi usado o protocolo PRISMA como guia para a Revisão Sistemática e a escala JBI (Joanna Briggs Institute) para análise da qualidade dos artigos. **Resultados:** Foi realizado estudo com as oito literaturas em todas elas foi visto uma baixa incidência de infecção em pacientes HbsAg (-) comparado a pacientes HbsAg(+) pós-transplante hepático quando utilizado profilaxias a longo prazo de forma adequada. Foi visto uma baixa taxa de morbimortalidade relacionado ao VHB variando de 0-8,4%. **Conclusão:** A utilização de enxertos Anti-Hbc (+) em pacientes AgHbs (-) pode ser viável quando realizada profilaxia adequada e a longo prazo para os receptores pós-transplante. Para isso, é preciso conhecer as sorologias pré-transplante do doador e receptor a fim de direcionar o tratamento. Medidas como dosagem de Anti-Hbs e VHB-DNA além do status sorológico AgHbs e Anti-Hbc são cruciais para um resultado benéfico para o paciente. O estado de saúde do receptor somado ao grau de imunossupressão também são fatores importantes a serem levados em consideração.

Palavras Chaves: Anticorpos contra hepatite B. Receptor de antígeno de superfície da hepatite B. Transplante de fígado

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is one of the therapeutic alternatives for patients with advanced liver disease. There is currently discussion about the possibility of donating liver grafts from Anti-Hbc-positive patients to HbsAg-negative recipients. Thus, given the growing need for patients on the liver transplant waiting list, the question arises as to how long donation may be viable, what measures have been adopted and what the outcome will be. **Objectives:** To analyze the presence or absence of post-liver transplant infection in AgHbs negative recipient and Anti-Hbc positive donor. To evaluate the morbidity and mortality of the patient after transplantation of an Anti-Hbc positive donor. **Methods:** This is a Systematic Review, without meta-analysis, whose research question is based on the mnemonic PICOS. The analysis was performed using the electronic database system, PUBMED, Scielo and Lilacs. Data collection was performed through the analysis of articles from 2000-2023, the last 24 years. The research was carried out between 04/15/24 and 05/16/24. The PRISMA protocol was used as a guide for the Systematic Review and the JBI (Joanna Briggs Institute) scale for analyzing the quality of the articles. **Results:** A study was carried out with eight literatures in all of them a low incidence of infection was observed in HbsAg (-) patients compared to HbsAg(+) patients after liver transplantation when long-term prophylaxis was used appropriately. A low rate of morbidity and mortality related to HBV was observed ranging from 0-8.4%. **Conclusion:** The use of Anti-Hbc(+) doses in AgHbs(-) patients may be feasible when appropriate and long-term prophylaxis is performed for post-transplant recipients. For this, it is necessary to know the pre-transplant serologies of the donor and recipient to direct the treatment. Anti-Hbs and HBV-DNA dosage measurements in addition to AgHbs and Anti-Hbc serological status are crucial for a beneficial outcome for the patient. The recipient's health status and the degree of immunosuppression are also important factors to be taken into consideration.

Key Words: Hepatitis B Antibodies. Hepatitis B surface antigen receptor. Liver Transplantation.

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com as bases de dados empregadas	20
Quadro 02: Seleção dos artigos para Revisão Sistemática	25
Quadro 03: Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com escala JBI para ensaios clínicos não randomizados	26
Quadro 04: Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com escala JBI para ensaios de prevalência transversais	27
Quadro 05: Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com escala JBI para ensaios de caso-controle	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática 33

Tabela 02: Características gerais Pré-TX e Pós-TX do paciente e dados do doador
34

Tabela 03: Morbidade, Mortalidade e Fatores protetores Pós-Transplante Hepático
35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADV	Adefovir
ALT	Alanina Aminotransferase
AMF	Ácido micofenólico
ASA	American Society of Anesthesiology
AST	Aspartato Aminotransferase
AZA	Azatioprina
CHC	Carcinoma Hepatocelular
Child-Pugh	Child-Turcotte-Pugh
CIA	Ciclosporina
CMV	Citomegalovírus
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HBIG	Imunoglobulina Anti-hepatite B
IC	Inibidores de calcineurina
LAM	Lamivudina
PELD	Pediatric End-Stage Liver disease
RNI	Razão Normalizada Internacional
TAC	Tacrolimo
TH	Transplante Hepático
TX	Transplante

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
4	MÉTODOS	19
4.2	Pergunta de Investigação	
4.3	Critérios de elegibilidade	
4.4	Fonte de informações	
4.5	Estratégia de busca	
4.6	Processo de seleção dos estudos	
4.7	Dados extraídos dos estudos selecionados	
4.8	Mensuração de risco de viés	
4.9	Método de síntese de dados	
4.10	Aspectos Éticos	
5	RESULTADOS	25
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

O Transplante Hepático (TH) é um procedimento complexo que se configura como uma alternativa terapêutica para pacientes acometidos por doenças hepáticas, agudas ou crônicas, em estado avançado. O Brasil ocupa a terceira posição mundial em números absolutos de transplante hepático por doador falecido realizados por ano, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América e da China¹. Segundo os dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), no último ano foram realizados 2.135 transplantes de fígado. Desde 2013, já foram realizados 20.530 transplantes desse órgão no país e, em março de 2023, a lista de espera para essa cirurgia continha 1.302 pacientes adultos e 59 pacientes pediátricos¹.

O processo de doação e alocação de órgãos ocorre de forma idônea, bem consolidado e regulamentado por portarias. No Brasil o transplante de fígado está regulamentado pelas Portarias 201, 541 e 845 do Ministério da Saúde².

As principais indicações de transplante hepático são cirrose avançada, câncer de fígado e insuficiência hepática aguda. Os pacientes em fila de transplante hepático podem apresentar causas variadas de hepatopatias, dentre as principais etiologias temos a doença hepática relacionada ao álcool, doença hepática gordurosa metabólica, doenças autoimunes e as hepatites virais^{3,4}. Nas últimas décadas, as principais indicações de transplante hepático no mundo e no Brasil eram o carcinoma hepatocelular, cirrose hepática secundário ao vírus C e cirrose alcóolica⁴. Com a pandemia da obesidade, a doença hepática gordurosa metabólica representa uma causa crescente e cada vez mais frequente para o transplante de fígado⁵.

Em 1963, foi realizado o primeiro transplante de fígado no mundo. Nos cinco primeiros transplantes realizados, nenhum paciente sobreviveu mais do que 23 dias, devido ao alto grau de rejeição. Inicialmente os pacientes utilizavam azatioprina e corticoides, o mesmo imunossupressor para transplante renal, sem resultados positivos⁶. Em 1968 foi realizado o primeiro transplante de fígado no Brasil, no Hospital das Clínicas da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o paciente sobreviveu por sete dias, mas logo desenvolveu rejeição e infecção⁶. Em 1979, foi utilizado, pela primeira vez, o imunossupressor ciclosporina em dois pacientes submetidos ao transplante de fígado com relativo resultado⁶. Em 1990 descobriu-se um novo imunossupressor chamado de tacrolimo o qual tem revolucionado a taxa de sobrevida dos pacientes sendo atualmente muito utilizado pós-TH⁶.

As taxas de sobrevida melhoraram significativamente nos últimos 25 anos, atingindo taxas de 96% e 71% no primeiro ano pós-TH e 10 anos após TH, respectivamente. Isso está atribuído aos avanços na introdução de agentes imunossupressores, melhorias nas cirurgias, diagnóstico precoce e técnicas de tratamento das complicações pós-TH⁴.

Dentre as principais causas infecciosas pós-TX, acredita-se que as hepatites virais sejam a maior em transplantes hepáticos no mundo. Entre elas, está a hepatite B, uma doença de elevada transmissibilidade e impacto em saúde pública. Aproximadamente um terço da população mundial atual já se expôs ao vírus da hepatite B (HBV) e estima-se que 240 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente. A hepatite B é responsável por aproximadamente 780.000 óbitos ao ano no mundo⁷.

Sabe-se que apesar da introdução da vacina, os casos de Hepatite B ainda é uma realidade no país. Aproximadamente 17.000 novos casos são detectados e notificados anualmente, o que contribui para evidenciar o impacto da doença no território brasileiro⁷.

