Hepatite crônica B

Carlos Eduardo Brandão-Mello

ASPECTOS GERAIS

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é um sério problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de cirrose e de carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo. Estima-se que existam cerca de 350 a 400 milhões de indivíduos infectados pelo HBV em todo o mundo, dos quais cerca de meio a um milhão morrem anualmente de doenças relacionadas à agressão hepática induzida pelo HBV.

O HBV é vírus DNA, de 42 nm de diâmetro, pertencente à família dos *Hepadnaviridae*. Além do HBV, esta família compreende, dentre outros, os vírus que infectam marmotas (WHV), esquilos (GSHV) e patos de Pequim (DHBV). Dentre as características comuns aos hepadnavírus, destaca-se o fato de serem predominantemente hepatotrópicos e de o HBV e o WHV estarem relacionados com o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular¹.

Algumas características são semelhantes entre os hepadnavírus e os retrovírus, como a forma de transmissão, preferencialmente sexual e materno-infantil, replicação intracelular, possibilidade de integração do genoma viral ao genoma do hospedeiro e tropismo por células do sistema imunológico, principalmente linfócitos e células mononucleares periféricas.

A história natural da infecção crônica pelo HBV é complexa e variável, sendo a gravidade e a progressão da doença subjacente determinadas pela interação entre o sistema imune do hospedeiro, fatores virais e ambientais diversos. Recentes avanços no conhecimento dos desfechos clínicos e dos fatores prognósticos que afetam a progressão da doença propiciaram melhor abordagem diagnóstica e terapêutica da infecção crônica pelo HBV.

EPIDEMIOLOGIA

O HBV tem transmissão predominantemente sexual, parenteral (no passado remoto por transfusão de sangue e seus derivados e, nos dias de hoje, pelo uso de drogas ilícitas injetáveis), vertical e, mais raramente, por contato domiciliar e nosocomial.

O período de incubação do HBV varia de 42 a 180 dias, podendo estar presente na saliva, no sêmen e em outros fluidos biológicos, como o liquor e a secreção vaginal. Admite-se que o HBV é aproximadamente 100 vezes mais infeccioso que o HIV e 10 vezes mais que o HCV².

A prevalência da infecção pelo HBV é elevada em indivíduos sexualmente promíscuos (homo e heterossexuais – 6%) e em usuários de drogas ilícitas injetáveis (7%). Outros grupos de risco incluem os profissionais da área de saúde, como dentistas, enfermeiros, médicos, funcionários de banco de sangue e de laboratórios e internos de instituições para deficientes mentais (10 a 20%).

A transmissão vertical do HBV de mães HBsAg e HBeAg positivo para o recém-nato durante o trabalho de parto é a principal via de contaminação observada em regiões de alta endemicidade, como no sudeste asiático e na África subsaariana, sendo que o risco de cronificação, nesses casos, pode atingir 60 a 90%.

A frequência da infecção pelo HBV e os modos de transmissão são marcadamente diferentes nas diversas regiões do globo. Nos Estados Unidos (excetuando o Alasca, com alta prevalência), na Europa Ocidental e na Austrália, a doença tem baixa endemicidade, com ocorrência de infecção primária na idade adulta e taxas de cronificação de 0,2 a 0,9%. Taxas intermediárias de prevalência entre 2 e 7% são observadas na Índia, em certas regiões do Oriente Médio, Ásia Ocidental, Japão, Rússia, leste e sudeste da Europa e a maior parte das Américas Central e do Sul. Em contraste, a infecção pelo HBV é altamente endêmica na China, no Sudeste Asiático, na África subsaariana, nas Ilhas do Pacífico e em certas regiões do Oriente Médio, onde as taxas de prevalência da infecção crônica atingem 8 a 15%. No Brasil, em geral, encontra-se baixa prevalência na Região Sul (0,5 a 1%) e alta (> 3%) na Região da Bacia Amazônica¹.

A idade de contágio é, isoladamente, a principal característica epidemiológica da hepatite B, afetando diretamente a endemicidade e devendo ser considerada no planejamento e na implementação das estratégias de prevenção. Nas regiões de baixa prevalência, a infecção ocorre, em geral, na vida adulta, por via sexual e percutânea. Nas áreas de prevalência intermediária, a transmissão ocorre em todas as idades, embora a infecção na primeira infância seja responsável pela manutenção de altas taxas de infecção crônica. Nas de alta endemicidade, a transmissão é predominantemente vertical (perinatal) ou horizontal antes dos 5 anos de idade¹.

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

A infecção aguda pelo HBV é geralmente anictérica, com alto índice de cura (90 a 95%) nos adultos imunocompetentes. A infecção adquirida no período perinatal é acompanhada de enorme tendência à cronificação (> 90%), assim como nos imunodeprimidos (transplantados e coinfectados pelo HIV).

O curso natural da infecção crônica pelo HBV pode ser dividido em quatro fases: a) imunotolerância; b) imunoeliminação (*imunoclearance*); c) inativa, de baixa ou não replicativa; e d) reativação³⁻⁵.

A fase imunotolerante é caracterizada pela presença de HBeAg positivo, altos títulos de HBV-DNA no soro e tecido, aminotransferases normais ou minimamente elevadas e histologia hepática normal ou com mínima atividade, mas com intensa expressão imuno-histoquímica de HBcAg e HBsAg. A maioria dos recém-natos e crianças com infecção crônica pelo HBV de aquisição perinatal se apresentam na fase de imunotolerância com HBeAg positivo e transaminases normais. Esta fase de imunotolerância pode durar até 10 a 30 anos e pode, geralmente, ser mais curta ou ausente nos adultos e adolescentes infectados pelo HBV³⁻⁵.

