

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE HEMATOLOGIA E BANCO DE SNGUE

FERNANDA PEDROTTI PICOLOTTO CHAVES

AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS HEPATITES B

Londrina – PR
2012

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

FERNANDA PEDROTTI PICOLOTTO CHAVES

AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS HEPTITES B

Monografia apresentada ao curso de Hematologia e Banco de Sangue para a obtenção do título de pós-graduação.

Orientado por: Prof. Dr. Paulo C. N.

Londrina - PR
2012

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

FERNANDA PEDROTTI PICOLOTTO

AVANÇOS NO TRATAMENTO DAS HEPTITES B

Esta Monografia foi julgada adequada para a obtenção do Grau de PÓS-GRADUAÇÃO, e aprovada na sua forma final pela Academia de Ciência e Tecnologia.

Data: ____/____/____

Nota: _____

DEDICATÓRIA

A meu esposo, pela sua dedicação.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela dádiva da vida.

Aos meus pais por guiarem os meus primeiros passos rumo ao que sou.

A todos aqueles de alguma forma ajudaram a semear, cultivar e colher os frutos desses anos de curso.

RESUMO

Nos últimos anos, houve um grande progresso no tratamento da hepatite B crônica. Cinco drogas são hoje aprovadas para tratamento dessa virose: interferon α , lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina. Os interferons (convencionais ou peguilados) foram as primeiras drogas utilizadas no tratamento dessas infecções podendo levar a resposta sustentada (perda do DNA-VHB e do AgHbe) em até um terço dos casos tratados. Um grande número de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos estão no momento, disponíveis para tratar a hepatite B; a eficácia da lamivudina, o primeiro análogo de nucleosídeo utilizado, é limitada pela elevada incidência de resistência. O adefovir tem eficácia comparável à lamivudina porém baixa frequência de resistência. Entecavir e tenofovir também se mostram muito ativos em controlar a replicação do vírus da hepatite B, e estão associados com mínimo desenvolvimento de resistência, mesmo em tratamento prolongados. Outras drogas, tais como telbivudina, emtricitabina e clevudine, se tornarão em futuro próximo, novas armas no controle dessa virose.

Palavra-chave: Hepatites

ABSTRACT

In recent years there has been considerable progress in the treatment of chronic HBV. Five drugs are now approved for the treatment of viral disease: α interferon, lamivudine, adefovir, entecavir and telbivudine. Interferons (conventional or pegylated) were the first drugs used to treat these infections can lead to sustained virologic response (loss of HBV DNA and HBeAg) in up to one third of cases treated. A great number of nucleoside / nucleotide analogues are currently available to treat hepatitis B. The efficacy of lamivudine, the first nucleoside analogue used is limited by the high incidence of resistance. Adefovir has efficacy comparable to lamivudine but low frequency of resistance. Entecavir and tenofovir have also been very active in controlling the replication of hepatitis B virus, and are associated with minimal resistance development even in prolonged treatment. Other drugs, such as telbivudine, emtricitabine and clevudine, will become in the near future, new weapons in controlling this virus.

Keywords: Hepatitis

HEPATITE B

Após a infecção aguda, aproximadamente 3 a 5% dos adultos e até 95% das crianças se tornam portadoras crônicas do VHB. A hepatite B crônica é um processo dinâmico com uma fase replicativa precoce com doença hepática ativa e uma fase tardia com baixa replicação viral e remissão histológica da doença. Classicamente, divide-se sua história natural em 3 fases: 1) fase de *tolerância imune*, mais comumente vista em crianças que adquiriram o VHB por transmissão perinatal ou nos primeiros anos de vida, sendo caracterizada pela positividade do AgHbs e do AgHbe, de altos níveis de carga viral (DNA-VHB), aminotransferases normais (ALT, AST) e atividade necro-inflamatória discreta com fibrose ausente ou mínima à biópsia hepática. 2) A segunda fase, da *reação imune*, é caracterizada por níveis séricos de DNA-VHB menos elevados, aumentos das aminotransferases e moderada a grave atividade necro-inflamatória à biópsia com rápida progressão para a fibrose; o AgHbe é positivo (em altos títulos) nessa fase, podendo haver soroconversão para anti-Hbe em cerca de 8 a 15% ao ano, na dependência de vários fatores. 3) A soroconversão AgHbe → anti-Hbe marca a transição da hepatite crônica B para o estado de portador inativo do AgHbs, com baixos níveis de carga viral, aminotransferases normais, mínima ou nenhuma atividade necro-inflamatória à biópsia e boa evolução a longo prazo com, baixo risco de desenvolvimento da cirrose e hepatocarcinoma. Alguns pacientes podem, depois de períodos variáveis, soroconverterem para anti-Hbs, resolvendo a infecção de forma definitiva. Apesar da expectativa de regressão da atividade da doença após a soroconversão AgHbe → anti-Hbe, cerca de 20 a 30% continuam a demonstrar elevados níveis de carga viral, aminotransferases elevadas e doença ativa à biópsia; esses pacientes, em geral, são portadores de mutantes do vírus B (com mutações nas regiões pré-core e promotor do core do genoma viral) que deletam a expressão do AgHbe e são hoje denominados de portadores de hepatite crônica B AgHbe negativa; essa modalidade representa o último estágio da história natural da doença e está associada a um baixo nível de remissão espontânea. Sua frequência tem aumentado nos últimos anos, particularmente nos países mediterrâneos.