A Hepatite B é uma doença silenciosa, manifestando os seus sinais e sintomas mais tardiamente, isso contribui para a descoberta em estágio avançado⁷. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente dois

bilhões de indivíduos tenham tido contato com o HBV; desses, 240 milhões têm hepatite B crônica. A infecção crônica pode evoluir para cirrose e para o CHC, eventos de elevada morbimortalidade⁷.

Assim, em meio a um país com muitos casos de Hepatite B e elevada morbimortalidade, discute-se no presente estudo sobre a doação de enxertos Anti-Hbc (+) e/ou HbsAg (+), para pacientes na fila de transplante hepático HbsAg (-), já que esses doadores poderiam reduzir a taxa de espera dos pacientes caso os riscos pós-transplante fossem minimizados.

Para isso foram feitos estudos clínicos, de pacientes pré-transplante HbsAg (-) com doador Anti-Hbc (+), a fim de conseguir estudar e analisar o aparecimento ou reativação de infecções pós-Transplante, se as diferenças são significativas e impactam na sobrevivência e qualidade de vida do receptor.

Acredita-se que as infecções são mais frequentes em pacientes virgens (HbsAg (-) e Anti-Hbc (-)), mas com a utilização de profilaxias a longo prazo como a Lamivudina, HBIG, Adefovir, ou Entecavir, dentre outras, tornou-se a doação de enxertos Anti-HBC (+), um meio viável e com baixos riscos pós-Transplante em desenvolver ou reativar o HBV, embora ainda estudos estejam sendo feitos a fim de elucidar a cada dia mais essa possibilidade^{8,9}.

Considerando que as infecções são uma das principais complicações no primeiro ano após o transplante hepático contribuindo em sua morbimortalidade, e sabendo que o diagnóstico e o tratamento adequado modificam o desfecho de maneira significativa, faz-se necessário conhecer mais sobre o transplante de doador Anti-HbC (+) para receptor AgHbs (-). Assim, ter um panorama é de fundamental importância para atualização e formulação de novos protocolos que auxiliem na doação, profilaxias e

redução das filas de transplante no país, para que haja diminuição de complicações e mortalidade no pós-TH.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário:

Analisar presença ou ausência de infecções pós-transplante hepático em receptor AgHbs negativo e doador Anti-Hbc positivo.

2.2 Objetivo secundário:

Avaliar a morbimortalidade do paciente pós-transplante de doador Anti-Hbc positivo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O transplante de fígado é uma possibilidade curativa para pacientes em insuficiência hepática aguda ou crônica ou com neoplasias hepáticas. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o principal câncer primário do fígado. A intensa agressão aos hepatócitos pode levar a progressão da doença para cirrose e ao desenvolvimento do CHC⁽¹⁰⁾. Este é considerado a sexta neoplasia mais prevalente do mundo, sendo a 5ª mais comum em homens. Configura a 3ª causa mais frequente de morte por câncer no mundo. Além de ser a complicação mais comum e a principal causa de morte em pacientes com cirrose hepática compensada¹⁰.

Cerca de 90% dos casos de CHC ocorrem em pacientes com doenças hepáticas crônicas. Estratégias de rastreamento nessa população são importantes ferramentas para o diagnóstico precoce, como a realização de ultrassonografia com ou sem alfafetoproteína a cada 6 meses¹¹. O transplante de fígado é a principal opção curativa para o tratamento do CHC¹².

Os pacientes em fila de transplante podem apresentar causas variadas de hepatopatias, dentre as principais etiologias temos a doença hepática relacionada ao álcool, doença hepática gordurosa metabólica, doenças autoimunes e hepatites virais³.

A doença hepática associada ao álcool ocorre como consequência do consumo a longo prazo de bebida alcóolica, substância que agride diretamente os hepatócitos, condicionando a um estresse oxidativo e mudança nas atividades das proteínas^{3,13}. A esteatose alcóolica é uma das primeiras lesões desenvolvidas nos hepatócitos, devido ao aumento da síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, que são acumulados ao redor das células do fígado e dos seus vasos. Essas agressões podem evoluir para a um estado de inflamação e necrose^{3,14}.

A lesão causada pelo álcool passa por diversas fases: esteatose acentuada, necrose hepatocelular, inflamação aguda até chegar ao seu estágio final, a cirrose hepática^{3,14}.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) afeta cerca de 25% da população em geral e mais de 50% dos pacientes com síndrome metabólica. É uma

causa emergente de doença hepática crônica e de suas complicações. Recentemente, um consenso internacional de especialistas propôs renomear esta doença como 'Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) para focar na interação bidirecional entre fígado gorduroso e alterações metabólicas e enfatizar a necessidade de avaliar o fígado gorduroso independentemente do consumo de álcool e outras causas coexistentes de doença hepática. Os pacientes com MASLD possuem um risco aumentado, não só de eventos hepáticos, como também de eventos cardiovasculares e neoplasias¹⁵.

A hepatite autoimune é uma doença crônica, em que o sistema imunológico do próprio indivíduo ataca as células do fígado. Sabe-se que fatores genéticos somado a fatores ambientais: infecções, drogas ou toxinas, condicionam a um estado de agressão as células hepáticas e sensibilização do sistema imunológico. A sintomatologia é de início insidioso, com fadiga e astenia. A doença geralmente se apresenta na forma aguda, sendo similar a uma hepatite viral ou tóxico-medicamentosa¹⁴.

As hepatites virais crônicas representam importantes causas de cirrose, carcinoma hepatocelular e conseqüentemente transplante hepático. Apresentam ampla variabilidade clínica de forma que os indivíduos contaminados podem ser portadores assintomáticos ou desenvolver hepatite aguda, crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular a depender do tempo de exposição e diagnóstico¹⁴. Os agentes etiológicos envolvidos são os vírus das hepatites B e C. O contágio, pode ser através de transfusões sanguíneas, contato com materiais cirúrgicos contaminados, uso de drogas injetáveis ou por relações sexuais^{3,14}.

A vacinação é a principal medida de prevenção contra a hepatite B, sendo universal e gratuita no Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, o tratamento da hepatite B baseia-se em análogos de nucleotídeos, nucleosídeos e alfapeginterferona, também disponível pelo SUS¹⁶. As drogas de ação direta (DAAs) trouxeram alta efetividade terapêutica para o tratamento da hepatite C com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) superiores a 95%⁷. Dessa forma, o Ministério da Saúde possui um plano para eliminação das Hepatites Virais B e C como problema de saúde pública no Brasil até 2030^{7,16}.

As hepatopatias podem progredir para cirrose hepática, que é a lesão irreversível de fígado. A cirrose é o resultado de uma intensa lesão das células dos hepatócitos que leva à fibrose e a formação de nódulos regenerativos em todo o órgão. A sintomatologia da cirrose hepática é silenciosa e os pacientes podem ser assintomáticos por muito tempo¹⁴. Dentre os principais sintomas, podemos encontrar em estágio inicial (estágio compensado): fadiga, mal-estar geral, perda de peso e distúrbios do sono. Com a progressão da doença (estágio descompensado), outros sintomas podem aparecer, como dor abdominal, presença de ascite, telangiectasias, eritema palmar, deficiências vitamínicas, hepatomegalia, esplenomegalia estando associado a riscos de hipertensão portal, circulação colateral e encefalopatia hepática^{3,4,14}. O estágio descompensado é o estágio final da cirrose hepática com perda irreversível do parênquima hepático e intensa fibrose, sendo indicado a avaliação para realização do transplante hepático^{3,14}.

O transplante hepático constitui-se como o melhor tratamento para doença hepática em estado terminal. Para a sua realização é necessário avaliar os riscos e benefícios do transplante, desejo do paciente, expectativa de vida, estabelecimento de diagnóstico específico da doença, complicações e gravidade^{11,17}.

Existem escalas que estimam o prognóstico de pacientes com cirrose, sendo as mais utilizadas a classificação de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh) e MELDNa score. A escala Child-Pugh realiza o estadiamento e análise de sobrevida dos pacientes de acordo com a sua gravidade, estado de compensação ou descompensação da doença. Apresenta três categorias de gravidade, classe A, B ou C, onde avaliam cinco critérios: bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, encefalopatia e ascite^{4,11}. Para cada critério é dada uma pontuação de 1 a 3 e o somatório de pontos determina a classe que o paciente está inserido e consequentemente a sua sobrevida^{4,11}.