Após período variável de tempo, a imunotolerância ao HBV é perdida e o sistema imune se organiza para agredir os hepatócitos infectados. É pouco frequente a negatificação espontânea do HBeAg, sendo que, em crianças chinesas, a prevalência de HBeAg é de 90% em menores de 5 anos de idade e de quase 80% em idade inferior a 20 anos. A pequena taxa de clareamento viral nas primeiras 2 a 3 décadas de vida explica a alta frequência de transmissão mãe-filho em áreas geográficas de alta endemicidade⁶.

A segunda fase de imunoeliminação é caracterizada pela presença de aminotransferases elevadas; títulos flutuantes, porém progressivamente declinantes de HBV-DNA e atividade necroinflamatória no fígado. Nesta fase, a doença hepática crônica é habitualmente replicativa, caracterizada por títulos elevados de HBV-DNA (> 20.000 UI/mL) nos pacientes HBeAg positivo, podendo evoluir ao final de 20 anos para cirrose hepática e CHC. Menos de 1% dos indivíduos infectados desenvolve formas de hepatite fulminante creditada ao HBV.

Os episódios de exacerbação resultam do ataque dos linfócitos T citotóxicos (CD8) aos hepatócitos infectados pelo HBV. Esse ataque pode ser decorrente de um súbito aumento da carga viral ou de mudança na distribuição do antígeno HBcAg, que de nuclear passaria para citoplasmático. Embora os episódios de exacerbação possam resultar no clareamento do vírus, produzem agressão ao fígado e, como consequência, piora das lesões hepáticas. Vale lembrar que, durante a exacerbação, o anticorpo IgM anti-HBc pode se positivar. Esse fato, associado à elevação das transaminases e à frequente ausência de

sintomas previamente à exacerbação, pode dificultar bastante o diagnóstico diferencial com a hepatite aguda³⁻⁵.

Um importante desfecho da fase de imunoeliminação é a soroconversão do HBeAg para anti-HBe, que é habitualmente seguida por acentuada redução na replicação viral do HBV-DNA, remissão bioquímica e pouca ou nenhuma atividade necroinflamatória na histologia hepática e, por conseguinte, risco diminuído de progressão para cirrose e suas complicações em mais de 65 a 90% dos pacientes. A taxa de soroconversão espontânea do HBeAg varia entre 10 e 15% ao ano em adultos e crianças com alanina aminotransferase (ALT) elevada, porém é menor que 5% ao ano em crianças asiáticas na fase de imunotolerância. Os fatores preditivos de maiores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg são os títulos mais elevados de ALT; genótipo A e B do HBV; idade mais velha e etnia (diferente de asiáticos).

A terceira fase de baixa ou mínima replicação (estado do portador crônico inativo do HBsAg) é caracterizada por HBeAg negativo e anti-HBe positivo, títulos baixos ou indetectáveis do HBV-DNA (< 2.000 UI/mL), enzimas e histologia hepáticas normais ou com mínimas alterações. Em determinadas situações, podem-se identificar pacientes que desenvolveram cirrose durante a fase replicativa e que evoluem para estados de portador inativo do HBsAg, com cirrose inativa³⁻⁵.

Durante o período de soroconversão do HBeAg, por força e pressão do sistema imune, mutações na região pré-core do HBV podem ocorrer, originando o desenvolvimento de cepas mutantes HBeAg negativo e anti-HBe positivo, com intensa replicação viral e elevação de aminotransferases. Essa cepa mutante, originalmente encontrada na bacia do Mediterrâneo e descrita por Brunetto et al.⁷, origina as formas de hepatite crônica HBeAg negativo. Essa quarta fase é caracterizada pela presença de sorologia para o HBeAg negativo com anti-HBe positivo, títulos de HBV-DNA > 2000 UI/mL, ALT elevada e intensa atividade necroinflamatória na biópsia hepática.

A mutação predominante na região pré-core é uma alteração no nucleotídeo 1896, provocando um códon de terminação, com consequente parada de produção do HBeAg. Contudo, a replicação do HBV e a expressão do HBcAg no fígado não são afetadas. Dessa forma, a presença de transaminases alteradas, de HBV-DNA no soro e de HBcAg no fígado com hepatite crônica permite o diagnóstico de hepatite crônica por HBV com mutação pré-core. A prevalência dessas formas mutantes varia bastante em diferentes partes do mundo, tendo sido mais encontradas em países do Mediterrâneo e no Japão. A presença da mutação pré-core está preferencialmente ligada aos genótipos B, C, D e E do HBV. A incidência cumulativa de hepatite crônica HBeAg negativo foi de 25% após 16 anos em uma coorte de pacientes que espontaneamente soroconver-

teram o HBeAg. Cerca de 50% dos pacientes com a forma de hepatite crônica HBeAg negativo apresentam amplas flutuações nos títulos séricos de ALT e de HBV-DNA e cerca de 25 a 30% desses pacientes podem se apresentar com ALT normais. Dessa forma, o diagnóstico diferencial entre a fase não replicativa e a de hepatite crônica HBeAg negativo necessita da determinação seriada de ALT e da carga viral do HBV-DNA³⁻⁵.

A chance de imunoeliminação ou perda espontânea do HBsAg durante a fase de portador inativo do HBV é de 1 a 2% por ano em indivíduos de cor branca e 0,05 a 0,8% em portadores crônicos chineses. A imunoeliminação espontânea do HBsAg, assim como aquela induzida pelo tratamento antiviral com o interferon, traduz-se por melhor prognóstico a longo prazo, exceto nos cirróticos ou naqueles coinfectados com os vírus delta (HDV) ou C (HCV).

