

# Hepatite B Crónica

**Autores:** Teresa Moreira, Jorge Areias

**Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia**

**Data de elaboração:** Junho de 2008

## INTRODUÇÃO

A hepatite B crónica constitui um importante problema de saúde pública a nível mundial. Estima-se que existam cerca de 2 mil milhões de infectados pelo vírus da hepatite B (VHB) e cerca de 400 milhões de pessoas com hepatite B crónica em todo o mundo.

Cerca de 15-40% dos portadores do vírus irão desenvolver complicações graves ao longo da vida. Este vírus é responsável por 0,5-1,2 milhões de mortes por cirrose hepática e hepatocarcinoma, anualmente.

A prevalência do AgHBs varia muito a nível geográfico e os países podem ser definidos como tendo prevalência elevada ( $\geq 8\%$ ), intermédia (2-7%) ou baixa (<2%). Nos países desenvolvidos a prevalência é mais elevada entre os imigrantes de países de prevalência elevada ou intermédia e naqueles com factores de risco.

A história natural da hepatite B crónica é complexa e causa um espectro clínico da doença variado.

O risco de desenvolver infecção crónica pelo VHB após a exposição aguda varia de cerca de 90% nos recém-nascidos de mães AgHBe +, a 25-30% em crianças de idades < 5 anos até < 5% em adultos. O risco é também superior em indivíduos imunocomprometidos.

## DEFINIÇÕES

### Hepatite crónica B

Doença necro-inflamatória do fígado, causada pela infecção persistente com o VHB. Pode ser dividida em AgHBe (+) ou AgHBe (-)

1. AgHBs (+) > 6 meses
  2. DNA VHB > 20.000 IU/L (105 cópias/ml)
- Valores entre 2.000 e 20.000 IU/L (104-105 cópias/ml) são habitualmente observados na hepatite crónica B AgHBe (-)
3. Elevação persistente ou intermitente da ALT/AST
  4. Histologia: hepatite crónica com infiltrado necroinflamatório moderado a severo (score necroinflamatório  $\geq 4$ )

### Estado de portador inactivo

Infecção persistente do fígado pelo VHB, sem doença necroinflamatória significativa.

1. AgHBs (+) 6 meses
2. AgHBe (-), Anti-HBe (+)
3. DNA VHB 2.000 IU/L (104/cópias/ml) < 20.000 IU/L (105 cópias/ml) – segundo alguns autores

4. ALT/AST persistentemente normal (implica um seguimento longitudinal)
5. Histologia confirma a ausência de hepatite significativa (score necroinflamatório < 4)

### Hepatite B resolvida

Infecção pelo VHB passada, sem evidência de infecção activa virológica, bioquímica ou histológica ou doença.

1. História prévia conhecida de hepatite B aguda ou crónica, ou a presença de anti-HBc +/- anti-HBs
2. AgHBs (-)
3. Níveis de DNA VHB indetectáveis
4. ALT normal

### Definições e termos utilizados

- Exacerbação aguda ou flare de hepatite B
- Reactivação
- Eliminação AgHBe
- Seroconversão AgHBe
- Reversão AgHBe

### HISTÓRIA NATURAL

O início da hepatite B crónica é marcado pela persistência do AgHBs, níveis elevados de virémia e presença de AgHBe.

Na infecção adquirida na fase perinatal, os doentes tendem a apresentar níveis normais de transaminases, com DNA do VHB elevado e persistência de AgHBe (fase imunotolerante). Embora a biopsia hepática não seja habitualmente realizada nesta fase, existem estudos que demonstram actividade inflamatória ou fibrose mínimas ou inexistentes.

Na infecção adquirida na vida adulta, a fase inicial da infecção acompanha-se por marcada actividade da doença, com transaminases elevadas, numa tentativa de clearance dos hepatócitos infectados (fase imunoactiva). A histologia demonstra marcada actividade necroinflamatória, com graus variados de fibrose. Durante esta fase pode ocorrer a seroconversão AgHBe (perda do AgHBe e aquisição do anticorpo anti-HBe) que ocorre a uma taxa de 8-12% ao ano; acompanha-se normalmente de uma queda do DNA VHB para níveis inferiores a 20.000 IU/L, e representa a transição para fase de portador inactivo (fase de imuno-control). Alguns doentes também perdem o AgHBs, tratando-se de uma resolução espontânea da hepatite crónica B. A perda do AgHBs ocorre espontaneamente a uma taxa de 0,5%/ano.