O escore *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) foi validado como preditor de sobrevida em pacientes com cirrose, hepatite alcoólica e insuficiência hepática aguda. Ele é calculado através de uma fórmula que utiliza três critérios laboratoriais: bilirrubina total, creatinina sérica e medida da atividade da protombina, através da

razão normalizada internacional (RNI)^{4,11}. A hiponatremia é um preditor independente de mortalidade em pacientes com cirrose. Dessa forma, recentemente foi incorporado o MELD-Na, que inclui o sódio sérico. Esta pontuação melhora ligeiramente a precisão preditiva da pontuação MELD na previsão de mortalidade¹⁸.

O MELDNa score é atualmente utilizado para ordenar os pacientes na fila de transplante, quanto maior a pontuação, maior a gravidade da doença hepática^{11,14}. Existem situações clínicas que geram gravidade ao paciente, entretanto que não alteram diretamente o cálculo do MELDNa. Estas situações são chamadas de “situações especiais” e após deferimento pelas Câmaras Técnicas Estaduais ou Nacional podem receber pontuações específicas ao MELDNa e serem priorizadas em fila. Isso acontece em pacientes com síndrome hepatopulmonar, carcinoma hepatocelular, insuficiência hepática aguda grave, ascite refratária, encefalopatia persistente e colangite de repetição, entre outras^{4,11,14}. Nos pacientes pediátricos a pontuação se baseia no Pediatric End-Stage Liver disease (PELD)¹¹.

A fim de obter sucesso na realização do transplante e combater a rejeição, foram desenvolvidos imunossupressores, os quais tem melhorado a sobrevida dos pacientes no pós-operatório. Os imunossupressores disponíveis na prática clínica são glicocorticoides, antimetabólicos: ácido micofenólico (AMF) ou azatioprina (AZA); e inibidores de calcineurina (IC): tacrolimo (TAC) ou ciclosporina (CIA), inibidores de mTOR e os anticorpos antilinfocitários. Cada medicamento tem o seu mecanismo de ação e efeitos adversos¹¹. Os esquemas de imunossupressão variam de acordo com cada centro, mas geralmente o medicamento de primeira linha utilizado é o IC, podendo estar associado ou não a outras medicações. Frequentemente utiliza-se no pós-transplante imediato o esquema tríplice utilizando corticosteroides, IC e antimetabólitos¹¹.

Existem muitos efeitos adversos da utilização desses medicamentos como toxidades, complicações metabólicas e infecções. Os inibidores de calcineurina (IC), são os imunossupressores mais utilizados atualmente, tendo ótimos resultados de redução da mortalidade dos pacientes pós-TH. Mas apesar disso, tem-se mostrado efeitos adversos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade, devendo ser utilizados com atenção e

cautela^{11,14,19}. A utilização dos antimetabólitos tem levado a quadros de mielotoxicidade e intolerância gastrointestinal^{4,11}.

Existe um risco aumentado de complicações metabólicas nos pós TH como o desenvolvimento ou agravamento de diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP), sobrepeso e obesidade^{4,11,14}. As doenças ósseas são bastante comuns, cursando com osteopenia e osteoporose^{11,14}.

Com relação as infecções, muito se tem estudado e relacionado o aparecimento de infecções em pacientes imunocomprometidos, estando o acometimento relacionado a quanto maior for o grau de imunossupressão, relacionado a duração, período e dose^{11,20}. Além do grau de imunossupressão pós-transplante as infecções estão associadas também as sorologias pré-transplante do receptor e do doador.

Devido à disparidade entre o número de doadores e receptores na fila de transplante hepático tem se consideração do uso de órgãos com critérios expandidos como, por exemplo, órgãos de doadores com sorologias positivas para contato prévio com o vírus da hepatite B⁷.

Sabe-se que, o DNA do vírus da hepatite B, pode persistir no soro ou no fígado de indivíduos que são HbsAg (-), mas Anti-Hbc (+) e enxertos com esse perfil sorológico podem transmitir o vírus⁷. Receptores HbsAg (-) possuem maior risco de infecção com doador Anti-Hbc (+) do que os HbsAg (+) ou HbsAg (-) mas Anti-Hbc (+, principalmente se não for realizada profilaxia a longo prazo de forma adequada pós-TX^{8,9}.

Assim, visto que os pacientes virgens do VHB possuem uma maior taxa de infecção pós-transplante do que em pacientes positivos, a utilização de profilaxias como imunoglobulinas e antivirais a longo prazo tem mudado as estatísticas e ressignificado o cenário quando bem administradas e acompanhadas^{8,9}.

A imunoglobulina conhecida como HBIG (Imunoglobulina da hepatite B) é bem tolerada e administrada nos pacientes principalmente nos primeiros 7 dias de tratamento, sendo prolongado por mais tempo embora em menor dose principalmente

em pacientes virgens de tratamento, associando a eles os antivirais²⁰. Em pacientes positivos para o VHB pré-TX discute-se sobre a utilização ou não do HBIG a longo prazo, muitos acreditando que nesses pacientes a utilização apenas por 7 dias é suficiente, mantendo apenas a longo prazo os antivirais como a Lamivudina^{21,22}.

Apesar disso, discute-se também sobre a utilização dos antivirais, como Lamivudina, Adefovir, Entecavir ou Tenofovir, quais seriam mais adequados a serem utilizados pós-Transplante a longo prazo. Com relação a utilização a curto prazo, foi visto uma maior reativação em pacientes positivos para o VHB pré-TX e infecção em pacientes negativos pré-transplante no pós-transplante imediato ou em alguns meses^{22,23}.

O aparecimento das infecções variava no período de forma imediata, em semana ou meses pós-transplante. Foi visto também que pacientes com carga Anti-Hbs > 300UI/dl tinham probabilidade de infecção pós-TX muito menor do que em pacientes com baixo valor deste anticorpo^{8,20}.

Desse modo, a importância da utilização de uma profilaxia adequada a longo prazo, com acompanhamento do paciente, mensuração das taxas sorológicas, imunossupressão com seus riscos pós-TX e vacinação, é importante e tem reduzido as taxas de infecção após o transplante hepático de doador Anti-Hbc (+) para receptor HbsAg (-), assim como menores taxas de morbimortalidade e maior sobrevida do paciente e do enxerto⁸.

Com esse feito, haverá um grande ganho para os pacientes, reduzindo o tempo de espera na fila de transplante, com a possibilidade de receber o enxerto também de doadores Anti-Hbc (+).

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática.

4.2. Pergunta de investigação

A pergunta de investigação é baseada no mnemônico PICOS (População: pacientes que realizaram Transplante Hepático. Qual a incidência de infecções em pacientes HbsAg-negativo pós transplante hepático de doador Anti-Hbc positivo? Qual a morbimortalidade em pacientes HbsAg-negativo pós-transplante hepático de doador Anti-Hbc positivo? Intervenção: realização ou não de transplante hepático com doador Anti-Hbc positivo. Comparação: comparar pacientes infectados pós TX com doador Anti-Hbc positivo dos não infectados, tempo da manifestação da infecção, idade, sexo e gênero. Desfecho: presença de infecção e morbimortalidade. Estudo: Revisão Sistemática analisando ensaios clínicos.