A probabilidade de evolução para a infecção crônica pelo HBV é inversamente proporcional à idade de contágio e depende de inúmeros fatores ligados ao hospedeiro (idade, sexo, etnia), ao vírus (genótipo, heterogeneidade genômica) e ambientais (coinfecção, álcool, comorbidades). Aproximadamente 90% dos neonatos de mães HBsAg positivo e 25 a 50% dos contaminados antes dos 5 anos de idade cronicam a infecção, enquanto apenas de 6 a 10% dos adultos têm a mesma evolução^{1,6}.

A coinfecção pelos vírus HBV e HCV é acompanhada de maior intensidade de fibrose e maior rapidez de progressão para a cirrose. De igual modo, a superinfecção pelos vírus HBV e HDV (vírus da hepatite delta) é associada com o desenvolvimento de surtos de hepatites agudas graves e fulminantes, principalmente nas regiões da Amazônia brasileira e colombiana.

COMPLICAÇÕES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO HBV

As complicações da infecção crônica pelo HBV incluem a progressão para cirrose, descompensação hepática, CHC e morte relacionada à doença hepática. A incidência de cirrose hepática em pacientes com hepatite crônica B HBeAg positivo oscila entre 2 e 6 por cada 100 pessoas/ano, com incidência cumulativa de 8 a 20% ao final de 5 anos. Estudo longitudinal realizado em Taiwan com 240 portadores assintomáticos HBeAg positivo, com ALT normais, mostrou a ocorrência de cirrose em 5%, com incidência de 0,5 caso por 100 pessoas/ano e incidência cumulativa de 12,6% após 17 anos de acompanhamento. Progressão para a cirrose parece ser mais rápida em pacientes com hepatite crônica HBeAg negativo, com incidência reportada de 8 a 10 por 100 pessoas/ano⁸.

Estudo conduzido em Taiwan por Chen et al.⁹, analisando 3.851 pacientes por intervalo de tempo de 12 anos, revelou incidência de 10,5% de casos de

cirrose e 4,5% de CHC. Uma observação interessante desse estudo é que o risco relativo para o desenvolvimento de cirrose hepática, independentemente do *status* de ALT e do HBeAg, era consideravelmente maior quanto maior fosse a carga viral basal do paciente. Logo, naqueles portadores de infecção pelo HBV com carga viral $< 10^4$, o RR (risco relativo) para o desenvolvimento de cirrose era de 1 para os pacientes HBeAg negativo e de 2,6 para os HBeAg positivo. Por outro lado, o RR era, respectivamente, de 4,9 e 8,6 naqueles com carga viral $> 10^6$.

O risco de desenvolvimento de CHC em pacientes com infecção crônica pelo HBV parece variar na dependência da área geográfica e do estágio da doença hepática subjacente. Na presença de cirrose hepática preexistente, o risco de desenvolver CHC é significativamente maior do que naqueles sem cirrose. A taxa de incidência de CHC variou de 0,2 por cada 100 pessoas/ano entre os portadores inativos do HBsAg, para 1 em indivíduos com hepatite crônica pelo HBV, porém sem cirrose, chegando a 3,2 em cirróticos compensados. A incidência cumulativa de CHC foi de 15% em 5 anos entre os cirróticos no sudeste asiático e menor (10%) no grupo cirrótico na Europa.

Em outro estudo, o risco relativo de desenvolvimento de CHC em portadores de infecção crônica pelo HBV foi de 60,2 para aqueles pacientes HBsAg e HBeAg positivo e de 9,6 para os HBsAg positivo e HBeAg negativo, com incidência cumulativa de 5 e 1,5% ao final de 5 anos, respectivamente, para os pacientes HBeAg positivo e HBeAg negativo⁸.

A taxa de mortalidade relacionada a causas hepáticas em pacientes com infecção crônica pelo HBV difere de acordo com a população estudada. É rara em portadores inativos do HBsAg (0 a 0,03 por 100 pessoas/ano) e ao redor de 3,5 em cirróticos compensados, com taxa de mortalidade de 14 a 20% em 5 anos para este último subgrupo. Nos cirróticos descompensados, a taxa de mortalidade aumenta consideravelmente, atingindo cifras de 65 a 80% ao final de 5 anos de acompanhamento³⁻⁵.

PATOGENIA E FATORES PREDITIVOS DE PROGRESSÃO

A lesão provocada pelo HBV está intimamente relacionada com a resposta imunológica do hospedeiro, envolvendo mecanismos de natureza humoral e celular. A resposta imune seria desencadeada pela presença de antígenos virais ou por aqueles produzidos nos hepatócitos, a partir da incorporação do genoma viral. Esses antígenos promoveriam a resposta imunológica com efeito citotóxico e citolítico, provavelmente mediada pelos linfócitos T supressores. Já se detectou, inclusive, a presença de anticorpos contra lipoproteínas da membrana dos hepatócitos em pacientes com hepatite aguda e crônica B.

A resposta imune humoral é representada por imunocomplexos e anticorpos contra as partículas virais, além de ser responsável por muitas das manifestações extra-hepáticas da doença.

Os hepatócitos infectados secretam partículas virais específicas que podem ser detectadas no sangue, dentre elas as partículas não infecciosas (HBsAg), esféricas ou tubulares, de 22 nm de diâmetro, desprovidas de ácido nucleico, e as estruturas virais completas (partículas de Dane) que apresentam uma estrutura central (HBcAg), contendo o genoma viral. A heterogeneidade antigênica é evidenciada pela presença de quatro subtipos principais – adw, ayw, adr, ayr – com um determinante comum, denominado “a”, presente em todos os soros HBsAg positivo^{1,6}.