A avaliação do paciente pré-tratamento é fundamental e objetiva selecionar os indivíduos que serão tratados. Além da história e exame físico cuidadosos é importante estar à disposição do médico, todas as provas de função hepática

(aminotransferases (ALT, AST), fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, albumina sérica, provas de coagulação, bilirrubinas) e sorologias para o VHB (AgHbs, AgHbe/anti-Hbe, anti Hbc (total e IgM), anti-Hbs), VHC e HIV, estes últimos para documentar possíveis co-infecções. Também, é fundamental, hoje, incluir-se nas provas laboratoriais, a quantificação do DNA-VHB sérico, realizada através de técnicas de PCR.

Todos os pacientes devem realizar, a cada 6 meses, ultrassonografia abdominal por operador experiente e dosagem da alfafetoproteína sérica para detecção precoce de hepatocarcinoma, particularmente se o paciente apresenta cirrose hepática já estabelecida. A biópsia hepática é arma fundamental na avaliação do doente e é o indicador mais fidedigno da presença de atividade necro-inflamatória e fibrose. É essencial para afastar outras causas de doença hepática crônica, tão comuns nesses doentes (alcoolismo, esteatose). Naqueles com hepatite crônica AgHbe positivos, entretanto, sem sinais de cirrose aos métodos de imagem, com ALT e carga viral elevadas, a biópsia pode ser opcional no pré-tratamento; independente dos achados histológicos esses indivíduos já apresentam indicação formal ao tratamento medicamentoso.

Além dos portadores de hepatite crônica B AgHbe positivos, está indicado o tratamento também para: os portadores de hepatite crônica B AgHbe negativos (com ALT e carga viral elevados e biópsia com atividade necro-inflamatória importante), as manifestações extra-hepáticas da doença (glomerulonefrite, artrite, poliarterite), os cirróticos compensados ou descompensados (estes últimos, com qualquer nível de carga viral), formas graves de hepatite aguda e para os co-infectados com o HIV; em pacientes transplantados de fígado, por cirrose pelo VHB é fundamental que o tratamento seja instituído no pré-transplante (para os portadores de replicação viral ativa) e mantido no pós-transplante para impedir a infecção do enxerto pelo VHB, que é universal na ausência de terapia efetiva contra esse patógeno.

O principal objetivo do tratamento da hepatite crônica B é eliminar ou suprimir significativamente a replicação do VHB e prevenir a progressão para a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Na luz atual dos conhecimentos, a terapia deve procurar reduzir e manter os níveis séricos do DNA-VHB os mais baixos possíveis, a ALT normal e a atividade necro-inflamatória à biópsia ausente ou de baixa magnitude. A

soroconversão AgHbe □ anti-Hbe é meta essencial no tratamento dos AgHbe positivos e só a sua ocorrência deve autorizar a retirada da terapia com análogos nucleosídeos/nucleotídeos nesse grupo de doentes. A perda do AgHbs, com soroconversão para anti-Hbs é altamente desejável, mas só raramente pode ser atingida com os tratamentos disponíveis, a curto prazo e, portanto, não é o objetivo principal da maioria dos estudos com antivirais nessa infecção.

Drogas utilizadas no tratamento da hepatite B crônica. Na atualidade, cinco drogas tem sido aprovadas para o tratamento da infecção pelo VHB - o intérferon □2b (IFN□2b), o peg intérferon □2a (PEG-IFN□2a), a lamivudina, o adefovir dipivoxil, o entecavir e mais recentemente a telbivudina; os quatro últimos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos utilizados por via oral, e que inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito. Vários novos agentes antivirais e terapias imunomoduladoras estão sob investigação e não estão ainda disponíveis comercialmente.