4.3 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada por meio do sistema eletrônico base de dados, PUBMED, Scielo e Lilacs. Através de uma combinação de descritores, incluindo termos de Medical Subject Headings (MeSH), Health Descritores Científicos (DeCS) e contrações de descritores, além de descritores manuais, assim foram obtidos os seguintes dados de pesquisa

Quadro 01 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com as bases de dados empregadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Pubmed 15/04/2024	((("Graft Survival"[Mesh]) OR ("Hepatitis B"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic"[Mesh] OR "Hepatitis B Virus, Woodchuck"[Mesh] OR "Hepatitis B virus"[Mesh] OR "Hepatitis B Surface Antigens"[Mesh] OR "Hepatitis B e Antigens"[Mesh] OR "Hepatitis B Core Antigens"[Mesh] OR "Hepatitis B Antigens"[Mesh] OR "Hepatitis B Antibodies"[Mesh] OR "hepatitis B surface antigen receptor" [Supplementary Concept])) AND "Liver Transplantation"[Mesh]	480
LILACS 16/04/2024	((Antígenos de Superfície da Hepatite B) OR (Hepatitis B Surface Antígenos) OR (Hepatitis B) OR (Hepatite B) OR (Vírus da Hepatite B) OR (Hepatitis B virus) OR (Hepatite B crônica) OR (Hepatitis B, Chronic) OR (Antígenos da Hepatite B) OR (Hepatitis B Antígenos)) AND ((Sobrevivência de Enxerto) OR (Graft Survival)) AND ((Liver Transplantation) OR (Transplante de Fígado))	126
Scielo 16/04/2024	((Hepatitis B) OR (Hepatite B) OR (Hepatitis B virus) OR (Hepatitis B, Chronic) OR (Hepatite B crônica) OR (Hepatitis B Surface Antigens) OR (Antígenos de Superfície da Hepatite B)) AND ((Liver Transplantation) OR (Transplante de Fígado))	57

Foi usado o protocolo PRISMA como guia para a revisão sistemática.

4.4 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão e exclusão

Incluímos estudos publicados para a revisão sistemática como segue: (i) estudos realizados em pacientes que receberam enxertos hepáticos positivos para Anti-HBC positivo, com ou sem tratamento profilático; (ii) os estudos deverão ter notificação sobre o estado de Anti-HBC do doador antes do transplante.

Foram incluídos os estudos do tipo ensaio clínico, coorte, observacional, caso controle e de prevalência publicados nos últimos 24 anos e na língua inglesa ou portuguesa.

Os pacientes foram excluídos se apresentassem (i) cotransplante com outros órgãos; (ii) com menos de 6 meses de acompanhamento pós-TH; (iii) transplante devido a doenças hepáticas relacionadas ao VHB ou receptores com HBsAg positivo; (iv) quaisquer artigos sem informação analítica suficiente também foram excluídos do estudo.

O desfecho principal foi avaliar infecção pelo vírus B pós transplante, conforme definido por HBsAg sérico detectável, HBV DNA em tecido sérico ou hepático, ou confirmação histológica e imuno-histoquímica de HBV por biópsia hepática, conforme avaliado de acordo com a definição por autores. O desfecho secundário foi avaliar a morbimortalidade nos receptores HbsAg (-) comparado aos HbsAg (+) pós-transplante hepático.

4.5 Fonte de informações

A coleta de dados foi realizada através da análise artigos no período de 2000-2023, últimos 24 anos, com base na base eletrônica de dados PubMed, Scielo e Lilacs. A pesquisa foi realizada entre os dias 15/04/24 e 16/05/24.

4.6 Processo de seleção dos estudos

Após a aplicação da estratégia de busca na base de dados PubMed, os arquivos gerados foram importados no gerenciador de referências online, EndNoteWeb (www.myendnoteweb.com), para a retirada automática das duplicatas. O arquivo foi analisado no software gerenciador de referências Rayyan (Ouzzani et al., 2016). Neste, uma nova busca por duplicatas foi realizada para exclusão deles.

Após o estabelecimento da lista final de publicações, foi realizada a leitura de títulos e resumos(fase1), aplicado os critérios de elegibilidade já descritos. Posteriormente, os artigos considerados elegíveis foram avaliados baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão (fase 2). Os artigos que permaneceram após essa fase, foram para a etapa de extração de dados (fase 3). A seleção e extração dos dados de interesse dos estudos selecionados ao término da fase 2 foram feitas em planilha do Excel. Assim, foi realizada a leitura integral e analítica de cada trabalho com identificação dos descritores e hierarquização dos dados. Foi feita análise dos resultados de cada trabalho com identificação e extração de dados (Tabela 01).

A qualidade dos artigos foi avaliada de acordo com os critérios do JBI (Joanna Briggs Institute).

4.7 Dados extraídos dos estudos selecionados

As variáveis de interesse extraídas dos artigos selecionados através dos critérios de elegibilidade foram: autores, títulos, perfil sociodemográfico da população (idade, gênero e sexo), grupos controle, sorologias para Anti-Hbc e AgHbs pré-TX e pós-TX do receptor e do doador.

4.8 Mensuração do risco de viés

Para avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta crítica de revisões sistemáticas JBI (Joanna Briggs Institute) para estudos transversais e ensaios clínicos. Dois pesquisadores independentes realizaram a aplicação da ferramenta, sendo que as discordâncias foram resolvidas por meio de uma avaliação conjunta entre os dois pesquisadores.

A avaliação do risco de viés não foi utilizada como critério de exclusão dos artigos, sendo, entretanto, parâmetro para o estudo da heterogeneidade e da análise de subgrupos.

A escala JBI consiste em uma ferramenta que se apresenta em forma de check-list contendo 8 itens para estudos transversais e 13 itens para ensaios clínicos randomizados, objetivando a avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados para esta revisão. O escore pode variar de 0 a 8 pontos e de 0 a 13 pontos, sendo que quanto maior a pontuação, melhor a qualidade do estudo.

4.9 Método de síntese de dados

Para a síntese qualitativa dos dados foram produzidas tabelas com as variáveis de interesse para caracterizar os estudos incluídos nessa revisão sistemática.

4.10 Aspectos Éticos

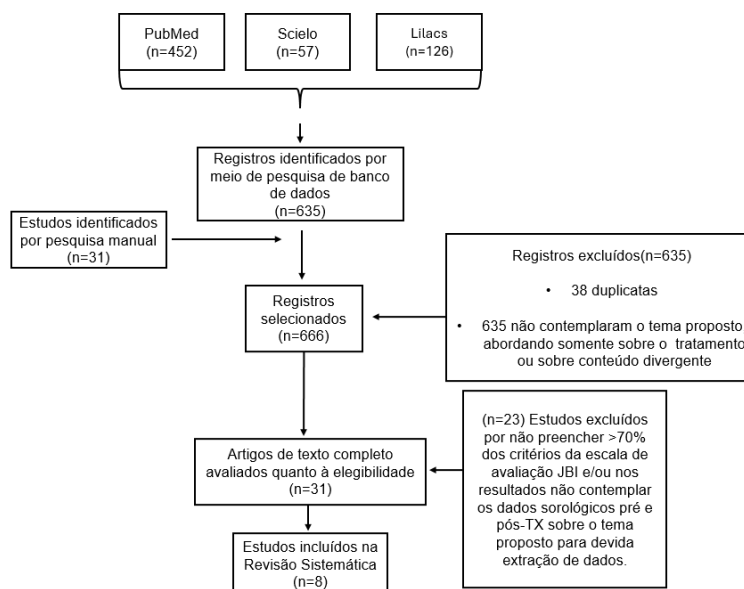
Não foi necessária a submissão ao sistema CEP/CONEP, dado que nenhum tipo de informação proveniente de seres humanos será utilizado neste estudo.

Essa revisão foi registrada no PROSPERO cujo número é 553682.

5.Resultados

Aplicando a combinação e contração de descritores de Medical Subject Headings (MeSH) e Health Descritores de Ciências (DeCS) e descritores manuais, obteve-se 663 resultados na busca de dado Pubmed, Scielo e Lilacs. Cerca de 630 registros foram excluídos, sendo 38 duplicatas e 592 não contemplavam o tema proposto, falando apenas sobre tratamento, sem apresentar sorologias pré-TX e/ou pós-TX ou com conteúdo divergente. Dos 31 artigos que foram selecionados para leitura integral, 23 foram excluídos por não contemplarem mais de 70% dos critérios JBI e não apresentarem sorologias pré e pós-transplante hepático (figura 01).

Quadro 02: Seleção dos artigos para Revisão Sistemática



No quadro 2, observa-se à qualidade dos artigos selecionados para estudo nessa Revisão Sistemática, nenhum dos artigos selecionados contemplaram todos os critérios do JBI, mas os artigos entraram para revisão sistemática por atender mais de 70% dos critérios JBI e apresentar os dados necessários para presente avaliação.

Quadro 3: Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com escala JBI para ensaios clínicos experimentais não randomizados.

