ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Tratamento da hepatite B crónica no adulto

/ AM Horta e Vale
Doutorada em Medicina/Gastrenterologia pela Universidade do Porto e Consultora de Gastrenterologia / Hepatologia no HSJ.
Directora do Serviço de Gastrenterologia (do Departamento de Medicina) da FMUP.

Serviço de Gastrenterologia HSJ e FMUP

Correspondência:
AM Horta e Vale
Rua Oliveira Monteiro 395
4050-443 Porto
Tel.: 919505855
E-mail: anahortaevale @ iol.pt

/ Resumo

Os pacientes com Hepatite crónica pelo vírus B têm um elevado risco de progressão para cirrose e hepatopatia terminal bem como para hepatocarcinoma (HCC). O objectivo da terapêutica é prevenir estas complicações. Há cinco medicamentos aprovados para o tratamento da hepatite crónica B. Novos agentes continuam a ser investigados e podemos antecipar que estão no caminho de futura aprovação. É crucial que o clínico categorize cada paciente no estádio apropriado da sua doença, com o fim de estabelecer a necessidade ou não de tratar. Os desafios actuais na hepatite B incluem identificar quem deve ser tratado e que fármaco ou combinações devem ser usadas para o tratamento e determinar os alvos correctos do tratamento. Comparam-se eficácia /tolerância e resistência das diferentes opções terapêuticas.

Palavras-chave: Hepatite B, PegInterferão, análogos dos Nucleosídeos/Nucleotídeos.

/ Abstract

Patients with chronic hepatitis B are at increased risk for progression to cirrhosis and end-stage liver disease as well as for the development of hepatocellular carcinoma (HCC). The goal of treatment should be to prevent these complications. There are now five drugs approved for the treatment of chronic hepatitis B .Newer agents continue to be investigated, and we can expect that these will continue to move towards approval. Current challenges in hepatitis B include identifying who should be treated and what drug or combinations should be used for treatment, and determining the correct endpoints of treatment. It is critical that the clinician categorizes each patient into the appropriate disease stage in order to determine the need for therapy. Current challenges in hepatitis B include identifying who should be treated and what drug or combinations should be used for treatment, and determining the correct endpoints of treatment, alternative therapy or a combination therapy regime. We compare the different drugs and its efficacy /tolerance and resistance.

***Key words**: Hepatitis B, PegInterferon, Nucleoside/Nucleotide analogues*

/ Introdução

A hepatite crónica pelo Vírus B (VHB) é uma doença hepática potencialmente progressiva, que contribui para uma enorme fatia da taxa de morbilidade mundial, incluindo mais de metade dos casos de cirrose, de doença hepática terminal e de hepatocarcinoma[1]. A eliminação da infecção e a prevenção das suas complicações são dois objectivos importantes a atingir com o seu tratamento.
Recentemente tornou-se uma doença tratável, sendo actualmente cinco os agentes aprovados e disponíveis para tal, na prática clínica. Novos medicamentos continuam a ser investigados para futura aplicação, alguns até já indicados para a infecção VIH mas ainda não no VHB.
Os desafios do tratamento, na Hepatite B, incluem a identificação de quem necessita ser tratado, com que medicamentos ou combinação deles e com que alvo final.
Não há tratamento para a **Hepatite B aguda** porque a maioria dos adultos imunocompetentes (cerca de 95%), recuperam espontaneamente e desenvolvem imunidade protectora, revelada pela seroconversão.
No entanto, na **Hepatite crónica B** (HC-VHB) é altamente improvável observar este fenómeno, pelo que após confirmação de que é crónica (o que impõe um período de observação e seguimento de pelo menos seis meses), se deve considerar o seu tratamento. Sabemos que o seu curso inclui geralmente quatro fases: fase de **imunotolerância**; fase **imunoactiva**, de "clearance" imunológica do vírus em que se dá a seroconversão do HBeAg para o anti--HBe e que é de uma importância capital na história natural da HC-VHB (com uma frequência anual de cerca de 8-15%); segue-se a fase **inactiva** – portadores inactivos (de replicação baixa); alguns doentes, apesar da seroconversão, mantêm uma replicação alta e outros pelo contrário, evoluem para esta situação por **reactivação** (ambos com hepatite crónica HBeAg-negativa).
A HC-VHB é portanto uma doença dinâmica e os doentes podem transitar entre estádios sucessivos de actividade/inactividade sem grande tradução clínica, pelo que se impõe a sua monitorização a longo termo.
É geralmente classificada em duas categorias, segundo o estádio do antigénio "e": **HBeAg positivo (+)** e **HBeAg negativo (–)**, esta presente naqueles com infecção mais prolongada e com "precore/core" variantes do vírus B (VHB).
Pode ser difícil diferenciar a fase imunotolerante da imunoactiva em doentes HBeAg+, por ex. quando tenham transaminases normais (a idade e a virémia podem ser a chave para as discriminar). No caso de doentes HBeAg (-), o que distingue os portadores inactivos são as virémias menores (<10^4cp/ml) que as daqueles com HC-VHB (que sempre têm virémias mais elevadas)[2,3].
A eliminação completa do VHB não é um objectivo realista, devido à persistência do DNA covalente circular cerrado (cccDNA) do vírus, no núcleo e também pelo facto de este vírus ter a capacidade de se integrar no genoma do hospedeiro (por ser vírus DNA).
Assim, a finalidade chave do tratamento na Hepatite B crónica, visa sobretudo parar ou reverter a lesão hepática e melhorar a sobrevida do doente. Tal intuito é alcançado, induzindo um estádio de inactividade do vírus, com controle imune anti-VHB. No entanto, estes objectivos a longo termo, não são fáceis de "medir" a curto prazo, pelo que foram adoptados uma série de "objectivos clínicos" com marcadores substitutivos da eficácia a longo tempo. Assim, a resposta ao tratamento em doentes com Hepatite B crónica é assinalada monitorizando a clínica (sintomas) e a resposta bioquímica, virológica, imunológica e histológica (ver Quadro 1).