Intérferon □: intérferon □ tem sido usado há vários anos no tratamento da hepatite B crônica. Essa citocina atua no VHB por dois mecanismos; primeiro por ação antiviral direta através de inibição da síntese do DNA viral e segundo, por uma ação imunomoduladora, que se expressa pelo aumento dos antígenos de histocompatibilidade de classe I na membrana dos hepatócitos e através da estimulação da atividade de linfócitos T auxiliares e *natural killer*. Na sua formulação convencional, não peguilada, é utilizado na dose de 5 milhões de unidades, administrada diariamente, por via subcutânea, por um período de 4 a 6 meses; doses de 10 milhões de unidades, três vezes por semana, também podem ser administradas, com resultados satisfatórios. A droga promove rápido bloqueio da replicação viral (com diminuição dos níveis séricos do DNA-VHB) e cerca de 2 a 3 meses após início do tratamento, verifica-se em cerca de 70% dos casos, elevação das aminotransferases, fato que reflete o aumento da atividade imune sobre os hepatócitos infectados. Muitos estudos controlados utilizando essa medicação no tratamento da hepatite B tem sido publicados; em uma metanálise desses estudos, a resposta virológica com queda do DNA-VHB sérico, comparado ao placebo, foi de 37% vs 17%, a perda do AgHbe com soroconversão para anti-Hbe foi de 33% vs 12% no grupo placebo e a perda do AgHbs foi de 8% vs 2% no grupo placebo. Portanto, o benefício dessa medicação é alcançada em apenas um terço dos

pacientes tratados não tendo sido observado vantagens no prolongamento do tempo de tratamento. Baixos níveis séricos do DNA-VHB no pré-tratamento e altos níveis de ALT são preditivos de boa resposta a essa medicação. Pacientes que adquiriram a infecção pelo VHB ao nascimento ou nos primeiros anos de vida, apresentam imunotolerância ao vírus e respondem mal a terapia com IFN α . Naqueles portadores de hepatite crônica B AgHbe \ominus , a terapia com IFN α deve ter duração maior, de 12 a 24 meses; a resposta virológica ao final do tratamento varia de 40 a 90%, mas os índices de recidivas são elevados, da ordem de 30 a 90%; a resposta virológica sustentada é, portanto, de 15 a 25%; nesses pacientes, que alcançaram a resposta virológica, pode haver perda do AgHbs, a longo prazo em até 32% dos casos.

Formulações peguiladas (PEG-IFN α 2a) também já foram utilizadas no tratamento da hepatite crônica B. Essas novas apresentações de IFN α apresentam longa meia-vida e podem ser administradas uma vez por semana apenas, promovendo maior conforto ao paciente; um estudo que utilizou essa medicação em pacientes AgHbe positivos, por 24 semanas, em doses de 90, 180 e 270 μ g/semana mostrou queda do DNA-VHB abaixo de 500.000 cópias/ml, normalização da ALT e perda do AgHbe em 19 a 28% dos pacientes, comparados com 12% naqueles que receberam intérferon convencional (IFN α 2a). Outros estudos utilizaram a formulação peguilada do IFN α 2a isolada e associada a lamivudine em pacientes AgHbe positivos e AgHbe negativos, e os resultados desses estudos serão analisados posteriormente.

Praticamente, todos os pacientes experimentam efeitos adversos durante a terapia com IFN α convencional ou peguilado; entre eles, destacam-se cefaléia, febre baixa, fadiga, anorexia, depressão, alopecia e bloqueio da hematopoiese na medula óssea (leucopenia, plaquetopenia). O uso de acetaminofen, precedendo a administração da droga, diminui a freqüência de efeitos colaterais; estes tendem a diminuir com a continuidade do tratamento. O uso de eritropoietina recombinante e fatores estimuladores de colônias de granulócitos estarão indicados em situações de anemia e/ou leucopenia intensas produzidas pela droga.

Lamivudina: a lamivudina foi o primeiro análogo nucleosídico utilizado no tratamento da hepatite crônica B³. A droga é utilizada por via oral na dose de 100 a 150mg/dia dependendo da formulação empregada. Em pacientes AgHbe positivos,

um ano de uso de lamivudina resulta em melhora histológica (52% dos casos), queda do DNA-VHB sérico (44% dos casos), soroconversão AgHbe \square anti Hbe (17% dos casos) e normalização da ALT (41% dos casos); se a droga é suspensa antes da soroconversão, todos os pacientes recidivam, com retorno da replicação viral; portanto, tratamento a longo prazo é necessário na maioria dos doentes.