Vários fatores relacionados ao hospedeiro, ao próprio vírus e ambientais têm sido incriminados e reconhecidos como preditivos de progressão para a cirrose e a descompensação hepática. Dentre os fatores do hospedeiro, destacam-se a idade mais avançada, o sexo masculino e a intensidade da fibrose. Dentre os fatores virais, destacam-se a intensidade da replicação viral e os títulos de carga viral. Vários estudos celebraram a estreita associação entre títulos elevados de HBV-DNA ($> 10^5$) e a progressão da hepatite crônica para cirrose.

Estudo populacional (estudo R.E.V.E.A.L.), prospectivo, compreendendo 3.582 portadores do HBsAg, não tratados, identificou que o risco de cirrose aumentava significativa e proporcionalmente aos títulos crescentes de carga viral basal, independentemente dos níveis de ALT e do *status* do HBeAg. O RR para cirrose foi de 2,5, 5,9 e 9,8 para os títulos de carga viral basal, de 10.000, 100.000 e $> 1.000.000$ cópias/mL, respectivamente. Os resultados desse estudo sugeriram fortemente que os níveis de carga viral basal igual ou maior que 10.000 cópias/mL são preditivos para o desenvolvimento de cirrose⁸.

O HBV é atualmente classificado em oito genótipos principais (A-H), baseado em divergências na sequência completa de nucleotídeos do HBsAg. A distribuição geográfica dos genótipos do HBV é variável, sendo os tipos A e D mais comuns no norte da Europa e nos Estados Unidos, os tipos B e C mais comuns na Ásia e o genótipo D no sul da Europa e na Índia. A distribuição dos genótipos E, F, G e o mais recentemente identificado H é pouco clara. O genótipo E é encontrado na África e o tipo F na América Central, em particular na Amazônia peruana, associada a surtos graves de hepatite B e delta. O genótipo G prevalece em 10% dos casos na França e nos Estados Unidos. No Brasil foram encontrados os genótipos A, D e F no Rio de Janeiro, muitas vezes com mutações na região pré-S e A, B, C, D e F em São Paulo¹⁰.

Vários estudos sugerem que os genótipos do HBV possam influenciar a ro-conversão do HBeAg, a progressão da doença e até mesmo a resposta terapêutica aos antivirais. Os pacientes infectados pelo tipo C parecem ter menor

chance de soroconversão espontânea e de maior tendência evolutiva para a cirrose hepática do que os infectados pelo genótipo B. Por outro lado, os pacientes infectados pelos tipos A e B parecem responder melhor à terapia imunoestimulante do que aqueles infectados pelos genótipos C e D. As cepas mutantes do HBV (HBeAg negativo) são encontradas predominantemente associadas aos genótipos B, C e D, sendo mais encontradas na região sul da Europa e na Ásia^{1,3-5}.

Outro fator viral importante na progressão da hepatite crônica B é a coexistência de infecções por outros vírus hepatotrópicos como o delta (HDV), o C (HCV) e o HIV. A interação viral entre infecções por vírus hepatotrópicos é fenômeno conhecido, no qual um dos vírus em replicação dentro da célula inibe ou interfere na infecção do outro, utilizando para isso a estrutura metabólica do hospedeiro ou da produção de citocinas antivirais. O melhor exemplo é o representado pela coinfeção ou superinfecção pelos vírus B e delta, na qual a replicação pelo HBV é suprimida pelo delta. Inibição da replicação do HBV pelo HCV foi descrita por Sheen et al.¹¹ e Liaw et al.¹², que descreveram a participação do HCV no clareamento espontâneo do HBsAg em pacientes com hepatite crônica B e na perpetuação do dano hepático. Alguns estudos demonstraram que infecções duplas (HBV/HCV ou HBV/HDV ou HBV/HIV) ou triplas (HBV/HCV/HDV) são associadas a formas mais graves de doença hepática crônica, inclusive com curso mais rápido de evolução para cirrose e falência hepática.

TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA B

O tratamento da hepatite B está indicado para os pacientes que apresentem infecção crônica pelo HBV (mais de 6 meses de doença) com evidências de hepatite ou cirrose. Portanto, o paciente típico apresenta aminotransferases elevadas ($> 2 \times \text{LSN}$), presença de HBsAg associado ou não ao HBeAg, HBV-DNA no soro e evidências histológicas de hepatite crônica com presença do HBcAg no hepatócito, com ou sem cirrose. Há indicação de tratamento, também, para os pacientes que apresentam manifestações extra-hepáticas associadas ao HBV, como poliarterite nodosa, glomerulopatias e crioglobulinemia¹.

O objetivo primário do tratamento da infecção crônica pelo HBV é eliminar o vírus ou suprimir sua replicação, induzindo a remissão do processo inflamatório no fígado e evitando a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular, melhorando a sobrevida. A resposta virológica ao tratamento é definida pelo *clearance* do HBeAg, com ou sem soroconversão para o anti-HBe, e pela supressão do HBV-DNA no soro pelas técnicas de biologia molecular (hibridização, PCR, *branched DNA*)¹.

A maioria dos pacientes que alcançavam resposta virológica com o tratamento antiviral em passado recente permanecia, entretanto, com o HBV-DNA detectável pelas técnicas mais sensíveis como o PCR, embora com normalização das aminotransferases e melhora histológica. Nos pacientes HBeAg negativo com atividade inflamatória (mutantes pré-*core*), a resposta virológica é caracterizada pela supressão do HBV-DNA, que pode ser acompanhada por negatificação tardia do HBsAg.