• Na **Hepatite crónica HBeAg (+)**, o primeiro marcador de eficácia para assinalar resposta sustentada é a seroconversão HBeAg (perda do HBeAg e aparecimento do anti-HBe) que é um objectivo mais estrito e rigoroso que a simples perda do HBeAg, pois é um forte indicador de remissão sustentada[4].
A seroconversão HBsAg representa um estado similar ao alcançado pelos doentes que efectivamente conseguem controlar a infecção aguda pelo VHB e é um marcador imunológico de resolução da infecção em qualquer dos tipos de Hepatite crónica B[5].
Outros marcadores de eficácia terapêutica, a curto prazo incluem a normalização de transaminases, supressão do HVB-DNA e melhoria da histologia hepática.

• Na **Hepatite crónica HBeAg (–)**, uma descida do DNA-VHB para <10^4 cp/ml considera-se como um objectivo adequado de resposta virológica e usa-se frequentemente em conjunção com a normalização de transaminases.
Dada a característica natureza flutuante deste subtipo de Hepatite VHB torna-se necessária aqui uma monitorização frequente.
O seguimento destes doentes com HC-VHB é requerido tanto para avaliar a progressão da hepatopatia como para a indicação de iniciar terapêutica, e neste caso, para avaliar então a segurança e eficácia da mesma[4-7].

/ Terapêuticas na hepatite crónica B

Os tratamentos disponíveis e autorizados para aplicação na clínica incluem fundamentalmente dois grupos, baseados em dois modos de acção distintos:

1. Interferão (IFN): convencional (alfa 2a e alfa 2b) e Peguilado (Peg alfa 2a) com dupla propriedade antivírica e imunomoduladora;

2. Análogos dos Nucleosídeos/Nucleotídeos (NA's): com actividade puramente antivírica. Aprovados e disponíveis na clínica: Lamivudina (LAM), Adefovir dipivoxil (ADF), Entecavir (ETV). (Outros ainda em vias de aprovação para futura aplicação clínica, incluem Emtricitabina, Clevudina, Tenofovir e Telbivudina (LdT), entre outros[8].

Estes tratamentos actualmente usados, demonstram que podem modificar substancialmente a história natural da infecção VHB, melhorando significativamente tanto a histologia hepática como o curso clínico e a menor incidência de Hepatocarcinoma e aumentando a probabilidade de sobrevida dos pacientes com HC-VHB.

QUADRO 1	
Tipo de Resposta	**Evidência de Resposta**
IMUNOLÓGICA	**Na infecção crónica HBeAg+:** -HBeAg: perda ou seroconversão (aparecimento do anti-HBe). -HBsAg: perda ou seroconversão (aparecimento do anti-HBs). **Na infecção crónica HBeAg-:** -HBsAg: perda ou seroconversão (aparecimento do anti-HBs).
VIROLÓGICA	Supressão do DNA do VHB (para níveis $<10^5$ cp/ml)
BIOQUÍMICA	Normalização dos marcadores bioquímicos (transaminases)
HISTOLÓGICA	Decréscimo na necro-inflamação e ou da fibrose na biopsia hepática

Resposta completa = resposta virológica e bioquímica e seroconversão do HBsAg.