	AASLD 2007 (Lok et al.)	U.S. algorithm 2006 (Keeffe et al.)
AgHBe (+)	DNA VHB $\geq$ 20 000IU/ml ou $\geq$ 105 cópias/ml e ALT > 2XULN Considerar biopsia se > 40 anos, ALT 1-2XULN, hx familiar de CHC e tratar se necessário	DNA VHB $\geq$ 20 000IU/ml ou $\geq$ 105 cópias/ml e ALT > ULN (30 IU homem, 19 IU mulher) Considerar biopsia se ALT normal e idade > 35 anos e tratar se necessário
AgHBe (-)	DNA VHB $\geq$ 20 000IU/ml ou > 105 cópias/ml e ALT > 2 X ULN Considerar biopsia se DNA VHB $\geq$ 2 000 IU/mL e ALT 1-2XULN e tratar se necessário	Se DNA VHB $\geq$ 2 000 IU/mL e ALT > ULN Considerar biopsia se ALT normal e idade > 35 a e tratar se necessário
Cirrose	DNA VHB > 2 000 IU/mL Se DNA VHB < 2 000, considerar tratamento se ALT > ULN; se DNA negativo observar	DNA VHB $\geq$ 2 000 IU/mL Se DNA VHB < 2 000, considerar tratamento ou observar
Cirrose descompensada	Referenciar para transplante e tratar	Referenciar para transplante e tratar

ULN = Limite superior do normal

Alguns doentes nos quais ocorre seroconversão AgHBe apresentam novamente níveis elevados de DNA do VHB e transaminases elevadas. Estes doentes apresentam uma forma mutante do VHB, com mutação nas regiões do precore ou promotor do core, que impede ou “down-regulates” a produção de AgHBe (fase de imuno-escape). Esta forma de hepatite é chamada de hepatite crónica B AgHBe negativo e cursa com níveis de DNA mais baixos que a Hepatite B AgHBe (+). Estes doentes são habitualmente mais velhos e apresentam doença hepática mais avançada, uma vez que a Hepatite B AgHBe (-) representa uma fase mais tardia da infecção.

A distinção entre o estado de portador inactivo e hepatite crónica B AgHBe (-) requer um seguimento/avaliação longitudinal, devido à flutuação dos valores de transaminases e DNA.

## OBJECTIVOS DO TRATAMENTO

### Objectivos a longo prazo:

- Prevenir e atrasar o desenvolvimento de complicações: cirrose e hepatocarcinoma.

### Objectivos imediatos:

- Supressão vírica (DNA VHB < 2.000 IU/L)
- Normalização da ALT
- Melhoria histológica
- Seroconversão AgHBe (apenas na Hepatite cónica B AgHBe+)
- Perda do AgHBs

## INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO

É importante definir o ponto da história natural em que cada doente se encontra. Esta categorização é feita com base: presença ou ausência de AgHBe, replicação vírica (DNA VHB), valor de ALT e histologia hepática. Esta avaliação permite definir o perfil de cada doente de forma a determinar a melhor estratégia de tratamento.

### Caracterização da Doença

- AgHBe positivo ou negativo
- Replicação vírica (DNA VHB)
- ALT elevada ou normal
- Histologia hepática (fibrose)

### FÁRMACOS DISPONÍVEIS

**Peginterferão alfa-2a (Pegasys)** - 180 mcg/semana - 48 semanas

#### • Vantagens

- Duração de tratamento definida (48 semanas)
- Taxa de resposta sustentada elevada
- Elevada taxa de seroconversão HBe - 27%
- Elevada taxa de supressão DNA VHB - 25%
- Elevada taxa de seroconversão HBs
- Ausência de resistências

#### • Desvantagens

- Via de administração: injectável
- Efeitos laterais frequentes
- Contra-indicado na cirrose descompensada
- Custo

### Peg IFN – O doente ideal

- Idade jovem
- ALT elevada (> 5 x ULN)
- DNA VHB baixo (< 200,000 IU/mL)
- Raça negra
- Sem contra-indicações para o seu uso
- Genotipo A (melhor que D) ou B (melhor que C)?

### Análogos dos nucleos(t)ídeos:

**1. Lamivudina** (Epivir-HBV®): 100 mg/dia, via oral (aprovado pela FDA em 1998)

#### • Vantagens

- Bem tolerada; via de administração oral
- Excelente perfil de segurança
- Baixo custo

#### • Desvantagens

- Elevada taxa de resistências (YMDD) e resistências cruzadas com outros análogos nucleosídeos.
- Taxas modestas de seroconversão AgHBe: ~ 20% no 1º ano, que aumenta com a duração do tratamento
- Seroconversão AgHBs rara

### Quando usar a Lamivudina?

#### • Não deverá ser de 1ª linha

- Tratamentos de curta duração (p.ex. prevenção de reactivação durante QT, Imunossupressão).
- Segurança: Durante a gravidez.
- Custo: Hepatite Crónica B nos países em desenvolvimento ou sub-desenvolvidos.