Atualmente existem poucas opções terapêuticas para os monoinfectados pelo HBV e aqueles coinfectados HBV-HIV. Além do peg-interferon-alfa, alguns análogos de nucleos(t)ídeos foram testados no passado recente, como lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, emtricitabine e tenofovir¹.

Interferon-alfa

O tratamento com interferon-alfa em pacientes imunocompetentes induziu a soroconversão de HBeAg e de HBsAg, em 33% e 10% dos pacientes, respectivamente, sem ocasionar mutações. A taxa de soroconversão do HBeAg e de supressão da replicação viral com o peg-interferon com ou sem lamivudina é de 24 a 32% entre os monoinfectados pelo HBV, comparado com 0 a 20% entre os coinfectados HBV-HIV. Naqueles com resposta virológica sustentada, a história natural da hepatite B em longo prazo é favorável.

Os resultados do tratamento com interferon-alfa na coinfeção HBV-HIV foram avaliados, ainda que em número limitado de pacientes, em dois estudos. Ambos demonstraram negatificação do HBeAg em 20% e HBV-DNA indetectável em 27 a 36% *versus* 16% de *clearance* espontâneo do HBV-DNA. Os fatores preditivos de resposta ao interferon foram os níveis elevados de ALT pré-tratamento e a carga viral baixa de HBV-DNA. Não houve correlação entre os títulos de CD4 com a resposta virológica e a negatificação do HBV-DNA.

Dentre as desvantagens do interferon, destaca-se a via de administração subcutânea; a presença de diversos efeitos adversos e a eficácia limitada em populações selecionadas, como nos asiáticos, em mutantes pré-*core*, nos cirróticos descompensados e nos pacientes imunodeprimidos. Dentre as vantagens, destaca-se o fato de o interferon poder ser usado nos pacientes mono e coinfectados por período finito de tempo e pelo fato de não induzir o aparecimento de cepas resistentes do HIV.

Análogos nucleos(t)ídeos

Lamivudina (3TC), adefovir dipivoxil, entecavir e tenofovir são os agentes mais testados na terapêutica da hepatite B. Diferentemente do interferon-alfa,

cujo principal mecanismo de ação contra o HBV envolve tanto a inibição da replicação viral quanto a citólise dos hepatócitos infectados pelo aumento da resposta imunocelular; a lamivudina e os demais análogos nucleos(t)ídeos bloqueiam diretamente a replicação do HBV pela inibição da DNA-polimerase.

Ensaios clínicos demonstraram que o tratamento com a lamivudina diminuiu os níveis séricos do HBV-DNA em 3 a 4 $\log_{10}$ nos pacientes com hepatite crônica B, atingindo níveis indetectáveis por técnicas de hibridização em 93 a 100% dos doentes. Após a interrupção da lamivudina, o HBV-DNA sérico reaparecia na maioria dos pacientes. A lamivudina (3TC) é um potente inibidor da transcriptase reversa, utilizada no tratamento da infecção do HIV e que, também, se mostrou eficaz no tratamento da infecção pelo HBV. Estudos preliminares observaram poucos efeitos colaterais durante 12 ou 24 semanas de tratamento¹³.

A lamivudina pode ser usada nos casos de hepatite B crônica replicativa e com atividade necroinflamatória. As vantagens da lamivudina como terapia de primeira linha são sua boa biodisponibilidade, facilidade de administração e poucos efeitos colaterais. Cerca de 30% dos pacientes anti-HIV negativo perdem o HBeAg e 16 a 18% fazem a soroconversão de HBeAg para anti-HBe. Nos pacientes coinfectados HBV-HIV, a taxa de soroconversão é de 20 a 35% e de supressão viral é de 40 a 84% ao final do primeiro ano.

A lamivudina induziu melhora histológica em cerca de 57% dos pacientes, até mesmo naqueles que não obtiveram a soroconversão de HBeAg para anti-HBe. Outra qualidade da lamivudina é sua eficiência em subpopulações não respondedoras ao interferon-alfa, em mutantes *pré-core*, cirróticos descompensados e imunodeprimidos. Resistência viral à lamivudina caracterizada pela presença de mutações na região 550, motivo YMDD, do gene da polimerase do vírus B ocorre com alguma frequência em pacientes infectados com os vírus HBV, HIV e em coinfectados pelos vírus HBV-HIV.

Benhamou et al.¹⁴ observaram que 57/66 (86%) dos pacientes tratados com lamivudina apresentavam carga viral do HBV-DNA indetectável após 2 meses, 47% após 2 anos e 9% após 4 anos, com índices de resistência viral de 20% ao ano. Alguns autores descreveram também piora da hepatite B após o aparecimento de resistência à lamivudina ou após a suspensão da droga. Este quadro foi caracterizado pelo aparecimento de “*flare*” e elevações de aminotransferases.

A emtricitabina (FTC) é análoga de citosina estruturalmente muito semelhante à lamivudina. O perfil de resistência e de eficácia da FTC é semelhante ao da lamivudina, com taxas de 33% de soroconversão do HBeAg e de 53% de supressão viral.

O adefovir é um análogo nucleotídico com amplo espectro de atividade administrado como a pró-droga adefovir dipivoxil. Ensaios clínicos revelaram

que o adefovir tem eficácia para ser usado como monoterapia de 1ª escolha para o tratamento da hepatite crônica B. Em dois estudos de fase II, doses de adefovir de 30 ou 60 mg/dia, durante 2 semanas, resultaram em redução na concentração sérica de HBV-DNA de 4 log₁₀ ($p < 0,001$, comparado com os controles). Perda ou soroconversão do HBeAg ocorreram em 20 a 27% dos pacientes e em 0% dos controles. Os níveis de HBV-DNA sérico retornaram aos valores pré-tratamento após a interrupção da terapia naqueles que não responderam.