QUADRO 2 – ESTRATÉGIA DE MANEJO DA HC-VHB (9)

HBeAg	DNA-VHB*	ALT	Estratégia de tratamento
+/-	+	Normal	Pouca eficácia do Tratamento: de considerar só se ALT elevarem
+	+	Elevada	Tratar IFN. Doentes NR ao IFN ou contra-indicado: NA's.
-	+	Elevada	Tratar IFN ou NA's: tempo de tratamento mais prolongado
-	-	Normal	Sem necessidade de tratamento
+/-	+	Cirrose	Compensada: IFN ou NA's. Descompensada: NA's e pensar no Transplante
+/-	-		Compensada: vigilância. Descompensada: Transplante

* $>10^5$ cp/ml
NR: não respondedores; **ALT**: transaminases; **IFN**: Interferão; **NA's**: análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos.

Há no entanto prós e contras nas duas abordagens terapêuticas:

• **IFN's alfa**: oferecem a vantagem de conseguir uma resposta sustentada com curso terapêutico de duração finita, tendo no entanto o inconveniente de apresentar menor tolerância (mais efeitos adversos).

• **NA's**: apresentam uma tolerância muito boa e são eficazes com potente supressão de replicação vírica VHB. No entanto geralmente requerem tratamentos de longa duração (eventualmente por toda a vida) e o seu uso continuado apresenta o inconveniente da emergência de mutantes do vírus com resistência ao antivírico.
Nos doentes com HC VHB **HBeAg (+)**, a seroconversão com NA's pode-se conseguir e mantém-se em 60-70% dos casos, se a medicação se prolongar por seis meses após a seroconversão.
No entanto, particularmente nos doentes com HC VHB **HBeAg (-)**, devido à alta incidência de reactivação ao descontinuar esta terapêutica, geralmente é necessário manter o tratamento indefinidamente. O seu uso será particularmente adequado para conseguir uma remissão mantida (sob tratamento) em doentes HBeAg (-) e em doentes descompensados que não toleram o Interferão.

Há vários factores que se devem ter em consideração antes de iniciar o tratamento antivírico, sendo que há alguns preditivos de resposta, como sejam:

• Infecção adquirida no adulto (idade), sexo feminino, actividade da doença hepática (na biopsia hepática) e valores altos das transaminases (indicando forte resposta imune do hospedeiro), virémias baixas (sugerindo menor replicação hepática do VHB), ausência de comorbilidades (incluindo VIH, VHD e VHC).

• Também se devem sopesar, em relação à terapêutica, potenciais efeitos adversos e complicações, contra-indicações e as respostas a prévios tratamentos.

A escolha da terapêutica basear-se-á fundamentalmente no estádio da doença, factores preditivos de resposta pré-tratamento e também na preferência do doente.
Os doentes devem ser avisados dos efeitos secundários do IFN e informados da necessidade de terapias prolongadas e riscos de resistências, com os NA's.
Em geral, uma remissão sustentada (que se mantém após o tratamento) é o que se visa atingir num doente imunocompetente e sem cirrose nem co-morbilidades.
Pelo contrário, uma remissão mantida (sob tratamento continuado) é um alvo adequado em doentes com cirrose avançada e/ou doença descompensada (se imunocompetentes e sem doenças graves concomitantes).
– Não requerem tratamento os doentes na fase de imunotolerância [HBeAg (+), níveis altos de DNA-VHB e transaminases normais] e os que tiverem infecção inactiva HBsAg (+)[9]. No entanto é mandatória a sua monitorização periódica para vigilância, pois devem tratar-se se e quando desenvolverem doença activa.
– São critérios de tratamento na HC-VHB*: HBsAg (+) pelo menos seis meses; DNA-VHB> 10^5cp/ml (nos HBeAg+) ou $>10^4$ cp/ml (nos HBeAg -) ou $>10^3$ cp/ml (nos doentes sem

* Estão em curso investigações para redefinir uma margem mais alargada de doentes com infecção VHB candidatos a tratamento. Tais redefinições incluem uma alteração dos ensaios mais recentes de determinação do DNA-VHB, detectando níveis de virémias muito inferiores. No Quadro 2 está um guia para estratégia de tratamento e manejo da HC-VHB[9].