A soroconversão aumenta com a duração do tratamento, podendo chegar a 50% após 5 anos de uso da droga, e mostra relação direta com os níveis aumentados de ALT pré-tratamento; quando esta enzima se apresenta com valores, antes do início da terapia, maiores que cinco vezes o limite superior da normalidade, a soroconversão AgHbe-anti Hbe pode ocorrer em até 56% dos casos. Infelizmente, a incidência de resistência do VHB a lamivudina (no locus YMDD da polimerase viral) aumenta com a duração da terapia, sendo de 14% no 1º ano e 70% no 5º ano de uso. A resistência à lamivudina durante o tratamento pode ser detectada através do aumento da carga viral (subida de 1 log¹⁰ depois da queda inicial), elevação da ALT e surgimento de sintomas clínicos em alguns pacientes; nestes, a elevação das aminotransferases pode ser intensa e grave, levando ao comprometimento da função sintética do órgão e à descompensação da doença. Fatores preditivos de resistência a lamivudina incluem altos níveis de DNA pré-tratamento; sexo masculino e elevado índice de massa corporal.

Em pacientes AgHbe negativos, cerca de dois terços, mostram resposta bioquímica, histológica e virológica após 6-12 meses de terapia. Entretanto, a maioria dos pacientes recidivam, após a retirada do tratamento ou após o desenvolvimento de resistência à lamivudina. Um estudo recente sugere que a administração de lamivudina pode ser suspensa após 2 anos, em pacientes com níveis de DNA-VHB persistentemente indetectáveis, com baixos níveis de recidivas, mas esses dados precisam ser confirmados por outros estudos. Tratamentos de longa duração podem manter níveis normais de ALT e DNA-VHB sérico baixo (< 400 cópias/ml), entretanto, se houver desenvolvimento de resistência (mutantes no locus YMDD), esses valores podem alterar substancialmente. Somente 40% dos pacientes mantêm esses parâmetros normais após 30 meses de terapia. Diante desses fatos, lamivudina parece ser uma droga de uso limitado na hepatite crônica AgHbe negativa. Por outro lado, é bem tolerada e tem excelente perfil de segurança.

Adefovir – dipivoxil: adefovir é um análogo nucleotídico da adenosina monofosfato; o adefovir dipivoxil é a prodroga oral do adefovir; no organismo é convertido em difosfato, um metabólito intracelular que interage com a polimerase do VHB^{14 31 36}. A dose utilizada é de 10mg/dia por via oral; em doses maiores (30mg/dia) tem atividade também sobre o HIV, mas é potencialmente nefrotóxica e portanto, não tem indicação como droga anti-retroviral. Em pacientes AgHbe positivos, um ano de tratamento com essa droga resultou em melhora histológica e redução nos níveis séricos do DNA-VHB e elevados índices de soroconversão AgHbe □ anti-Hbe. Quando se prolonga o tratamento acima de um ano, os benefícios são ainda maiores. Após 144 semanas de terapia com essa droga, 53% perderam o AgHbe, 46% soroconverteram para anti-Hbe, 48% negativaram os níveis séricos do DNA-VHB e 80% normalizaram as aminotransferases^{14 40}. Em portadores de hepatite crônica AgHbe negativa, o uso de adefovir por longos períodos (5 anos de tratamento) levam a normalização da ALT em 70% dos pacientes e queda do DNA-VHB (< 3 log₁₀) em 67% dos doentes; 5% desses indivíduos perderam o AgHbs e soroconverteram para anti-Hbs. A melhora histológica foi comprovada na maioria dos tratados. O perfil de segurança da droga é elevado e a nefrotoxicidade nessa dosagem é muito rara (8% na dose de 30mg/dia). O desenvolvimento de resistência ao adefovir no primeiro ano de tratamento é excepcional, mas após 5 anos de uso da medicação, 29% desenvolvem mutações de resistência (N236T e A181V/T), que se refletem por aumento dos níveis de DNA-VHB séricos e da ALT²⁵. A durabilidade da resposta após a retirada do tratamento ainda permanece obscura, e a recidiva ocorre quase sempre quando a medicação é retirada antes da soroconversão AgHbe □ anti-Hbe; mesmo após esta ter ocorrido, é prudente manter a droga por pelo menos 6 meses antes de sua suspensão; essa conduta é válida para os pacientes que usam também lamivudina ou outro análogo de nucleosídeo/nucleotídeo. Nos pacientes AgHbe negativos, a droga deve ser mantida o maior tempo possível (> 5 anos), uma vez que sua suspensão levaria à recidiva na grande maioria dos casos. Todos pacientes tratados devem ser monitorados a cada 6 meses com dosagem dos níveis séricos de ALT e do DNA-VHB, para avaliação da resposta ao tratamento e detecção de eventual resistência ao medicamento.