O adefovir é bem tolerado, mas o desenvolvimento de disfunção renal, em pacientes tratados com doses ≥ 30 mg, sugere que doses menores são mais adequadas. Em 2001, foram divulgados os resultados preliminares de ensaio clínico, multicêntrico (fase III), de 48 semanas de duração, avaliando a segurança e a eficácia da monoterapia com adefovir dipivoxil (10 mg/dia) no tratamento da hepatite crônica B em comparação com o placebo. Observou-se melhora na histologia hepática em 53% dos pacientes tratados com adefovir dipivoxil, quando comparado com 25% no grupo placebo. Soroconversão do HBeAg para o anti-HBe ocorreu em 12% dos pacientes tratados em relação aos 6% nos que receberam placebo. Normalização das aminotransferases foi alcançada em 48% no grupo tratado em comparação com 16% no grupo placebo. Nenhum paciente, tratado com adefovir dipivoxil ou do grupo placebo, apresentou elevação da creatinina sérica¹⁵.

A presença de mutantes resistentes à ação do adefovir dipivoxil foi descrita após 3 anos de uso com frequência de 3-5%. Trabalhos recentes demonstraram que o adefovir dipivoxil é eficaz, também, no tratamento das formas mutantes do HBV resistentes à lamivudina e ao fanciclovir.

Entecavir é análogo da guanosina com potente atividade antiviral contra o HBV em estudos *in vitro* e em marmotas (*woodchucks*). Estudo de fase II em seres humanos mostrou que doses diárias de 0,1 a 0,5 mg de entecavir conduziram a redução na viremia do HBV-DNA significativamente maior do que doses de 100 mg de lamivudina. Entecavir pode ser utilizado, também, como terapia de resgate para os pacientes que desenvolveram mutação à lamivudina. Em estudo duplo-cego com 181 sujeitos infectados com cepas do HBV resistentes à lamivudina (120 HBeAg positivo e 60 HBeAg negativo), os pacientes foram randomizados para receber 0,1, 0,5 e 1,0 mg de entecavir diariamente *versus* 100 mg de lamivudina por intervalo de 48 semanas. Os resultados preliminares na 24ª semana revelaram HBV-DNA indetectável pela técnica de DNA ramificado (*branched-DNA*) em 75% e 50% dos pacientes tratados com entecavir de 1,0 e 0,5 mg, respectivamente, comparado a 15% e 15% dos pacientes tratados com 0,1 mg de entecavir e 100 mg de lamivudina. A tolerância ao entecavir foi boa e com perfil de segurança semelhante ao da lamivudina¹³.

O tenofovir é análogo nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa aprovado para uso clínico desde 1998. Apresenta atividade contra o HIV e o HBV, tanto para as cepas nativas quanto para as cepas mutantes resistentes à lamivudina. Em 2002, vários relatos sobre o uso de tenofovir no tratamento da hepatite B e da coinfeção HBV-HIV foram apresentados na Conferência sobre aids. Nelson et al., ao tratarem 20 coinfectados HBV-HIV (15 deles com falha terapêutica ao 3TC), observaram redução média de 3,13 log na carga viral do HBV-DNA na 36ª semana de tratamento. Cooper et al.¹⁶ obtiveram redução de 4,4 log na carga viral do HBV-DNA após 24 semanas de tenofovir para pacientes resistentes ao tratamento com lamivudina, além de diminuição dos níveis de ALT em relação ao basal. Marcellin et al.¹⁷ trataram 10 coinfectados HBV-HIV resistentes a lamivudina com tenofovir e após 12 meses de tratamento percebeu-se dramática redução na carga viral do HBV-DNA (-4,55 log) sem o desenvolvimento de qualquer mutação.

Estudo que incluiu 110 coinfectados HBV-HIV tratados com tenofovir e que exibiam cepas resistentes à lamivudina mostrou que as taxas de soroconversão após 5 anos de tratamento foi de 21% no grupo tratado com lamivudina, 50% no grupo tratado com tenofovir e de 57% no grupo tratado com tenofovir + FTC. Metanálise de 23 estudos que incluíram 550 coinfectados HBV-HIV tratados com tenofovir apresentou taxa global de supressão viral de 57%, 79% e 85% no 1º, 2º e 3º ano, respectivamente. Resistência viral e rebote virológico foram raros com o emprego do tenofovir, tornando a associação de lamivudina e tenofovir, duas drogas com ação anti-HBV e anti-HIV, a melhor opção terapêutica para os coinfectados¹⁸.

Mais recentemente, em 2016, foi aprovado o tenofovir alafenamida (TAF), com excelente perfil de eficácia, tanto para pacientes com hepatite B, HBeAg positivo ou negativo e de segurança, com menor taxa de disfunção tubular renal e comprometimento da função renal. Além de preservar a função renal, o TAF parece diminuir a perda de massa óssea avaliada pela densitometria óssea em fêmur e coluna lombar.

Quem, quando e como deve ser tratado o mono e o coinfectado HBV-HIV

Nos pacientes mono e coinfectados pelos vírus HBV e HIV, a decisão de tratar ou não deve ser baseada numa análise abrangente de diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais. Os principais critérios para tratar devem incluir a carga viral do HBV-DNA, a atividade inflamatória, o estágio de fibrose hepática e o perfil bioquímico, particularmente, na determinação da atividade da ALT.