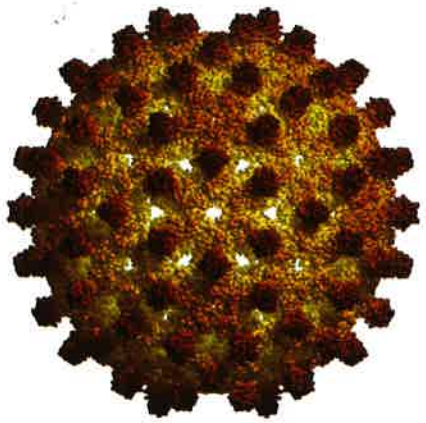
cirrose descompensada[4]; elevação das transaminases persistente ou intermitentemente e /ou evidência de doença hepática activa na biopsia hepática.

REGIME TERAPÊUTICO

• O **Interferão** alfa, sobretudo pela sua capacidade de conseguir resposta sustentada, pode ser considerado como o tratamento de eleição de primeira linha em doentes com Hepatite crónica HBeAg positiva ou negativa com doença activa, moderada ou severa, sem cirrose.
Com IFN convencional o regime recomendado é de quatro a seis meses na HC-HBeAg (+) e de maior duração (pelo menos doze meses) na HC-HBeAg (-), sendo a recidiva alta neste último caso.
O recentemente aprovado Peg IFN alfa 2a, que tem melhor perfil farmacológico, mostrou eficácia superior na HC-HBeAg (+) e com um esquema posológico mais convincente (dose semanal única)[10].
A resposta sustentada (após cessar tratamento) dá-se em cerca de 1/3 dos casos[11] mas o seu uso vê-se limitado pela sua má tolerância devida aos efeitos adversos múltiplos (síndrome gripal, astenia, mialgias, febre, cefaleia, náuseas/ diarreias, alterações cutâneas, irritabilidade/ depressão, perda de peso, etc.).

• Os **NA's** (Lamivudina, Adefovir, Entecavir) podem ser ponderados como alternativa terapêutica na infecção crónica pelo VHB HBeAg (+) ou (-) especialmente se o IFN for contra-indicado, ineficaz ou mal tolerado (doentes com cirrose avançada ou hepatopatia avançada não devem fazer IFN).

A sua dose é diária (100 mg LAM ou 10 mg ADF ou 0.5 mg ETV) em administração oral, durante pelo menos um a dois anos, com excelente tolerância, geralmente semelhante à do placebo, nos ensaios com NA's nas doses terapêuticas indicadas. O ADF em doses de 30 mg/dia associou-se a uma frequência aumentada de efeitos secundários e anomalias laboratoriais renais, pelo que não foi autorizado nesta dose[12].
NA HC HBeAg (+) a seroconversão após um ano ocorreu em 12 – 20 % dos casos[13], podendo aumentar com maior tempo de



tratamento. A baixa percentagem de seroconversão durante o tratamento, sugere que não basta a supressão do DNA – VHB, na maioria dos casos, para conseguir controle imunológico da infecção, sendo portanto necessário um tratamento prolongado.
Não há correntemente recomendações claras da duração óptima do tratamento com NA's e quando é que pode ou deve parar-se naqueles doentes que fazem seroconversão do HBeAg.
A interrupção deste tratamento pode associar-se com seroreversão (reaparecimento do HBeAg circulante) e reactivação, que pode ser fatal especialmente em doentes cirróticos.

RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA

O fenómeno de resistência ao tratamento é uma consequência conhecida na infecção VHB por causa da altíssima replicação vírica, por falta da releitura durante a transcrição reversa do RNA pré-genómico, e pela falha de capacidade destes tratamentos em eliminar o cccDNA-VHB (DNA covalente, circular e cerrado)[14].
Mais ainda, devido à alta percentagem de recidiva ao interromper a terapêutica com NA's, sobretudo na Hepatite HBeAg negativa, torna-se necessário prolongá-la, o que aumenta progressivamente o risco de emergirem estirpes com resistências que podem associar-se a sequelas clínicas graves[13].
As mutantes resistentes à Lamivudina, são plenamente sensíveis ao Adefovir e parcialmente sensíveis ao Entecavir em dose superior (1 mg/d), ambos podendo assim recuperar a eficácia da terapêutica.