Perguntas	A. Celebi Kobak et al ²¹	Cosme Manzarbeitia et al ²²	Emilio Fábrega et al ²³	Matthew S. Chang et al ²⁴
1. Está claro no estudo qual é a "causa" e qual é o "efeito" (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?	●	●	●	●
2. Houve um grupo de controle?	●	●	●	●
3. Os participantes incluídos em alguma comparação foram semelhantes?	●	●	●	●
4. Os participantes incluídos em alguma comparação receberam tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?	●	●	●	●
5. Houve várias medições do resultado, antes e depois da intervenção/exposição?	●	●	●	●
6. Os resultados dos participantes incluídos em alguma comparação foram medidos da mesma forma?	●	●	●	●
7. Os resultados foram medidos de forma confiável?	●	●	●	●
8. O acompanhamento foi completo e, se não, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?	●	●	●	●

 Item preenchido
  Item parcialmente preenchido
  Item não preenchido

Quadro 04: Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com escala JBI para ensaios de prevalência transversais.

Perguntas	Jean-Jung Pan et al ²⁵
1. O quadro amostral foi apropriado para abordar a população-alvo?	
2. Os participantes do estudo foram amostrados de forma apropriada?	
3. O tamanho da amostra foi adequado?	
4. Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes?	
5. A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?	
6. Métodos válidos foram usados para a identificação da condição?	
7. A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes?	
8. Houve análise estatística apropriada?	
9. A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?	

 Item preenchido  Item parcialmente preenchido  Item não preenchido

Quadro 05: Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com escala JBI para ensaios de caso-controle.

Perguntas	Dino Donataccio et al ²⁶	Emília Prakoso et al ²⁷	Yaw-Sem Chen et al ²⁸
1. Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença de doença em casos ou ausência de doença em controles?	●	●	●
2. Os casos e controles foram pareados adequadamente?	●	●	●
3. Os mesmos critérios foram usados para identificação de casos e controles?	●	●	●
4. A exposição foi medida de forma padrão, válida e confiável?	●	●	●
5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?	●	●	●
6. Os fatores de confusão foram identificados?	●	●	●
7. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas?	●	●	●
8. Os resultados foram avaliados de forma padrão, válida e confiável para casos e controles?	●	●	●
9. O período de exposição de interesse foi longo o suficiente para ser significativo?	●	●	●
10. A análise estatística apropriada foi usada?	●	●	●

● Item preenchido ● Item parcialmente preenchido ● Item não preenchido

Dos artigos avaliados quatro foram ensaios clínicos não randomizados e quatro observacionais. Destes três foram caso-controle e um estudo de prevalência.

Com relação aos pacientes que receberam transplante do doador Anti-Hbc (+),

A.Celebi Kobak et al²¹, realizaram um estudo onde dos 56 pacientes que foram transplantados, 36 eram HbsAg(+) com tempo de acompanhamento médio de 19,1 meses (intervalo; 1–54 meses) e 20 HbsAg(-) com tempo de acompanhamento médio de 21,7 meses (variação; 6–48 meses). Dentre os receptores HbsAg(-) quatro morreram devido a complicações precoces, restando para o estudo 16 receptores.

Nenhum dos receptores HbsAg(-) de doadores Anti-Hbc(+) desenvolveram a infecção de novo pelo VHB com profilaxia LAM a longo prazo. Dos 36 receptores HbsAg(+) todos eles utilizaram HBIG+LAM para evitar recorrência e apenas um deles desenvolveu infecção pós-transplante após interromper o HBIG no quarto ano.

A taxa de mortalidade dos 16 pacientes HbsAg(-) pós-transplante foi de 0%, enquanto dos 36 pacientes HbsAg(+) que se tornaram (-) pós-transplante apenas um paciente desenvolveu a infecção tardiamente.

Emílio Frebega et al²³, abordam em seu estudo sete doadores HbsAg(-) com receptor Anti-Hbc(+), em um tempo de acompanhamento com média de 23 meses (9-36 meses).

Os receptores eram Anti-HBC(-), sendo seis deles Anti-Hbs(-) e um Anti-Hbs(+). Todos os pacientes utilizaram LAM+HBIG no pós-transplante, com resultado de 100% de infecção negativa.

Embora neste estudo seis indivíduos fossem Anti-Hbs(-) e Anti-Hbc (-), ou seja, com alto risco de desenvolver a infecção, esta complicação não ocorreu tendo em vista a profilaxia a longo prazo com LAM+HBIG por no mínimo um ano. Houve uma taxa de mortalidade de 0% pós-transplante.

Yaw-Sen Chen et al²⁸ estudaram 42 doadores, sendo 24 deles Anti-Hbc(+). Em um primeiro momento foi feito um estudo com 14 doadores sendo 8 Anti-Hbc(+) com tempo de acompanhamento médio de 63 meses (45-86meses).

Dentre os receptores oito receberam enxerto doador Anti-Hbc(+) sendo que três dos oito, tornou-se HbsAg(+) com detecção 39,14 e 35 meses respectivamente. Os cinco restantes que receberam de doador Anti-Hbc(+), eram Anti-Hbs(+) pré-TX e apenas um deles desenvolveu Hepatite B novamente, sendo que dois dos três receptores Anti-Hbs(-) pré-transplante tornou-se HbsAg(+) pós-transplante. Os pacientes não receberam profilaxias com LAM no primeiro período pós-transplante.

No segundo momento, após quatro meses, com um período de acompanhamento médio de 25 meses (intervalo de 14–40 meses), foram analisados os outros 28 receptores e doadores. Dos 28 doadores, 16 eram Anti-Hbc(+) e Anti-Hbs(+). Nenhum deles apresentavam VHB sérico. Dos 16 receptores, 15 eram Anti-HBs(+) e destes dois eram Anti-HBs(+) e Anti-Hbc(+) e um era Anti-Hbs(-) com Anti-Hbc(+) pré-TX. No pós-TX todos os 16 receptores permaneceram HBsAg(-) e HBV DNA(-) com utilização de LAM a longo prazo.

Foi demonstrado 0% de mortalidade dos pacientes que foram submetidos a profilaxia a longo prazo com LAM e 37,5% sem profilaxia.

Cosme Manzarbeitia et al²², realizaram estudo com tempo médio de acompanhamento de 25 meses avaliando 230 pacientes sendo que destes 35 receberam de doador Anti-Hbc(+).

Dos 35 receptores HbsAg(-), houve 4 mortes as quais ocorreram pós-transplante sem evidência de recorrência do HBV. Dos 31 pacientes sobreviventes que receberam enxertos Anti-Hbc(+), apenas um desenvolveu infecção pós-transplante devido cepa resistente do HBV levando o paciente a óbito em 4 meses pós-transplante.

Em todos os pacientes foi utilizado LAM+HBIG pós-transplante.

Foi demonstrado no estudo uma taxa de mortalidade de 11,4%, 4 mortes ocorreram dentro de 3 meses mas sem evidência de recorrência do VHB.

Dinno Donataccio et al²⁶ realizaram estudo com 19 participantes com tempo de acompanhamento semanal até um mês, dois, três, seis e 12 meses, depois anualmente. No seu estudo tivemos 15 receptores HbsAg(-) e quatro HbsAg(+) pré-TX, dos quatro HbsAg(+), três deles não reativou após IP longo prazo, enquanto um reativou quatro meses após o transplante. Dos 15 HbsAg(-), três não desenvolveram infecção utilizando HBIG curto prazo, 7/8 outros HbsAg(-) tiveram infecção após IP curto prazo, sendo que um paciente morreu após 54 meses de hepatite colestática progressiva grave e um morreu de sepse biliar isquêmica e quatro HbsAg(-) restantes não reinfectaram após IP longo prazo.

Taxa de mortalidade 0% pós-transplante ao ser retirado as duas mortes por causas não associadas a recorrência do HBV.

Jean-Jung Pan et al²⁸ realizaram estudo com 18 pacientes com tempo de acompanhamento médio de 20,5 meses (6-49 meses) sendo que oito destes tinham Anti-Hbs desconhecido e todos os doadores eram Anti-Hbc (+).

