

### 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 B crónica, 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;
- 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.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>LAM</b>	14%				69%
<b>ADV</b>	0%	2-3%	11%	18%	29%
<b>ETV (LAM-naive)</b>			<1%	<1%	<1%
<b>ETV (LAM-R)</b>	6%	8%	18%	46%	51%
<b>LdT (AgHBe (-)/AgHBe(+))</b>	2.7 / 4.4%	8.6 / 21.6%			
<b>TDF</b>	0%				

Resistências aos diferentes anti-víricos (%)

### 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 virológico:** *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 resultar num *flare* de hepatite e mais raramente em descompensação hepática.

### Estratégias de prevenção de resistências

#### Prevenção

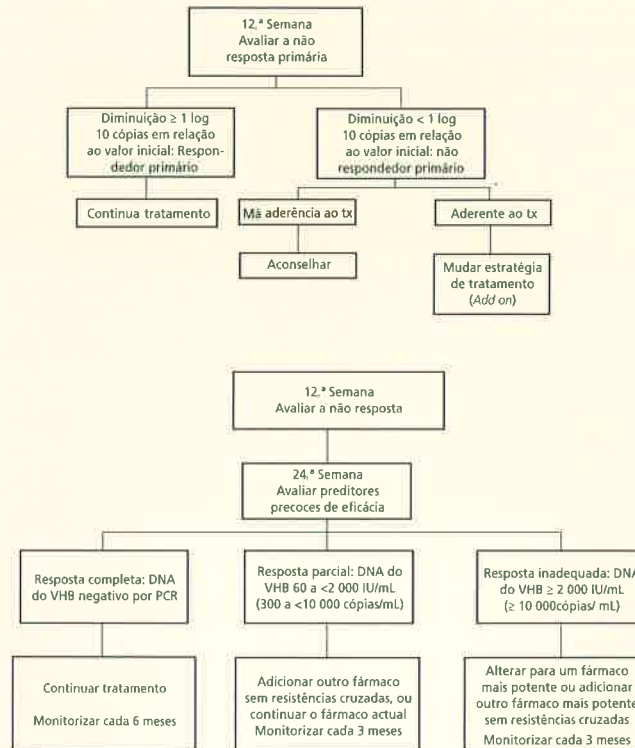
- Maximizar o tratamento anti-vírico: evitar tratamentos desnecessários; Selecionar o regime anti-vírico mais eficaz, com a mais baixa taxa de resistências;
- Maximizar as barreiras genéticas às resistências: evitar monoterapia sequencial; evitar interrupções de tratamento; escolher fármacos que requerem 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).

#### 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.



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

## Hepatite B Crónica

### NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA



Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia

## 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 o 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 B crónica

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

- AgHBs (+)  $> 6$  meses;
- DNA VHB  $> 20.000$  IU/L ( $10^5$  cópias/ml) - Valores entre 2.000 e 20.000 IU/L ( $10^4$ - $10^5$  cópias/ml) são habitualmente observados na hepatite crónica B AgHBe (-);
- Elevação persistente ou intermitente da ALT/AST;
- Histologia: hepatite crónica com infiltrado necro-inflamatório moderado a severo (score necroinflamatório  $\geq 4$ ).

### Portador inactivo

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

- AgHBs (+)  $> 6$  meses;
- AgHBe (-), Anti-HBe (+);
- DNA VHB  $< 2.000$  IU/L ( $10^3$  cópias/ml)  $< 20.000$  IU/L ( $10^5$  cópias/ml) – segundo alguns autores;
- ALT/AST persistentemente normal (implica um seguimento longitudinal);
- 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.

- História prévia conhecida de hepatite B aguda ou crónica, ou a presença de anti-HBc +/- anti-HBs;
- AgHBs (-);
- Níveis de DNA VHB indetectáveis;
- 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 hepató-

citoss infectados (fase imunoactiva). A histologia demonstra marcada actividade necro-inflamatória, 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. 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 B crónica 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 B crónica 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 crónica 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 determinar a melhor estratégia de tratamento.

### Caracterização da doença

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

	AASLD 2007 (Lok et al.)	U.S. algorithm 2006 (Keeffe et al.)
AgHBe (+)	DNA VHB $\geq 20.000$ IU/ml ou $\geq 10^5$ cópias/ml e ALT $> 2$ XULN. Considerar biopsia se $> 40$ anos, ALT 1-2XULN, hx familiar de CHC e tratar se necessário.	DNA VHB $\geq 20.000$ IU/ml ou $\geq 10^5$ 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 $\geq 20.000$ IU/ml ou $> 10^5$ 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 $> 35$ anos, e tratar se necessário.
Cirrose	DNA VHB $\geq 2.000$ 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.

## 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;
- Genótipo 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 1.º ano, que aumenta com a duração do tratamento;
- Seroconversão AgHBs rara.

### Quando usar a Lamivudina?

- Não deverá ser de 1.ª linha;
- Tratamentos de curta duração (p.ex. prevenção de reactivação durante QT, Imunosupressão);
- Segurança: durante a gravidez;
- Custo: Hepatite Crónica B nos países em desenvolvimento ou sub-desenvolvidos.

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

### Vantagens

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

### Desvantagens

- Resposta lenta e taxa elevada de não-respondedores;
- Taxas de seroconversão de AgHBe modestas: ~ 12% no 1.º 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 *naive*); 1.0 mg/dia (doentes resistentes à lamivudina), via oral (aprovado pela FDA em 2005).