EFICÁCIA/TOLERÂNCIA DOS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

• A. INTERFERÃO PEGUILADO

Na Hepatite crónica HBeAg (+)

O PegInterferão alfa 2a mostrou ser significativamente superior ao IFN convencional em todos os parâmetros de eficácia: tanto em relação à seroconversão do HBeAg, de 37% *vs* 25% como na resposta combinada (perda do HBeAg, supressão do DNA-VHB e normalização de transaminases) que é o dobro (24% *vs* 12%)[10, 15]. A sua tolerância é semelhante à do IFN convencional, tanto em relação à frequência como à severidade dos efeitos adversos[15].
O PegInterferão alfa 2a parece ter vantagem, em relação à Lamivudina. De facto sozinho ou em combinação com LAM alcança significativamente mais respostas sustentadas comparado com LAM em monoterapia[14,15], em relação aos dois objectivos primários terapêuticos (seroconversão HBeAg e supressão do DNA-VHB $<10^5$ copias/ml)[16].
Apesar de haver uma supressão mais potente do DNA-VHB durante o tratamento com LAM (com ou sem Peg alfa 2a), a seroconversão do HBeAg é mais frequente nos doentes que fizeram Peg alfa 2a[17].
Isto sugere que de facto, o componente imunomoduladora do Interferão ajudará o hospedeiro a atingir uma resposta eficaz ao

vírus, conseguindo controle imunológico. Mais ainda, e de maior importância, a seroconversão do HBsAg que é frequentemente considerada como o marcador mais fidedigno de remissão, só se observou em doentes tratados com Peg alfa 2a (+/- LAM) sendo rara nos que fazem apenas LAM. As taxas de decréscimo ou de estabilização da fibrose são significativamente superiores nos doentes com resposta virológica.
O PegInterferão alfa 2b, mostrou eficácia em vários estudos[18,19] em que parece também superior à LAM isolada. Mostrou ser aplicável e tolerado em doentes com cirrose preexistente e neutropenia (que são dos mais importantes preditivos de necessidade de fazer redução de dose ou descontinuação da terapêutica)[19].

Na Hepatite crónica HBeAg (-)

A resposta sustentada após 48 semanas, com Peg alfa 2a (180 µg/semana) foi superior à Lamivudina em monoterapia e sem benefício com a sua adição[18].

- B. ANÁLOGOS DOS NUCLEOSÍDEOS (NA's)

1. Lamivudina (LAM)

Ao fim de um ano de tratamento, consegue-se uma perda do HBeAg que ronda os 32%, com uma seroconversão do HBeAg da ordem dos 17% acompanhada de melhoria das transaminases e da histologia hepática[16, 20,21].
Com o prolongamento do tratamento, a percentagem dos casos com *clearance* do HBeAg vai aumentando, chegando a atingir os cerca de 35% aos cinco anos[22].
No entanto, ao cessar o tratamento, o ritmo de seroreversão pode ser de cerca de 54%, manifestamente superior à do IFN (32%)[23].
A importância do tratamento da hepatite B foi inequivocamente demonstrada num ensaio clínico realizado na Ásia e que ficou como um marco, no qual um tratamento de manutenção com LAM (100mg/dia) em doentes com cirrose ou fibrose avançada, demonstrou claramente atrasar a progressão clínica, conseguindo melhoria da sobrevida, redução significativa da incidência de descompensação hepática e do risco de hepatocarcinoma[24] em doentes com Hepatite B e doença avançada.
O ensaio em que tal se demonstrou[24], cessou rapidamente por se ter demonstrado inequivocamente o benefício do tratamento *vs* placebo (progressão de 18% *vs* 8% p <0.001) apesar que cerca de 49% dos doentes com LAM apresentarem a mutante YMDD.
A eficácia a longo termo da Lamivudina vê-se comprometida pela forte resistência que o vírus desenvolve contra o medicamento, devido à emergência de mutantes (nomeadamente a YMDD), o que vai aumentando proporcionalmente com o prolongamento do tratamento sendo de 20%, 38%, 49%, 66%,75% respectivamente ao fim de um, dois, três, quatro ou cinco anos de manutenção da Lamivudina[25,26,27].
Definem-se "pacientes refractários à Lamivudina" como aqueles em que o DNA persiste (bDNA) depois de 36 semanas de LAM ou reaparece enquanto ainda sob o tratamento com LAM ou não responde à reintrodução de LAM após reactivação de virémia ao tentar descontinuar o tratamento.
Em todos os doentes que requeiram tratamentos imunossupressores deve-se testar a prévia exposição ao VHB e naqueles que forem portadores do vírus, o uso de LAM como estratégia profilática de reactivação da doença, mostrou ser de grande utilidade com um impacto significativo no decréscimo deste fenómeno[25, 28, 29, 30]. A sua administração deve ser implementada durante e por um tempo após um curso finito de imunossupressão (por exemplo em doentes sujeitos a quimioterapia, corticoterapia, etc.); porém, se for uma imunossupressão mantida (por exemplo: transplantados renais) o risco de resistência à LAM é grande e outros NA's ainda não foram aqui bem avaliados.