Após análise, foi visto dentre os receptores pré-Tx que 18 eram HbsAg(-), sendo dois destes tornaram HbsAg(+).

Em relação ao tratamento, oito receptores foram tratados com LAM a longo prazo todos pré e pós-TX foram HbsAg(-), já os três que realizaram Tratamento com HBIG+ LAM pré e pós-TX também foram HbsAg(-) e um com tratamento apenas com HBIG foi pré-TX HbsAg(-) e pós-TX HbsAg(+). Dentre os que não realizaram tratamento pré-TX dois HbsAg(-) tornaram HbsAg(+) pós-TX e cinco sem tratamento pré-TX HbsAg(-) continuaram pós-TX HbsAg(-).

No período de acompanhamento houve três mortes não associadas ao HBV.

Mortalidade de 0% associado ao VHB.

Emillia Prakoso et al³⁰ estudaram 18 pacientes receptores de doador Anti-HBC(+) no pré-TX, com acompanhamento por cerca de 21 meses. No pós-TX todos os 18 receptores mantiveram-se com sorologia HbsAg(-). Foi demonstrado que 10 dos 13 HbsAg(-) que usaram LAM pós-Tx a longo prazo mantiveram-se negativos. Dos 3

pacientes que não usaram a LAM, um apresentou soroconversão para HbsAg(+) e Anti-Hbc(+) e os outros dois interromperam a LAM para retransplante urgente. Os pacientes HbsAg(+) pré-tx receberam HBIG em baixas doses associado a LAM. Foi administrado imunossupressão pós-TX.

Apenas um receptor morreu de carcinoma hepatocelular recorrente cinco

meses após o transplante não associado ao VHB.

Mortalidade 0% associado ao VHB.

Matthew S. Chang et al²⁷ realizaram um estudo prospectivo com tempo de acompanhamento médio de 21,6 meses em 16 receptores de transplante com doador Anti-Hbc(+). Os 16 receptores eram HbsAg(-). No pós-TX, apenas um tornou-se AgHbs(+) sendo este pré-TX naíve. Todos os pacientes foram submetidos a imunossupressão e no pós-TX imediato profilaxia com ADV.

Um paciente morreu após transplante devido HCV recorrente sem evidência de HBV. Mortalidade 0% associado ao VHB.

As tabelas abaixo resumem todos os autores e as características de cada artigo incluído na Revisão Sistemática.

Tabela 01: Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Autor	Tipo de estudo	Ano	Idade	Sexo	Tempo Acompanhamento	Causa para TH
A. Celebi Kobak et al ²¹	Ensaio Clínico prospectivo	2007	12 (18-62) 4 (1-15)	ND	(1-54meses) (6-48meses)	Cirrose Alcóolica, biliar primária, CHC, D. Wilson, criptogênica e autoimune.
Emilio Fábrega et al ²³	Ensaio Clínico prospectivo	2003	ND	ND	23 (9-36meses)	ND
J. Yaw Sem Chen et al ²⁸	Ensaio Clínico retrospectivo Caso-controle	2002	4,3 (1,2-17)	33M 9H	Momento1: 63 meses (45-86) Momento2: 25meses (14-40)	Atresia biliar, D. armazenamento glicogênio, hepatite neonatal e D. Wilson.
Cosme Manzarbeitia et al ²²	Ensaio Clínico prospectivo	2002	53 anos	19H 16M	25 meses	VHB, IHF, cirrose e alcóolica.
Dinno Donataccio et al ²⁶	Ensaio Clínico retrospectivo Caso-Controle	2004	46 (20-64)	ND	Semanalmente até 1 mês 2,3,6 e 12 meses Depois anualmente até morte	Cirrose, IHF, biliar secundária, hemangioendotelioma e criptogênica.
Jean-Jung Pan et al ²⁵	Estudo prevalência transversal	2011	53,5 (34-62)	70%M 30%F	20,5(6-49meses)	HCV, criptogênica, AIH, PSC
Emilia Prakoso et al ²⁷	Ensaio Clínico retrospectivo Caso-Controle	2006	49,5 (28-65)	14H 4M	21meses (2-69meses)	HBV alcóolico, IHF, HBV cirrose, sarcoidose, HCV cirrose, CHC, colangite esclerosante primária, ruptura pós trauma de fígado.
Matthew S. Chang et al ²⁴	Ensaio Clínico prospectivo de braço único	2012	54 anos	10H 6M	21,6meses	HCV, Álcool e outros.

Tabela 02: Características gerais pré-TX e Pós-TX do paciente e dados do doador.

Autor	N	N receptores infectados pós-TX	Doador HbsAg	Anti-HBC	HBV-DNA
A Celebi Kobak et al ²¹	52	0/16 HbsAg (-) 1/36 HbsAg (+) N infecções= 1	(-)	(+)	(-)
Emilio Fábrega et al ²³	7	0/6 HbsAg (-) 0/1 HbsAg (+) N infecções= 0	(-)	(+)	(-)
Yaw Sem Chen et al ²⁸	24	Momento1: 4/8 HbsAg (-) N infecções= 4 Momento2: 0/16 HbsAg (-) N infecções= 0	(-)	24 (+) momento 1: 16 momento 2: 8	(-)
Cosme Manzarbeitia et al ²²	31	1/31 HbsAg (-) N infecções= 1	ND	18(+); 5 (-) ;11 ND	ND
Dinno Donataccio et al ²⁶	19	7/15 HbsAg (-) 1/4 HbsAg (+) após 4 meses N infecções= 8	(-)	(+)	ND
Jean Jung Pan et al ²⁵	18	16/18HbsAg (-) N infecções= 2	(-)	(+)	ND
Emilia Prakoso et al ³⁰	18	0/13HbsAg (-) 1/4 HbsAg (+) tornou-se HbsAg (-) a longo prazo N infecções= 1	ND	(+)	ND
Matthew S. Chang et al ²⁷	16	1/16HbsAg (-) N infecções=1 após 52 semanas	ND	(+)	ND

Tabela 03: Morbidade, Mortalidade e Fatores protetores Pós-Transplante Hepático

Autor	Desfecho (Mortalidade e Morbidade)	Fatores protetores(profilaxias)
A. Celebi Kobak et al ²¹	0% mortalidade dentre os 16 HbsAg (-) pré-TX 8,4% mortalidade dentre os 36 HbsAg (+) pré-TX	HbsAg (-) LAM longo prazo HbsAg (+) LAM + HBIG longo prazo
Emilio Fábrega et al ²³	0% mortalidade	Se VHB DNA (-) LAM se (+) LAM+HBIG a longo prazo
Yaw Sem Chen et al ²⁸	0% mortalidade com profilaxia e 62,5% sem profilaxia LAM longo prazo Recorrência HBV 30-80% sem profilaxia pós-TX	LAM longo prazo pós-TX em todos no segundo momento
Cosme Manzarbeitia et al ²²	Mortalidade 11,4% com 4 mortes dentre de 3 meses pós-TX sem recorrência de VHB 0% mortalidade associado ao VHB	LAM+HBIG
Dinno Donataccio et al ²⁶	17-94% infecção em pacientes virgens de tratamento. 0% mortalidade associado ao VHB	Anti-Hbs (-) e Anti-HCV (-) (LAM+HBIG) ou (LAM longo prazo) HbsAg (+) HBIG+LAM em recorrentes
Jean Jung Pan et al ²⁵	0% mortalidade associado ao VHB	LAM LAM+ HBIG HBIG

6. Discussão

Os artigos selecionados para Revisão Sistemática foram quatro ensaios clínicos não randomizados e quatro estudos observacionais (três são de caso-controle e um de prevalência). Todos os artigos foram avaliados pela escala JBI, atendendo mais de 70% dos critérios. Apesar de os artigos serem de boa qualidade, necessitam de um maior tempo de acompanhamento, demonstração e análise das taxas de morbimortalidade e randomização.

Ao analisar os oito estudos selecionados na presente Revisão Sistemática, foi visto uma maior presença de doadores do sexo masculino, em torno dos 40 a 50 anos de idade, com tempo de acompanhamento médio maior ou igual a dois anos, até durante toda à vida. Foi visto que os pacientes candidatos a transplante hepático em sua maioria apresentavam doenças pré-transplante como Cirrose Alcólica, D. Wilson, D. Biliar primária, VHC, dentre outros.