Entecavir: essa droga é o mais potente inibidor da DNA polimerase do VHB; no organismo humano, é fosforilado em trifosfato (composto ativo) pelas cinases

celulares. É utilizado na dose de 0,5mg/dia, por via oral; na dose de 1mg/dia é ativo também em cepas resistentes à lamivudina (mutantes YMDD). Nos pacientes AgHbe positivos, 48 semanas de tratamento com esta droga, comparada com a lamivudina, 100mg/dia, resultou em significativa melhora histológica (72% vs 62%), redução significativa do DNA-VHB (-6,9 vs -5,4 log₁₀), indetectabilidade do DNA-VHB sérico mais freqüente (67% vs 36%) e normalização da ALT (68% vs 60%); os índices de soroconversão AgHbe-anti-Hbe foram praticamente iguais para ambas as drogas (21% vs 18%); esses resultados foram mantidos após 96 semanas de terapia, resultando em significativo índice de indetectabilidade do DNA-VHB sérico (80%) e elevado índice de soroconversão AgHbe □anti-Hbe (31%)⁵. Em pacientes com hepatite crônica AgHbe negativos, o tratamento com entecavir por 48 semanas resultou também, quando comparado à lamivudina (100mg/dia) em considerável melhora histológica (70% vs 61%), redução do DNA-VHB sérico (-5,0 vs -4,5 log₁₀) e indetectabilidade deste teste na grande maioria dos casos (90% vs 72%); normalização da ALT ocorreu em cerca de 80% dos doentes tratados, embora não tenha havido diferença na melhora da fibrose, à biópsia hepática, quando comparado com a lamivudina. Nenhuma mutação de resistência foi detectada nas semanas 48 e 96 de tratamento, em ambos os grupos de pacientes AgHbe positivos e negativos:

Entecavir também mostrou-se ativo em pacientes portadores do VHB resistentes à lamivudina; em estudo que incluiu 181 pacientes com cepas VHB com mutações no locus YMDD da polimerase viral, diferentes doses (0,1; 0,5; e 1mg/dia) de entecavir foram testadas e comparadas com a lamivudina. Na semana 24 do tratamento o percentual de pacientes com DNA-VHB indetectável foi 19% com 0,1mg/dia, 53% com 0,5mg/dia e 79% com 1mg/dia comparado com 13% no grupo recebendo lamivudina. Portanto, 1mg/dia parece ser, como referido, a dose ideal para tratar cepas resistentes a lamivudina. Ao contrário do observado em cepas sensíveis, resistência ao entecavir (9%) tem sido observada em pacientes com mutantes resistentes a lamivudina (mutações nas posições 184, 202 e 250).

Emtricitabina: essa droga é um análogo de nucleosídeo com atividade antiviral contra o VHB e o HIV. Sua estrutura é muito semelhante à da lamivudina e sua atividade antiviral contra o VHB já foi confirmada em vários trabalhos da literatura. Em um estudo randomizado duplo-cego, envolvendo 98 asiáticos (77

AgHbe positivos e 21 AgHbe negativos), administrou-se emtricitabina diária por 48 semanas, em três doses diferentes: 25, 100 e 200mg/dia e ao final do tratamento observou-se que da queda na carga viral de 2,6 log₁₀, 3,1 log₁₀ e 2,9 log₁₀ cópias/ml para as 3 doses respectivamente; carga viral indetectável foi observada em 38, 42 e 61% para as 3 doses, respectivamente. A perda do AgHbe foi observada em 32 a 50% dos pacientes, dependendo da dose utilizada. Sua eficácia foi também notável na hepatite crônica AgHbe negativa. A dose preconizada, portanto, é de 200mg/dia, em única tomada por via oral. Resistência à esta droga tem sido observada durante o tratamento; após 48 semanas de terapia, 12% dos pacientes tratados com 100mg diários da droga e 6% dos tratados com 200mg/dia desenvolveram resistência. O papel dessa medicação como monoterapia, à semelhança da lamivudina, parece ser limitado devido ao alto risco de desenvolvimento de resistência a longo prazo. Efeitos colaterais da droga são escassos e de pequena magnitude.