2. Adefovir - Dipivoxil (ADF)

2.1. Na Hepatite crónica HBeAg (+)
Ao fim de 48 semanas, o ADF (10 mg/d) consegue cerca de 15% de seroconversão do HBeAg, associado a redução do DNA-HBV e melhoria histológica[12].
Se bem que geralmente não se observem resistências ao fim de um ano de tratamento, o certo é que depois elas se começam a verificar, podendo atingir os 6% ou 18% aos 3 e 4 anos de tratamento, respectivamente[31,32]. De todas formas, a um ritmo manifestamente inferior à LAM[11,14].
Tem ainda outra vantagem que é a de apresentar actividade antivírica nos doentes com mutações de resistência à LAM, associando-se neste caso a melhoria bioquímica e virológica e boa tolerância quer na hepatopatia VHB compensada quer na descompensada[33] e tanto sozinho como associado à LAM[33,34].

2.2. Na Hepatite crónica HBeAg (-)
Também aqui se mostra eficaz o ADF: ao fim de um ano de tratamento, tanto na supressão da replicação vírica como na melhoria bioquímica e histológica (diminuição de necroinflamação e da fibrose) é sempre superior ao placebo[35].
Ao descontinuar o tratamento (depois de um ano) praticamente todos os doentes reactivavam o que indica a necessidade de terapia continuada nestes doentes HBeAg (-), para manter a supressão do DNA-HBV.
O aparecimento de resistência ao ADF, passando de cerca de 0% ao fim do primeiro ano para 18 e 28% aos 4 e 5 anos, respectivamente, à semelhança do anterior[31, 32]. A partir dos 5 anos, parece que se atinge um "plateau" na taxa de respostas (30), o que suporta que há uma percentagem de doentes que, não respondendo ao ADF, não parece que beneficiem de um prolongamento desta terapêutica. Duas possíveis opções, neste caso, serão a de mudar de medicamento ou tentar combinações terapêuticas.
Ao tratar doentes resistentes à lamivudina, demonstrou-se que juntar ADF à LAM parece ser mais eficaz em reduzir mais a emergência de resistência ao ADF, que fazer a terapia sequencial[36].
Em doentes em monoterapia com ADF, sempre que a resposta viral não for precoce (24 semanas), corre-se o risco de que apareça resistência (37). Assim sendo, é de salientar a importância de monitorizar a resposta vírica durante o tratamento: se não houver supressão significativa do DNA do vírus às 24 semanas, deve considerar-se uma mudança de tratamento (para outro

diferente ou para uma combinação) antes que se desenvolvam resistências.
Estes estudos indicam a necessidade de futuras investigações que explorem o papel de possíveis combinações como estratégia de tratamento de primeira linha.

3. Entecavir (ETV)

Este medicamento provoca uma profunda supressão da replicação vírica (DNA-VHB e um decréscimo importante do cccDNA no fígado) com doses de 0.5mg/dia em doentes *naive* e de 1mg/dia em doentes LAM-resistentes, ambas com acção antivírica (em termos de resposta virológica, bioquímica e histológica) mais potente que a da Lamivudina[35, 38,39,40] tanto na hepatite crónica HBeAg (+)[39,41] como na HBeAg (-)[35,38].
Apesar disso, a percentagem de seroconversão ao ano de tratamento com ETV é de 20 % e portanto não muito superior à da LAM (18 %). Contudo, a supressão mais rápida e profunda do DNA-VHB observada com ETV, pode ser um aspecto promissor deste medicamento e que é o da redução da emergência de resistência vírica, que é nula aos 2 anos (embora ainda faltem dados de uso mais prolongado deste medicamento)[42]. Colonno *et al*[43] apresentaram resultados mostrando ausência de emergência de resistência ao ETV até à semana 96 de tratamento, em todos os doentes sem prévios tratamentos com NA's e sem mutantes à LAM à entrada dos três estudos. Pensa-se que esta inexistência de resistências, além de se poder relacionar com a rápida e sustida supressão da replicação viral com o ETV, se deva também às altas concentrações intracelulares deste medicamento e ao facto de serem necessárias múltiplas substituições para conseguir níveis significativos de resistência.
Além disso, mostra eficácia na HB HBeAg (+) quando esta desenvolve resistência à LAM[40,43] ou ao ADF[44], sendo portanto uma importante alternativa no futuro, como tratamento de manutenção. Neste caso, a dose a usar terá de ser ligeiramente superior, de 1 mg/dia.
No entanto, é conhecido que as mutantes lamivudino-resistentes (M204V/I ± L180M) reduzem a susceptibilidade ao entecavir em cerca de oito vezes. Nos doentes previamente resistentes à LAM, observaram-se resistências de 1% ao ano e 10% aos 2 anos no re-tratamento com ETV[43]. Estes dados alertam para o risco do uso sequencial de antivíricos na HC-VHB e, com base neles, poder-se-á inferir que os pacientes com resistência à Lamivudina, provavelmente não devam ser mudados para ETV em monoterapia[43].