Em todos os oito estudos selecionados, pode-se inferir que pacientes HbsAg(-) e Anti-HBC(-): Naives são mais susceptíveis a infecção.

Foi visto que os fatores de risco relacionados a infecção pós-transplante hepático podem estar associado as sorologias (HbsAg, Anti-Hbs, HBV-DNA e Anti-HBC) tanto do doador quanto do receptor pré-TX.

Como fatores protetores foi visto em todos os estudos a utilização de profilaxias pós-transplante hepático como LAM, HBIG e análogos nucleosídicos (entecavir ou tenofovir), embora estes em menor frequência, sendo demonstrado sua eficácia na redução de infecção e que quando não utilizado a doação torna-se inviável.

A.Celebi Kobak et al²¹, Emílio Frebega et al²³, Jean-Jung Pan et al²⁵, Emillia Prakoso et al²⁷ e Cosme Manzarbeitia et al²², afirmam que nenhum dos seus pacientes HbsAg(-) pré-transplante desenvolveram infecção pós-transplante hepático. Isso foi justificado pelas profilaxias utilizadas a longo prazo com LAM. Em outras literaturas de Songfeng Yu et al²⁹, Taketoshi Suehiro et al³⁰, Edward J. Gane et al³¹, Ming Lei et al³², K. W. Lee et al³³, Vanessa H. de Villa et al³⁴, Martín Prieto et al³⁵, Andy S. Yu et al³⁶, Roberto Ballarin et al³⁶, A M Roque-Afonso et al³⁷, Sammy Saab et al³⁸ e Rafael

Barcena et al³⁹ foi demonstrado eficácia na utilização da Lamivudina a longo prazo nos pacientes com sucesso pós-transplante sem desenvolvimento de infecção.

No estudo de A.Celebi Kobak et al²¹ o único paciente HbsAg(+) pré-transplante utilizou a combinação de LAM+HBIG para evitar recorrência e esse paciente desenvolveu a infecção tardiamente, pois descontinuou o tratamento ao manter a medicação apenas com LAM. Nos estudos de Andy S. Yu et al⁴⁰, K. W. Lee et al³³, Edward J. Gane et al³¹, Taketoshi Suehiro et al³⁰, Emílio Frebega et al²³ e Cosme Manzarbeitia et al²², também foi realizado a administração de LAM+HBIG em pacientes HBV recorrentes, com sucesso comparado a utilização de apenas HBIG ou LAM isolado. O autor Dinno Donataccio et al²⁶, refere a importância da utilização do HBIG associado a LAM por pelo menos sete dias em pacientes já positivos.

Os estudos de Ming Lei et al³², Andy S. Yu et al⁴⁰ e Sammy Saab et al³⁸ demonstraram redução de infecção com utilização de HBIG e/ou LAM, relatando uma menor infecção utilizando LAM isolado comparado a HBIG isolado e igual na associação de LAM+HBIG. Foi visto nos estudos que a lamivudina sozinha é eficaz na prevenção da infecção de novo pelo HBV em receptores suscetíveis de aloenxertos Anti-HbC (+).

Sabe-se que o HBV dentro dos hepatócitos e no aloenxerto Anti-Hbc (+) é a fonte de infecção para o receptor de HBsAg (-). A LAM suprime diretamente a replicação do HBV ao inibir a síntese de DNA dependente de DNA e RNA. Por outro lado, o HBIG atua ligando anticorpos Anti-HBs ao envelope do HBV, prevenindo assim a entrada viral em células hepáticas não infectadas e a disseminação horizontal da infecção entre hepatócitos. Como o HBIG não afeta a replicação intra-hepática do HBV, é visto e postulado que o uso da LAM isolada sem HBIG concomitante impediria efetivamente tanto a replicação do HBV quanto a disseminação horizontal em aloenxertos Anti-HBc (+).

Em todos os artigos foi visto uma maior taxa de infecção em pacientes HbsAg (-) e Anti-Hbc (-) por estarem associados a baixos valores de Anti-Hbs ou ausência deste, além da presença do HBV-DNA detectável com AgHbs (-).

No estudo de Yaw-Sen Chen et al²⁸, foi observado uma alta taxa de infecção pós-transplante em pacientes HbsAg (-) de doador Anti-Hbc (+), isso foi justificado pela não utilização de profilaxias no primeiro período de estudo, título baixo de Anti-Hbs e mutação viral. Já no segundo momento houve a utilização de LAM a longo prazo e todos os pacientes HbsAg(-) de doador Anti-Hbc(+) não desenvolveram infecção pós-transplante tendo uma taxa de sobrevida de 100%, enquanto os que não utilizaram profilaxias no primeiro momento tiveram uma taxa de 37,5%.

Nos estudos de Martín Prieto et al³⁵, Vanessa H. de Villa³⁴, Ming Lei et al³² e Taketoshi Suehiro et al³⁰, foi visto a importância do status Anti-Hbs do paciente, associado a um menor risco de infecção. A titulação do Anti-Hbs < 100U/L foi relacionado a um maior risco de infecção. Desse modo foi discutido o papel da vacinação com o objetivo de atingir titulação do Anti-Hbs > 1000UI/L, visto que uma maior dosagem de Anti-Hbs está associada a um menor risco de infecção.

O autor Matthew S. Chang et al²⁴, demonstraram que vários pacientes tornaram-se HbsAb(+) ou Anti-Hbc(+) em algum momento após TH, mas o HBV-DNA era indetectável. Dados semelhantes foram demonstrados por A. M Roque-Afonso et al³⁷ e Andy S. Yu et al⁴⁰, sobre a possibilidade de o paciente apresentar uma infecção por vírus B subclínica e o risco de desenvolver VHB de novo no futuro, justificando a necessidade de uma análise sobre o HBV-DNA e não apenas ao status AgHbs pós-TX.

Em relação as taxas de mortalidade e morbidade os artigos de A. Celebi Kobak et al²¹, Emilio Fábrega et al²³, Yaw Sem Chen et al²⁸, Cosme Manzarbeitia et al²², Dinno Donataccio et al²⁶, Jean-Jung Pan et al²⁵, Emilia Prakoso et al²⁷ e Matthew S. Chang et al²⁴ foi demonstrado taxas de mortalidade, variando de 0-8,4% nos estudos apresentados associado ao VHB, diferente de quando não realizada profilaxia, podendo chegar a 62,5% como relatado no estudo de Yaw Sem Chen et al²⁸. Esses dados mostram uma baixa diferença na taxa de sobrevida em pacientes HbsAg (-) quando comparados a HbsAg (+) pós-transplante hepático com doador Anti-Hbc (+).

Em outros estudos não foi demonstrado taxas de mortalidade e morbidade embora relatem um número muito semelhante quando utilizado profilaxias a longo prazo de infecções entre AgHbs (+) em relação aos HbsAg (-) com doador Anti-Hbc (+).

Dentre as limitações do estudo, todos os artigos abordam a necessidade de um maior tempo de acompanhamento, maior número de receptores a serem analisados e a necessidade de demonstrarem nos estudos as taxas de mortalidade pós-TX comparando HbsAg(-) com HbsAg(+) e seus desfechos, de forma mais clara e objetiva. Além disso, nota-se um baixo número de artigos que falam sobre doação de fígado de pacientes Anti-Hbc(+) para receptores HbsAg(-), sendo de difícil extração e acesso, já que nem todos os estudos encontrados demonstraram dados suficientes, detalhados e/ou claros de sorologias pré e pós-transplante de doador e receptor para análise e que se encaixasse no tema e período selecionado.

7. Conclusão

A utilização de enxertos Anti-Hbc (+) em pacientes AgHbs (-) pode ser viável quando feito profilaxia adequada e a longo prazo para os receptores pós-transplante. Para isso, fica claro a necessidade de conhecer as sorologias pré-transplante do doador e receptor a fim de direcionar o tratamento. Medidas como dosagem de Anti-Hbs e HBV-DNA além do status sorológico AgHbs e Anti-Hbc são cruciais para um resultado benéfico para o paciente. O estado de saúde do receptor somado ao grau de imunossupressão também são fatores importantes a serem levados em consideração.