**2. Adefovir dipivoxil** (Hepsera®): 10 mg/dia, via oral (aprovado pela FDA em 2002)

#### • Vantagens

- Bem tolerado; via de administração oral
- Baixa incidência de resistências, especialmente nos 1º e 2º anos
- Eficaz contra VHB resistente à lamivudina

#### • Desvantagens

- Reposta lenta e taxa elevada de não-respondedores
- Taxas de seroconversão de AgHBe modestas: ~ 12% no 1º ano, que aumenta com a duração do tratamento
- Seroconversão AgHBs rara
- Potencial de toxicidade renal? (ajuste de dose se TFG<50 mL/min).
- Custo superior ao tenofovir

**3. Entecavir (ETC)** (Baraclude®): 0.5 mg/dia (doentes naïve); 1.0 mg/dia (doentes resistentes à lamivudina), via oral (aprovado pela FDA em 2005)

#### • Vantagens

- Bem tolerado; via de administração oral
- Elevada potência anti-vírica
- Baixa incidência de resistências em doentes “naive” (1% aos 5 anos)
- Eficaz no VHB resistente à lamivudina, mas necessárias doses superiores e elevado risco de resistências (51% aos 5 anos)
- Excelente fármaco de primeira linha

#### • Desvantagens

- Taxas de seroconversão AgHBe modestas (21% a 1 ano, mas aumenta com a duração do tratamento)
- Seroconversão AgHBs rara
- Dados sobre eficácia e segurança a longo prazo ainda escassos

**4. Tenofovir (TDF)** (Viread®): 300 mg/dia, via oral (aprovado pela FDA em 2008)

Recentemente aprovado para o tratamento da Hepatite crónica B, é um fármaco estruturalmente relacionado com o adefovir, mas com potência anti-vírica muito superior (supressão vírica – DNA < 400 cópias/mL: 76% vs 13%). Bem tolerado. Sem evidência de toxicidade renal significativa. Sem resistências conhecidas até à data (0%). Por estes motivos, constitui um excelente fármaco de primeira linha. Ausência de dados sobre segurança e tolerabilidade a longo prazo.

**5. Telbivudina (LdT)** (Tyzeka®, Sebivo®): 600 mg/dia, via oral (aprovado pela FDA em 2006)

L-Nucleosídeo, com potente actividade anti-vírica, mais potente que a lamivudina na supressão da replicação do VHB. Contudo está associada a elevada taxa de resistências (até cerca de 25% aos 2 anos), com resistências cruzadas com a lamivudina (YMDD). Bem tolerada, com perfil de segurança sobreponível ao da lamivudina. Ainda não disponível para uso no nosso país.

### DURAÇÃO DO TRATAMENTO COM OS ANÁLOGOS?

#### • Hepatite B AgHBe (+)

- Tratar até à seroconversão AgHBe + 6 meses após (tratamento de consolidação)
- Monitorizar após a suspensão do tratamento (risco de recidiva)

#### • Hepatite B AgHBe (-)

- Tipicamente necessitam de terapêutica de longa duração
- Suspender se houver clearance do AgHBs

Resistências aos diferentes anti-víricos (%)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
LAM	14%				69%
ADV	0%	2-3%	11%	18%	29%
ETV (LAM-naive)			<1%	<1%	<1%
ETV (LAM-R)	6%	8%	18%	46%	51%
Ltd (AgHBe (-)/AgHBe (+))	2.7 / 4.4%	8.6 / 21.6%			

- Supressão vírica sustentada associa-se a melhoria histológica e do prognóstico (cirrose, CHC)

- **Cirrose Compensada:** Tratamento de longa duração
- **Cirrose descompensada:** Tratamento de longa duração (de preferência combinado LAM+ADV).

### RESISTÊNCIAS

#### Consequências das Resistências

- ↑↑ HBV DNA
- ↑↑ ALT
- Agravamento da histologia
- Possível descompensação clínica (mau prognóstico em doentes cirróticos).

### NOMENCLATURA

#### Não reposta (primary treatment failure)

Diminuição <1 log<sub>10</sub> IU/ml do DNA do VHB após 3 meses de tratamento. Habitualmente relacionada com a má adesão à terapêutica.

**Resistência genotípica:** Mutação no genoma do VHB que se desenvolve durante o tratamento anti-vírico e que confere resistência (e diminuição da eficácia) ao agente anti-vírico.