/ Conclusão

Como disse um prestigiado autor num recente editorial, a HC-VHB não só é uma doença passível de prevenção mas é também tratável, com um bom número de excelentes opções acessíveis em 2006[44].
Ainda persistem dúvidas na HC-VHB sobre quem deve ser tratado, com que agente (ou combinação de agentes), por quanto tempo e que alvos a atingir para medir o sucesso ou fracasso da terapêutica.
O problema central é o de que as terapias em uso actual, não conseguem erradicar o vírus VHB e não alcançam a cura da infecção, pelo que o objectivo do tratamento é prevenir a progressão da doença para cirrose/insuficiência hepática e/ou hepatocarcinoma, sendo que, para atingir esta meta, o paradigma corrente da terapêutica actual, é conseguir uma supressão profunda e duradoura do DNA-VHB. Em estudos recentes de seguimento prolongado de uma população tailandesa de doentes com HC-VHB mostrou-se que a incidência de cirrose e HCC aumenta com o gradiente de concentração do DNA-VHB desde níveis baixos até altos[45,46]. Estes achados suportam a hipótese de que a redução do DNA-VHB para níveis baixos ou indetectáveis com tratamento antivírico, pode reduzir a probabilidade destas complicações e isso foi demonstrado, de facto, com a LAM em manutenção[24].
O tratamento deve ser reservado para os doentes que o necessitam, doença activa que se manifesta por hipertransaminasémia, evidência clínica e histológica de progressão da hepatopatia, ou ambas. A decisão de iniciar tratamento, não se pode contudo basear apenas nos níveis de DNA-VHB, pois podem ser elevados em pessoas com doença mínima ou leve.
Há hoje em dia excelentes opções terapêuticas. As vantagens dos tratamentos com NA's pela sua facilidade de administração (oral), excelente tolerância, potente eficácia (supressão do DNA-VHB), e exequibilidade num espectro mais alargado de doentes (incluindo hepatopatia descompensada e algumas comorbilidades), perdem-se ou vêm-se minoradas pela alta percentagem de recidivas, requerendo portanto tratamentos longos e talvez por toda a vida (particularmente no caso das mutantes HBeAg negativas) e pela emergência de resistências. Este tipo de medicação é fácil de começar mas difícil de parar[37]. Antivíricos mais potentes conseguirão evitar a emergência de mutantes resistentes ou então combinações terapêuticas de diferentes antivíricos poderão atingir eficácia superior[37].
O Interferão peguilado, recém aprovado para a infecção VHB, com respostas sustentadas em número não desprezível de doentes, apesar de caro e de menor tolerância (pelos múltiplos efeitos adversos), parece ser candidato a primeira opção terapêutica (definitiva e de duração definida) em grande percentagem de doentes com infecção pelo VHB, sobretudo se HBeAg (+) e sem fibrose avançada.

/ Bibliografia

(1) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, and current and emerging control mesures. J Viral Hepat 2004; 11:97-107.

(2) Nguyen MH, Trinh H, Garcia RT, et al. Significant histology disease in HBV-infected patients with normal to minimally elevated ALT levels at initial evaluation. Hepatology 2005; 42:593A.

(3) Lai M, Afdal N. Role of liver biopsy in patients with normal ALT and high HBV-DNA . Hepatology 2005;42:720A.

(4) Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 857- 861.

(5) Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350:1118- 1129.

(6) Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: up date of recommendations. Hepatology 2004:39:857-61.

(7) de Franchis R, Hadengue A, Lau G et al; EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement (long version). J Hepatol. 2003; 39(Suppl 1):S3-525.

(8) Arosemena LR, Cortes RA, Servin L, Schiff ER. Current and future treatment of chronic hepatitis B. Minerva Gastroenterol Dietol 2005; 51:77-93.

(9) Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:87-106.

(10) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al. PegInterferão alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2003; 10: 298-305.

(11) Hui CK, Zhang HY, Lau GK. Management of chronic hepatitis B in treatment-experienced patients. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33:601-616.