A mortalidade dos pacientes foi baixa quando utilizado profilaxias adequadas com LAM+HBIG ou LAM a longo prazo. Nos pacientes que não fizeram uso de profilaxias ou utilizaram por curto período, houve uma taxa significativa de infecções pós-transplante.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplantes de órgãos 2022. (Registro brasileiro de transplante, Ano XXIX Nº 4, Associação Brasileira de Transplantes de órgãos, 2022) [Internet]. Vol. 92. 2015. Disponível em: www.aafp.org/afp/
2. CÂMARA DOS DEPUTADOS Centro de Documentação e Informação. Lei número 9.934, de 4 de fevereiro de 1997. Brasília 4 de fevereiro de 1997. pág. nº 2191. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9434&ano=1997&ato=f40ETVU90MJpWTdd3>.
3. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ et al. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. (5ª edição). Editora: Grupo A; 2022. Vol. 11, JBT J Bras Transpl.; Disponível em: <https://www.amazon.com.br/Medicina-ambulatorial-Conduas-prim%C3%A1ria-evid%C3%A2ncias/dp/6558820420>.
4. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 1º de fevereiro de 2016;64(2):433–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26597456>.
5. J Hepatol. 2015. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. Transplantation. 2019 Jan;103(1):e1-e13 e (Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300287>.
6. Meirelles Júnior RF erreira, Salvalaggio P, Rezende MB runo de, Evangelista AS, Guardia BD ella, Matielo CE duardo L, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Einstein (Sao Paulo). 1º de janeiro de 2015;13(1):149–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993082>.
7. Ministério da Saúde 2019. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, Ministério da Saúde, 2019. 2020;46(1):1–16. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-de-hepatite-b-e-coinfeccoes-2023_.pdf.
8. Lei M, Yang JY, Wen TF, Li B, Wang WT, Wu H, et al. Safety of hepatitis B virus core antibody-positive grafts in liver transplantation: A single-center experience in China. World J Gastroenterol. 28 de dezembro de 2018;24(48):5525–36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422699>.
9. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM Heese S, Stiles JB, Abdelmessih R, et al. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. Liver Transplantation. 2012;18(7):834–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422699>.
10. Arq Gastroenterol 2020. CHC GLOBOCAN 2020, White paper carcinoma hepatocelular (CHC) no Brasil, Chagas AL et al, 2017, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology,

- 2018 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Arq Gastroenterol*, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628281>.
11. Paulo Lisboa Bittencourt et al. Manual de cuidados intensivos em Hepatologia. 2º edição. Editora Manole. 2017. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/publicacoes/manual-de-cuidados-intensivos-em-hepatologia-2/>
 12. Paulo Herman. *GED gastroenterol. endosc.dig.*2011;30(Supl.3):10-72. Disponível em: <https://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30-3/25.pdf>.
 13. Galizzi J, Presidente F. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA. Programa de educação médica continuada, Ascite fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Zambon. 4-6. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/pdf/2.pdf>
 14. MAXINE A. PAPADAKIS, STEPHEN J. McPHEE. MICHAEL W. RABOW. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment*. LANGE. 2016. Disponível em: <https://www.amazon.com/CURRENT-Medical-Diagnosis-Treatment-LANGE/dp/0071845097>.
 15. Pipitone RM CCIGLMCPSTAPGGSPSM a multisystem disease. *TAEMetab* 2023 J 28; 14:20420188221145549. PP. Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, Pennisi G, Grimaudo S, Petta S. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023 Jan 28; 14:20420188221145549. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/367513531_MAFLD_a_multisystem_disease
 16. Ministério da Saúde 2023. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite B e coinfeções, Ministério da Saúde, 2023. 1-146. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-de-hepatite-b-e-coinfeccoes-2023_.pdf
 17. Orlando de Castro-e-Silva Jr. Et al. LIVER TRLLANSPLANTATION: INDICATION AND SURVIVAL. 2002. Vol.17(Suplemento 3)2002-83: 1-9. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/262659671_Liver_transplantation_Indication_and_survival.
 18. *J Clin Med.*2023 May 30. Silberhumer GR, Györi G, Brugger J, Baumann L, Zehetmayer S, Soliman T, Berlakovich G. MELD-Na Alterations on the Liver Transplant Waiting List and Their Impact on Listing Outcome. *J Clin Med.* 2023 May 30;12(11):3763. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37297957>.
 19. Timsit JF, Sonnevile R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. Vol. 45, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2019. p. 573–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911807>.

20. Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, Shimura T, Soejima Y, Yoshizumi T, et al. Prevention of hepatitis B virus infection from hepatitis B core antibody-positive donor graft using hepatitis B immune globulin and lamivudine in living donor liver transplantation. *Liver International*. dezembro de 2005;25(6):1169–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343068>.
21. Kobak AC, Karasu Z, Kilic M, Ozacar T, Tekin F, Gunsar F, et al. Living Donor Liver Transplantation From Hepatitis B Core Antibody Positive Donors. *Transplant Proc*. Junho de 2007;39(5):1488–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17580169>.
22. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Munoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transplantation*. 2002;8(6):556–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037788>.
23. Fábrega E, García-Suarez C, Guerra A, Orive A, Casafont F, Crespo J, et al. Liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody-positive donors: A new approach. *Liver Transplantation*. 1º de setembro de 2003;9(9):916–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942452>.
24. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Heese S, Stiles JB, Abdelmessih R, et al. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. *Liver Transplantation*. 2012;18(7):834–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422699/>
25. Pan JJ, Oh SH, Soldevila-Pico C, Nelson DR, Liu C. Low prevalence of HBV DNA in the liver allograft from anti-HBc-positive donors: A single-center experience. *Clin Transplant*. janeiro de 2011;25(1):164–70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156222/>
26. Donataccio D, Roggen F, De Reyck C, Verbaandert C, Bodeus M, Lerut J. Use of anti-HBc positive allografts in adult liver transplantation: Toward a safer way to expand the donor pool. *Transplant International*. janeiro de 2006;19(1):38–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359375>.
27. Prakoso E, Strasser SI, Koorey DJ, Verran D, Mccaughan GW, Gastroenterology M, et al. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clin Transplant*. 2006; 20:369–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824156>.
28. Yaw-Sen Chen et al. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. 2002 Dec;16(6):405-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437618>.
29. Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. Vol. 61, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 809–15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824283>.
30. Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, Shimura T, Soejima Y, Yoshizumi T, et al. Prevention of hepatitis B virus infection from hepatitis B core antibody-positive

- donor graft using hepatitis B immune globulin and lamivudine in living donor liver transplantation. *Liver International*. dezembro de 2005;25(6):1169–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343068>.
31. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transplantation*. março de 2013;19(3):268–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23447403>.
 32. Lei M, Yang JY, Wen TF, Li B, Wang WT, Wu H, et al. Safety of hepatitis B virus core antibody-positive grafts in liver transplantation: A single-center experience in China. *World J Gastroenterol*. 28 de dezembro de 2018;24(48):5525–36. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319134>.
 33. Lee KW, Lee DS, Lee HH, Kim SJ, Joh JW, Seo JM, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection from HbcAb-positive donors in living donor liver transplantation. *Em: Transplantation Proceedings*. 2004. p. 2311–2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561233/>
 34. De Villa VH, Chen Y Sen, Chen CL. Hepatitis B core antibody-positive grafts: Recipient's risk. *Em: Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins;2003 Feb 15;75(3 Suppl):S49-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589141>.
 35. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody—positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplantation*. 2001;7(1):51–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11150423>.
 36. Ballarin R, Cucchetti A, Russo FP, Magistri P, Cescon M, Cillo U, et al. Long term follow-up and outcome of liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017. p. 2095–105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374122/>
 37. Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, Simoneau D, Emile JF, Gigou M, et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBC positive donors [Internet]. *LIVER AND BILIARY DISEASE*. Disponível em: www.gutjnl.com
 38. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: A systematic review. Vol. 16, *Liver Transplantation*. 2010. p. 300–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209589/>
 39. Rafael Barcena et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. 2006 April 7; 12(13):2070-2074. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087687>.
 40. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver

allografts is prevented by lamivudine therapy. Liver Transplantation. 2001;7(6):513–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443579/>