Telbivudina: esse análogo nucleosídico apresenta, como veremos uma atividade potente, seletiva e específica sobre os hepaDNAvírus, bloqueando rapidamente a replicação viral. Os primeiros estudos já mostraram que esse medicamento não tem toxicidade mitocondrial, nem efeitos mutagênicos. Foi recentemente aprovada para tratamento da infecção crônica pelo VHB. A dose utilizada é de 600mg, via oral, por dia. O estudo GLOBE, multicêntrico, envolvendo 1367 pacientes com hepatite crônica B, comparou a telbivudina com a lamivudina no tratamento dessa virose e os dados obtidos na 48^o semana de terapia já se encontram disponíveis; todos os pacientes tratados apresentavam DNA-VHB sérico > 6 log₁₀ cópias/ml, ALT 1.3 – 10 x o valor normal e doença hepática compensada. Após 48 semanas observou-se nos pacientes do braço telbivudine AgHbe positivos, soroconversão AgHbe □ anti-Hbe em 38%, normalização da ALT em 90% e negativação do DNA-VHB sérico em 95% dos pacientes. Nos AgHbe negativos, a ALT normalizou-se em 79% e o DNA-VHB sérico negativou-se em 96% dos pacientes; resistência durante o tratamento já foi documentada, à semelhança do que se observa durante o tratamento com lamivudina (durante o primeiro ano, 13% em AgHbe positivos e 39% em AgHbe negativos).

Outro estudo comparou durante 1 ano, a telbivudina com o adefovir em 133 adultos AgHbe positivos (44 tratados com telbivudina e 89 com adefovir); todos tinham DNA-VHB séricos > 6 log₁₀ cópias/ml, ALT elevada e doença compensada.

Na 24ª semana de tratamento observou-se queda considerável do DNA-VHB no soro em ambos os braços (6.37 log₁₀ no braço telbivudina e 5.11 log₁₀ no adefovir), normalização da ALT em 60% dos casos em ambos os braços do estudo e soroconversão AgHbe □ anti-Hbe em 16% dos tratados com telbivudina e 10% dos tratados com adefovir .

Quando se utiliza esta droga por períodos mais prolongados, os resultados são excelentes; após 76 semanas de uso contínuo desse nucleosídeo em 163 pacientes AgHbe positivos, observou-se negatificação do DNA-VHB sérico em 70% dos pacientes, normalização da ALT em 78% e perda do AgHbe em 40% dos casos tratados; na semana 52 da terapia, 3% dos pacientes desenvolveram resistência. Em todos os estudos efeitos colaterais foram raros e discretos; portanto esse medicamento parece promissor no tratamento da hepatite crônica B.

Tenofovir disoproxil: esse análogo nucleotídico está hoje aprovado apenas para tratamento das infecções pelo HIV, mas apresenta excelente atividade sobre o VHB, seja nas cepas selvagens ou resistentes a outras drogas (lamivudina, adefovir). Poucos estudos avaliaram a ação dessa medicação em pacientes mono infectados (não HIV positivos), portanto poucos dados encontram-se disponíveis para avaliação. Um trabalho recente avaliou a ação dessa droga em pacientes com hepatite crônica B AgHbe positivos resistentes a lamivudina e comparou-se sua atividade com o adefovir dipivoxil; 44 pacientes foram tratados com tenofovir e 65 com adefovir. Os critérios de inclusão foram os clássicos empregados em outros estudos; ambas aos 6 meses, mostraram atividade substancial sobre o DNA-VHB sérico (tenofovir – queda > 3 log₁₀ em 63% dos casos), normalização da ALT em 60% dos casos (com ambas as drogas) e soroconversão em poucos casos (4% no tenofovir e 7% no adefovir); mais dados sobre a atividade desse medicamento na hepatite B serão discutidos no tópico co-infecção VHB/HIV.