Vários algoritmos de tratamento da mono e da coinfeção HBV-HIV foram recentemente publicados^{19,20}.

No paciente monoinfetado com doença hepática ativa com transaminases alteradas ($> 2 \times \text{LSN}$) e com replicação viral (carga viral $> 20.000 \text{ UI}$ para o HBeAg e $> 2.000 \text{ UI}$ para o anti-HBe), o tratamento deve ser indicado. O grau de atividade inflamatória e o estágio de fibrose podem ser avaliados por meio de biópsia hepática ou método não invasivo (FibroScan®). Naqueles com atividade inflamatória de moderada intensidade e fibrose $\geq \text{F2}$ (Metavir), a terapia deve ser indicada. Nos pacientes com cirrose hepática, o tratamento está indicado, independentemente da carga viral e dos níveis de ALT.

As melhores opções neste cenário são o emprego de peg-interferon, com as doses habitualmente prescritas por 48 semanas e os análogos nucleos(t)ídicos como o tenofovir e o entecavir. O tratamento da coinfeção HBV-HIV deve ser a imediata implementação de terapêutica antiviral com drogas com atividade anti-HBV e anti-HIV, como a combinação de lamivudina e tenofovir ou de tenofovir e emtricitabina, independentemente dos títulos de CD4, do perfil sorológico do HBeAg e da carga viral do HBV-DNA.

Mais recentemente, estudos pré-clínicos e de fase I e II, ainda bastante embrionários, passaram a estudar e avaliar fármacos e imunomoduladores que conseguem inibir a entrada do HBV na célula e impedir a formação do ccc-DNA (*covalently closed circular DNA*), por meio do melhor conhecimento do ciclo biológico e replicativo do HBV.

O ciclo biológico começa com o acoplamento do vírion à membrana do hepatócito. Inibidores de entrada, como o Mircludex®, foram recentemente testados, com resultados promissores. No núcleo do hepatócito, a síntese da molécula de DNA do vírus B é finalizada e o genoma viral convertido em uma molécula de DNA circular, covalente e fechada (cccDNA). O genoma do HBV se replica por meio da transcrição reversa, via RNA intermediário. A molécula de cccDNA produz novas cópias do vírus B, inicialmente por meio de um RNA pré-genômico, que funciona tanto como um modelo para a transcrição reversa quanto para o RNA mensageiro para a síntese posterior das proteínas do nucleocapsídeo e da polimerase. O RNA pré-genômico e as proteínas do nucleocapsídeo e da polimerase são encapsuladas na porção central do vírus, dentro do qual a transcrição reversa ocorrerá. Após o acoplamento às proteínas do envelope viral, novas partículas virais completas serão produzidas e excretadas.

Recentemente, peptídeos e outros fármacos foram testados experimentalmente para inibir a formação do ccc-DNA, inibir a encapsulação e interferir na síntese do RNA pré-genômico. Imunomoduladores, como vacinas terapêuticas, TLR7, IFN, interleucinas e inibidores de PD e PD1, como o nivolumab, têm sido pesquisados ainda em estágio pré-clínico. O objetivo final é que se

consiga alcançar, além da supressão viral e da soroconversão do HBeAg e do HBsAg, a cura definitiva da infecção pelo HBV por meio da erradicação do ccc-DNA.

Figura 1 Fases da infecção crônica pelo vírus da hepatite B.

Fonte: Lok, 2003¹.

Figura 2 Supressão da replicação viral na hepatite B HBeAg positiva.

Adaptada de: Lok et al., 2007²¹ e Heathcote et al., 2007²².

Figura 3 Supressão da replicação viral na hepatite B HBeAg (negativo).

Adaptada de: Lok et al., 2007²¹ e Marcellin et al., 2007²³.

Figura 4 Ciclo biológico e novos agentes antivirais diretos.

Fonte: Durantel e Zoulim, 2016²⁴.

HBeAg Positivo			HBeAg Negativo		
HBV DNA, UI/mL	ALT	Histologia	HBV DNA, UI/mL	ALT	Histologia
Qualquer	> 2 x LSN	N/A	Qualquer	> 2 x LSN	N/A
> 20.000	Qualquer	Qualquer	> 2000	Qualquer	Qualquer
Qualquer	Qualquer	Cirrose	Qualquer	Qualquer	Cirrose

Não interromper o tratamento de pacientes HBeAg – com cirrose

Mudanças no guideline:

- Menor limite de HBV para tratar pacientes HBeAg negativo
- Tratar todos os pacientes com cirrose independentemente de ALT e HBVDNA

Figura 5 Algoritmo de tratamento da hepatite B.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lok ASE. Treatment of chronic hepatitis B. Who should be treated? With what and for how long? In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodés J (eds.). Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica; 2003. p.113-20.
2. Centers for Disease Control and Prevention 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. MMWR. 1992;41:[RR-17]:1-19.
3. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, Zanni S. How to predict the outcome of chronic hepatitis B. In: Marcellin P (ed.). Management of patients with viral hepatitis. Paris: APHC; 2007.
4. Fattovich G, Zanni I, Scattolini C. Natural history of hepatitis B and prognostic factors of disease progression. In: Marcellin P (ed.). Management of patients with viral hepatitis. Paris: APHC; 2004.
5. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. J Hepatol. 2003;39(1):S50-S64.
6. Brandão-Mello CE. História natural da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em indivíduos imunocompetentes e imunodeficientes. In: Araújo ESA (ed.). ABC das hepatites: manual clínico para manuseio, terapia e prevenção da hepatite B. Bristol Myers Squibb; 2008.
7. Brunetto MR, Stemler M, Bonino F, et al. A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. J Hepatol. 1990;10:258-61.
8. Iloeje UH, Yang H-I, Jen C-H, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology. 2006;130:678-86.
9. 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.
10. Bottecchia M, Souto FJD, Ó KMR, Amendola-Pires MM, Brandão-Mello CE, et al. Hepatitis B virus genotypes and resistance mutations in patients under long term lamivudine therapy: characterization of genotype G in Brazil. BMC Microbiology. 2008;8:1-11.
11. Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, Pao CC. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. J Infect Dis. 1992;165:831-34.