**Breakthrough virulógico:** Rebound do DNA do VHB (> 1 log<sub>10</sub> IU/ml) durante o tratamento após o desenvolvimento de resistências genotípicas.

**Breakthrough clínico e bioquímico:** Elevação da ALT. Coincide frequentemente com uma elevação da carga viral e pode re-

sultar num flare de hepatite e mais raramente em descompensação hepática.

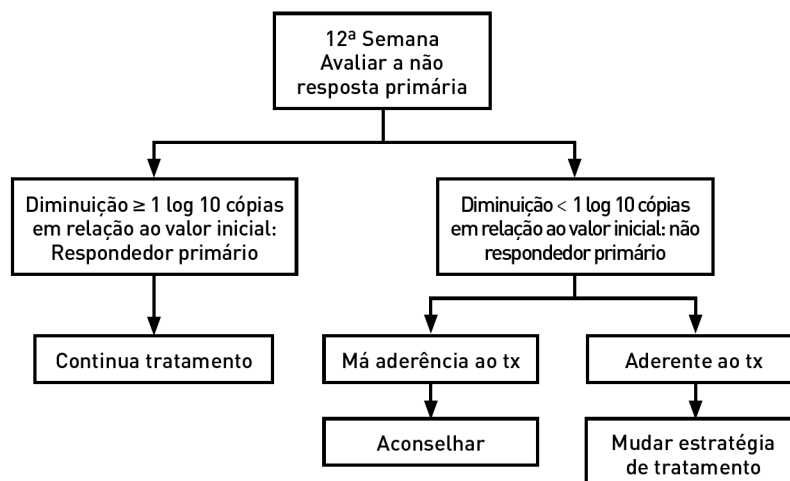
### ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DE RESISTÊNCIAS

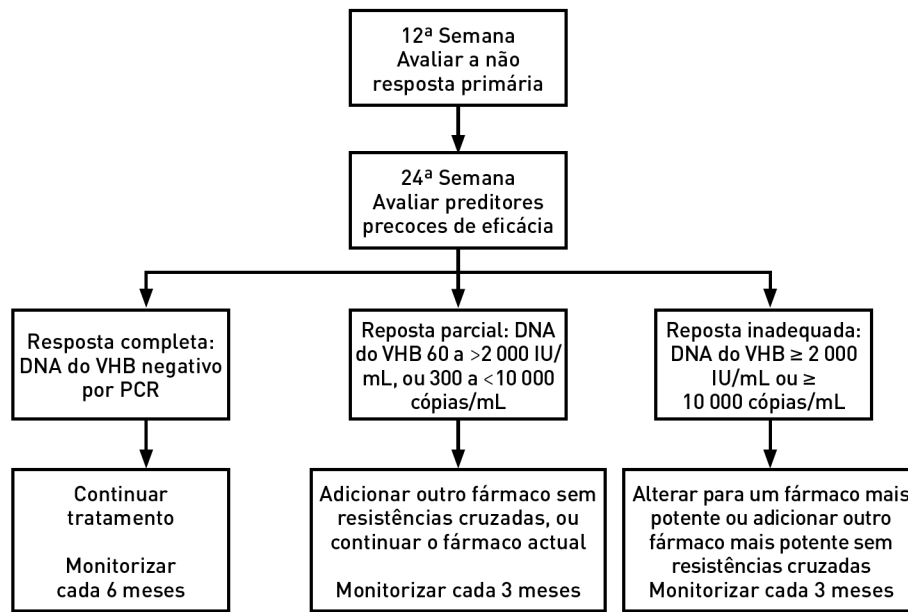
#### Prevenção

- Maximizar o tratamento anti-vírico: Evitar tratamentos desnecessários; Selecionar o regime antivírico mais eficaz, com a mais baixa taxa de resistências.
- Maximizar as barreiras genéticas às resistências: Evitar monoterapia sequencial; evitar interrupções de tratamento; Escolher fármacos que requerem múltiplas mutações para a resistência.
- Aumentar as barreiras farmacológicas: Assegurar a adesão do doente ao tratamento.

#### Monitorização

- Modificação precoce da estratégia de tratamento (antes da elevação da carga viral).





Adaptado de: Roadmap approach to on-treatment management of patients with chronic hepatitis B receiving oral antiviral therapy [Keeffe et al. 2007]

### Tratamento das resistências

- Lamivudina-R: Adicionar tenofovir ou adefovir
- Adefovir-R: Adicionar lamivudina; Alterar ou adicionar entecavir
- Entecavir-R: Alterar ou adicionar tenofovir ou adefovir
- Telbivudina-R: Alterar ou adicionar tenofovir ou adefovir. ↗