(12) Marceilin P, Chang TT, Lim SG et al; Adefovir Dipivoxil 437 Study group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348:808-816.

(13) Dienstag J. The value and limitations of long-term nucleoside antiviral therapy in chronic hepatitis B. J Hepatol 2005; 42:158-162.

(14) Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. Antivir Ther 2004; 9:1013-1026.

(15) Cooksley WG. The treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B with pegylated Interferão. J Hepat 2003; 39 (Suppl 1): 143-145.

(16) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. PegInterferão alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352:2682-2695.

(17) Fried MW, Lau GKK, Piratvisuth T et al. Greater viral suppression with lamivudine +\- pegInterferão alpha-2a does not translate into improved rates of sustained HBeAg seroconversion: results from a large multinational study. J Hepatol. 2005; 42 (Suppl 2): 176 (A 488).

(18) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated Interferão alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005; 365:123-129.

(19) Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E et al; HBV 99-01 Study Group. The safety of pegylated Interferão alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:1163-1171.

(20) Marce11in P, Lau GK, Bonino F et al; PegInterferão Alfa-2a HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Study Group. PegInterferão alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004; 351:1206-1217.

(21) Dienstag, JL, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999; 341:1256-1263.

(22) Lok A. Gastroenterology 2004; 126:1932-1933. [Reply to: Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003; 125:1714-1722.

(23) Van Nunen, Hansen BE, Suh DJ et al. Durability of HBeAg seroconvertion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and ALT. Gut 2003; 52:420-24.

(24) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004; 351:1521-1531.

(25) Martin E, Rendon P, De Diego L et al. Role of lamivudine in the reactivation of hepatitis B virus infection in immunodepressed patients. Rev Esp Enferm Dig 2003; 95:803-8.

(26) Leung NWY, Lai CL, Chang TU et al. Extended treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconvertion rates: results after 3 years of therapy. Hepatology 2001; 33:1527-1532.

(27) Liaw YF, Leung NWY, Chang TT et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2000; 119:172–180.

(28) Samuel D, Kimmoun E. Immunosuppression in hepatitis B virus and hepatitis C virus transplants: special considerations. Clin Liver Dis 2003; 7:667-681.

(29) Shibolet O, Ilan Y, Gillis S et al. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. Blood 2002; 100:391-396.

(30) Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. Eur J Haematol 2005; 74:254-258.

(31) Locarnini S, Qi X, Arterburn S et al. Incidence and predictors of emergence of Adefovir resistant HBV during 4 years of adefovir dipivoxil therapy for patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2005;42 (Suppl 2):S17.

(32) Hadziyannis SJ, Heathcote EJ et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352:2673-2681.

(33) Perrillo R, Hann HW, Mutimer D et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. Gastroenterology 2004; 126:81- 90.

(34) Peters MG, Hann H, Martin P et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with Lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 2004; 126:91-101.

(35) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348:800-807.

(36) Manolakopoulos S, Bethasnis S, koutsounis S, et al. Adefovir alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine resistance chronic HBeAg-negative hepatitis B. Hepatology 2005;42:592A.

(37) Lampertico P, Marzano A, Battista g, e tal. A multicenter Italian study of rescue adefovir dipivoxil therapy in lamivudine resistant patients: a 2 year analysis of 604 patients Hepatology 2005; 42:591A.

(38) Shouva1 D, Lai CL, Cheiquer L et al. Entecavir demonstrates superior histological and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naive HBeAg(-) chronic hepatitis B: results of phase III trial ETV-027. Hepatology 2004; 40 (4 suppl 1): 707A.

(39) Gish RG, Chang TT, Gadano A et al. Entecavir results in substantial virulogical and biochemical improvement in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients Hepatology 2005;42:267A.

(40) Sherman M, Yurdaydin C, Soriano J et al; the Behold Study Group. Entecavir is superior to continued Lamivudina for the treatment of Lamivudina-refractory, HBeAg (+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-026. Poster presented at: 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (55th AASLD). Hepatology 2004; 40 (4 suppl 1): 1152 A.

(41) Chang TT, Gish R, de Man R et al; the BEHOLD Study Group. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg (+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-022 in nucleoside naive patients. Hepatology 2004;40 (4 suppl 1): 193A.

(42) Shaw T, Locarnini S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2:853-871.

(43) Collono R, Rose R, Levine S, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. Hepatology 2005; 42:573A

(44) Hoofnagle JH. Hepatitis B-preventable and now tractable. N Engl J Med 2006; 354:1074-75.

(45) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130:678-686.

(46) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295:65-73.