Clevudine: essa droga é um análogo pirimidínico com marcada atividade *in vitro* contra o VHB, mas não contra o HIV; estudos *in vitro* sugerem que é ativo contra cepas do VHB resistentes à lamivudina. A droga é segura, sem efeitos adversos apreciáveis. A atividade antiviral, resposta bioquímica e sorológica foram mostradas em pacientes recebendo clevudine na dose de 30mg/dia por 24 semanas

seguido por uma dose mais baixa de 10mg/dia por mais 24 semanas como terapia de manutenção e seguimento posterior por um período de 12 semanas; resultados preliminares dos primeiros 31 pacientes (25 AgHbe positivos, 6 AgHbe negativos) que completaram o tratamento mostraram que na semana 24, 94% dos pacientes e na semana 48, 87% deles tinham DNA-VHB sérico < 4.700 cópias/ml; ainda na semana 48, 71% dos doentes tratados (68% nos AgHbe positivos, 83% nos AgHbe negativos) tinham carga viral indetectável (< 300 cópias/ml por PCR); também na semana 48, 97% dos pacientes tinham ALT normal e 20% dos AgHbe positivos soroconverteram à anti-Hbe. Portanto, essa droga é promissora no tratamento da infecção crônica pelo VHB, demonstrando significativa supressão viral e melhora bioquímica após 48 semanas de tratamento.

Pradefovir: esse medicamento é uma pró-droga ativa do adefovir. Estudos animais mostram que após a sua administração, existem altos níveis da droga ativa no fígado e nenhuma concentração renal, evitando, portanto, a nefrotoxicidade do adefovir. É rapidamente absorvida por via oral, possui poucos efeitos adversos e na dose de 60mg/dia reduz a carga viral em cerca 3 log₁₀ num curto período de 28 dias. Estudos de fase II estão em andamento avaliando a eficácia dessa droga em portadores do VHB.

Terapia combinada no tratamento da hepatite B crônica. Alguns trabalhos sugerem que existe algum efeito, aditivo da terapia combinada de intérféron α e lamivudina, embora outros estudos necessitem confirmar essas observações. Dados recentes mostram que a combinação de PEG-IFN α 2a e lamivudina em pacientes AgHbe \ominus , durante 1 ano, não mostrou grande benefício em relação à monoterapia com PEG-IFN α ou lamivudina. A combinação de adefovir e emtricitabina comparada ao adefovir isolado demonstrou em 30 pacientes AgHbe positivos tratados, que a combinação alcançou maior supressão da carga viral após 48 semanas de terapia (5,44 log₁₀ x 3,40 log₁₀). Em outro estudo similar, comparando lamivudina mais adefovir com lamivudina isolada, nenhum benefício foi alcançado com a combinação. A combinação de drogas pode prevenir a resistência do vírus B às medicações e representa o maior benefício dessa estratégia, embora maiores estudos sejam necessários para confirmar esse conceito.

Durabilidade da resposta aos antivirais na hepatite B crônica. A durabilidade da perda do AgHbe induzida pelo tratamento com interferon α parece ser de 80 a 90% após 4 a 8 anos de seguimento pós terapia. Nos casos tratados com lamivudina que soroconverteram durante o tratamento, a resposta se manteve em 77% dos casos após seguimento de 37 meses; hoje considera-se que a soroconversão é preferível em relação à perda do AgHbe isolada e todos os pacientes devem manter o tratamento por pelo menos 6 meses após a detecção da soroconversão para aumentar a durabilidade da resposta. Com o adefovir, a manutenção da resposta ao tratamento tem sido estimada em 91% após mais de um ano sem medicação e com o entecavir foi de 82% após 24 semanas sem tratamento. No geral, é prudente manter a terapia por um período maior, com qualquer das drogas, após a soroconversão AgHbe-anti-Hbe, para conservar a resposta obtida com a medicação.

Interferon α foi a primeira droga utilizada para tratamento da hepatite crônica B, porém seus efeitos colaterais e a baixa resposta limitam seu uso, particularmente em pacientes co-infectados. Tanto sua apresentação convencional quanto a peguilada têm indicações bem estabelecidas, ou seja, para pacientes ainda não candidatos à HAART, com altos níveis de ALT, AgHbe positivos e baixos títulos do DNA-VHB sérico. Nestes casos, a soroconversão AgHbe/anti-Hbe pode ser alcançada em 15% dos pacientes e DNA-VHB indetectável, em 27%, após 3 anos de seguimento. Não é recomendado utilizar-se essa citocina em doentes com cirrose estabelecida uma vez que os *flares*, durante o tratamento, são mais comuns entre os co-infectados.