12. Liaw YF, Tsai SL, Chang JJ, et al. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1994;106:1048-53.
13. Chang TT, Hadziyannis S, Cianciara J, et al. Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine. *Hepatology*. 2002;36:300.
14. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30:1302-6.
15. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV. *J Hepatol*. 2006;44:62-7.
16. Cooper D, Cheng A, Coakley DF, et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV-HBV co-infected patients. *Proceedings from the International Conference on AIDS*. Barcelona; 2002.
17. Marcellin LAG. Long term tenofovir (Viread) of lamivudine resistant chronic hepatitis B in HIV co-infected patients. *Proceedings of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, MA; 2003.
18. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, et al. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS*. 2013;27(2):191-201.
19. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B; 2016.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.
21. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
22. Heathcote EJ, et al. AASLD 2007. Abstract LB6.
23. Marcellin P, et al. AASLD 2007. Abstract LB2.
24. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S117-S131.
25. Bernstein BM, Gill JC. Natural history and therapy of hepatitis B and C in patients with HIV disease. *AIDS Clin Rev*. 1993/94;129-43.
26. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV replication in patients coinfecting with HIV-HBV. *Proceedings of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle; 2002.
27. Brandão Mello CE, Oliveira CAB, Fialho F, Gonzaga AL, Mello AS. Hepatite B e síndrome de imunodeficiência adquirida. *Moderna Hepatologia*. 1986;11(1):1-11.
28. Brandão Mello CE. Comportamento clínico, bioquímico e virológico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Contribuição a seu estudo. Tese para Concurso de Livre Docência em Medicina – Clínica Médica e Gastroenterologia – Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio); 2004.
29. Carrilho F. Epidemiologia. In: Silva LC (ed.). *Hepatites agudas e crônicas*, 3. ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
30. Chan HLY, Lok ASF. Hepatitis B in adults: a clinical perspective. In: Lee WM (ed.). *Hepatitis B. Clinics in Liver Disease*. 1999;3(2):291-308.
31. Chalasani N, Wilcox CM. Etiology, evaluation, and outcome of jaundice in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Hepatology*. 1996;23:728-33.
32. Chermann JC. Human immunodeficiency virus (HIV). *Transfus Sci*. 1990;11:3S-7S.
33. Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med*. 2004;119:829-34.
34. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Sem Liver Dis*. 2006;26(2):142-52.

35. Chun HM, Mesner O, Thio CL, et al. HIV outcomes in hepatitis B virus coinfecting individuals on HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(2):197-205.
36. Hadziyannis SJ. HBe antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepatitis Review*. 1995;1:7-36.
37. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interaction between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis*. 1994;18:339-47.
38. Klein MB, Baril JG, Charron MA, et al. Management and treatment of hepatitis B virus in patients with HIV infection: a practical guide for health care professionals. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2011;22(3):88-96.
39. Lau JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*. 1993;342:1335-40.
40. Lebovics E, Thung SN, Schaffner F, Radensky PW. The liver in the acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and histologic study. *Hepatology*. 1985;5(2):293-8.
41. Levrero M, Balsano C, Natoli G, Avantaggiati ML, Elfussi E. Hepatitis B virus X protein transactivates the long terminal repeats of human immunodeficiency virus type 1 and 2. *J Virol*. 1990;64:3082-6.
42. Liang TJ. The molecular virology of hepatitis B virus. In: Schiff E, Hoofnagle JH (eds.). *Update on viral hepatitis*. AASLD Postgraduate Course; 2000.
43. Mai AL, Yim C, O'Rourke K, Heathcote J. The interaction of human immunodeficiency virus infection and hepatitis B virus infection in infected homosexual men. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22(4):299-304.
44. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med*. 2000;132:723-31.
45. McNair AN, Main J, Thomas HC. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Semin Liver Dis*. 1992;12:188-96.
46. Matthews GV, Seaberg EC, Avihingsanon A, et al. Patterns and causes of suboptimal response to tenofovir based therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis (CID)*. 2013;56(9):87-94.
47. Mendes-Corrêa MC, Brandão-Mello CE. Manejo da hepatite B em pacientes infectados pelo HIV. In: Abrão-Ferreira PR, Soriano V (eds.). *Coinfecção HIV e hepatites virais*. Permanyer; 2010.
48. Pinho JRR. O vírus da hepatite B. In: Silva LC (ed.). *Hepatites agudas e crônicas*, 3.ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
49. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology*. 1983;3(5):729-37.
50. Sun HY, Sheng WH, Song M, et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14598-614.
51. Tassopoulos N, Hadziyannis S, Cianciara J, et al. Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy. *Hepatology*. 2001;34:340A.
52. Thibault V, Gaudy-Graffin C, Colson P, et al. Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV coinfecting patients: a French multi-centre collaborative study. *Virology J*. 2013;10:87.
53. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Semin Liver Disease*. 2003;23 (2):125-36.
54. Wright TL, Lau JYN. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet*. 1993;342:1340-44.
55. Zylberberg H, Jiang J, Pialoux G, et al. Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1996;20:968-71.