A lamivudina permaneceu, por muito tempo, como única opção de droga oral com atividade anti-VHB e anti-HIV. A dose de 300mg/dia utilizada no tratamento do HIV é superior à necessária para inibir a replicação do VHB (100mg/dia), que ocorre em cerca de 86% dos pacientes co-infectados nos primeiros 12 meses, mas com altos índices de resistência, chegando a 94% após 4 anos, indicando que a seleção de mutações ocorre mais rapidamente do que nos mono-infectados pelo VHB. A soroconversão AgHbe/anti-Hbe, entretanto, só ocorre em uma minoria dos casos, embora o benefício histológico e a redução dos eventos de descompensação hepática entre os cirróticos são notórios e significativos. Diante destes e de outros

resultados, o uso da lamivudina como monoterapia para tratamento da hepatite B em co-infectados deve ser desencorajada.

A emtricitabina (FTC), que não está incluída entre as drogas utilizadas para o tratamento do HIV no Brasil, apresenta estrutura e eficácia semelhantes à lamivudina tanto na sua atividade anti-HIV quanto anti-VHB, inclusive com o potencial de desenvolver a mutação YMDD, porém mais lentamente.

Mais recentemente, o tenofovir, um análogo de nucleotídeo, embora não aprovado para tratamento da hepatite B em monoinfectados, tem demonstrado excelente atividade anti-VHB, inclusive na presença de resistência à lamivudina. Vários estudos confirmaram sua eficácia também em co-infectados. De 52 pacientes avaliados randomicamente recebendo tenofovir ou adefovir, associado ao esquema HAART, a queda do DNA-VHB sérico, na semana 48, foi de $-4,4 \log_{10}$ para o grupo do tenofovir e $-3,21 \log_{10}$ para o adefovir. Em outra série de 40 indivíduos co-infectados recebendo tenofovir, 25 (63%) tiveram o DNA-VHB sérico indetectável na semana 48 e soroconversão AgHbe/anti-Hbe ocorreu em 6 (15%), entre as semanas 36 e 96 de tratamento.

A carga viral basal e a presença do AgHBe foram os únicos fatores associados à resposta virológica precoce ao tenofovir, como demonstrado em estudo preliminar e prospectivo de 28 pacientes co-infectados. Em análise multivariada, o genótipo do vírus B, o grau de fibrose, a presença da mutação YMDD e a positividade para VHC ou HIV não influenciaram o resultado final desta série(16). Mutações no gene da polimerase, como a rtA194T, associadas à resistência ao tenofovir, foram demonstradas em pacientes com persistência do DNA-VHB sérico, após 24 semanas de tratamento com tenofovir e lamivudina. O impacto destes achados precisa ser melhor avaliado.

O uso do adefovir na dose oral de 10mg/dia tem boa ação sobre o VHB, com AgHbe positivo ou negativo, inclusive na presença da mutação YMDD. Sua indicação está limitada aos monoinfectados, dada a grande potência do tenofovir (que é derivado do adefovir) sobre os dois vírus, inclusive mostrando-se eficaz mesmo nos casos previamente falhados com adefovir.

Os co-infectados que ainda não utilizam a terapia HAART e aqueles que não responderam ou demonstram contra-indicações ao uso do interferon a, poderão se beneficiar com o uso do adefovir, já que ainda não se tem demonstrado mutações de resistência nos infectados pelo HIV, induzidas por este análogo de nucleotídeo. Quando associado à lamivudina em 30 pacientes co-infectados e com a mutação YMDD, somente 25% alcançaram níveis indetectáveis do DNA-VHB e 45% atingiram < 1.000 cópias/ml, após 3 anos de seguimento. Estes resultados contrastam com o observado em indivíduos mono-infectados pelo VHB, resistentes à lamivudina, cuja falha com uso do adefovir foi observada em apenas 18% dos casos. Tais achados sugerem o benefício da associação do adefovir à lamivudina quando se detecta a presença da mutação YMDD.

Apesar dos avanços recentes no conhecimento da hepatite B, estratégias para seu tratamento precisam, ainda, ser estabelecidas, principalmente na co-infecção com HIV. Para estes, o esquema terapêutico adequado, com baixa toxicidade e sem interação com o esquema HAART, que possa induzir resposta duradoura e menor risco de resistência, precisa ser melhor definido. Pacientes que ainda não requerem HAART, o uso do interferon a ou do entecavir, no momento, parece o mais apropriado. Para o tratamento concomitante de ambas as infecções, a combinação de tenofovir e lamivudina é o recomendado.

REFERÊNCIAS

1. Buti M, Cotrina M, Jardi R. Two years of lamivudine therapy in anti-Hbe positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, 2004.
2. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999.
3. Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2000.

4. D.G. Graheme-Smith and J.K Aronson, 2002.