Índice

Resumo 4

Abstract 5

Introdução 7

Objectivo do trabalho 8

Métodos 8

Desenvolvimento 9

Epidemiologia (Mundo e Portugal) 9

Vírus da Hepatite B 10

História natural da hepatite B 14

Factores que influenciam o curso da doença 19

Clínica 21

Diagnóstico 22

Fibrose hepática 26

Fisiopatologia 28

Terapêutica 30

Surrogate end points 35

Regressão da fibrose/cirrose 36

Resultados 37

Discussão 52

Conclusão 54

Referências.....55

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Importância clínica das mutações do HBV. 14

Tabela 2 – Factores que influenciam a taxa de progressão para as complicações 19

Tabela 3 – Marcadores serológicos do HBV. 23

Tabela 4 – Método Metavir e Classificação de Kodnell modificada por Ishak.....25

Tabela 5 – Indicações para o ínicio do tratamento. 31

Tabela 6 – Medicamentos aprovados para tratamento da hepatite B crónica.....32

Tabela 7 - Resposta terapêutica dos diferentes fármacos utilizados na hepatite B crónica…..37

Índice de Ilustrações

Ilustração 1 – Prevalência mundial de portadores de hepatite B crónica.....…… 9

Ilustração 2 – Vírus da hepatite B..... 10

Ilustração 3 – Ciclo de vida do vírus da hepatite B……..…… 11

Ilustração 4 – Fases da hepatite B crónica……..…….. 18

Ilustração 5 – Progressão da infecção viral aguda para a infecção viral crónica……..... 24

Ilustração 6 – Histologia normal do fígado……... 26

Ilustração 7 – Fibras de colagénio tipo III no lóbulo……..……..... 26

Ilustração 8 – Biópsia hepática em doentes com hepatite B crónica……..... 27

Ilustração 9 – Célula estrelada…… 28

Abreviaturas:

Ac anti HBc – Anticorpo anti antigénio "c"

Ac anti HBe – Anticorpo anti antigénio "e"

Ac anti HBs – Anticorpo anti antigénio "s"

ADV – Adefovir dipivoxil

AST – Aspartato aminotransferase

ALT – Alanina aminotransferase

ccc DNA – *Covalently closed circular* DNA

CI – Contra-indicado

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FDA – *Food and Drug Administration*

FTC – Emtracitabina

γ GT – Gama glutamil transpeptidase

HBV – Vírus da hepatite B

HBcAg – Antigénio "c" da hepatite B

HBeAg – Antigénio "e" da hepatite B

HBsAg – Antigénio "s" da hepatite B

HCV – Vírus da hepatite C

HCC – Carcinoma hepatocelular

HDV – Vírus da hepatite D

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IgG – Imunoglobulina G

IFN – Interferão

IgM – Imunoglobulina M

IL – 10- Interleucina 10

LAM - Lamivudina

MEC – Matriz extra-celular

MMP – Metaloproteinases

N – Número

NUC'S – Análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF – *Open Reading Frames*

PCR – *Polymerase Chain Rection*

PDGF – *Platelet-derived growth factor*

pgRNA – Pré-genómico RNA

PMN – Polimorfonucleares

RNA – Ácido ribonucleico

SC –Sub-cutâneo

TGF β – *Transforming growth factor β*

TIMP – Inibidores tecidular das metaloproteinases

YMDD – Mutação da DNA polimerase

Resumo

Introdução: O vírus da hepatite B é um *Hepadnavirívus*, com tropismo para os hepatócitos. Em todo o mundo, estima-se a existência de 2 mil milhões de pessoas infectadas com o vírus entre as quais 350 milhões padecem de hepatite B crónica. Por ano morrem aproximadamente 600.000 pessoas devido a hepatite B aguda ou crónica.

A resposta imuno mediada decorrente da lesão mantida do vírus nos hepatócitos conduz à formação de fibrose. O esclarecimento dos mecanismos moleculares e celulares que regulam o balanço entre a formação dos constituintes da matriz extracelular e a sua degradação permitem a compreensão do processo da fibrogénese. Esta pressupõe acumulação de matriz extracelular, com alteração dos seus constituintes quer qualitativamente quer quantitativamente. A fibrólise, é o processo de degragação da matriz extra celular e está dependente da actuação de metaloproteases. O desequilíbrio destes processos resulta na acumulação ou diminuição da fibrose.

A fibrose hepática é um processo dinâmico e reversível, mas cirrose, último estádio da fibrose, considerada por muitos autores irreversível, pode também regredir desde que se verifique, a remoção do estímulo fibrótico, o vírus, no caso da hepatite B.

A morbilidade e a mortalidade na hepatite B crónica, está relacionada com a persistência da replicação viral, evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Objectivos: Revisão bibliográfica sobre os resultados obtidos de regressão da fibrose/cirrose em doentes com hepatite B crónica.

Conclusões: Os agentes anti-virais disponíveis para o tratamento da hepatite B crónica apresentam capacidade de controlo da replicação do vírus. A supressão mantida é sinónimo de eficácia terapêutica e modificação natural do curso da doença.

A regressão da cirrose na hepatite B crónica, observada em alguns casos, está associada a diminuição da incidência das suas complicaçõese deve constituir um objectivo terapêutico.

Palavras Chave: Hepatite B Crónica; HBV; Fibrose hepática; Cirrose hepática; Tratamento da cirrose;

Abstract

Introduction: The hepatitis B virus is a *Hepadnavirus*, with tropism for hepatocytes. Throughout the world, it is estimated that there are 2 billion people infected with the virus of which 350 million suffer from chronic hepatitis B infection. Per year about 600,000 people die due to acute or chronic hepatitis B.

Fibrosis is the consequence of persistent injury. The cellular and molecular mechanisms keeping the balance between the formation and degradation of the extracellular matrix enligh us what is beyond the fibrogrnic process. The accumulation of extracellular matrix, the liver composition changes the composition both qualitatively and quantitatively. The fibrolysis, process of extracellular matrix degradation is dependent on the activation of metalloproteases. The liver fibrosis is a dynamic and reversible process, but cirrhosis, last stage of fibrosis, irreversible for many authors, may also decline since there is the removal of the fibrotic stimulus, in the present case the hepatitis B the virus.

The morbidity and mortality in chronic hepatitis B is related to the persistence of viral replication, progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Objectives: To review the literature on the results of regression of fibrosis / cirrhosis in patients with chronic hepatitis B infection.

Conclusions: The antiviral agents available for treatment of chronic hepatitis have ability to control the replication of the virus. The sustained therapeutic efficacy changes the natural course of disease.

Regression of cirrhosis in chronic hepatitis B, observed in some cases, is associated with decreased incidence of complications and should be a therapeutic target.

Keywords: Chronic hepatitis B; HBV; Liver fibrosis; Liver cirrhosis; treatment of cirrhosis;

Introdução

A descoberta do antigénio *Australia* (denominação actual HBsAg) do HBV em 1963 por Baruch Blumberg, permitiu o aumento exponencial sobre o conhecimento da hepatite B. No entanto, o HBV continua a ser um importante problema de saúde pública e a principal causa de hepatite crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo.

A palavra cirrose deriva do grego "κίρῥος", que significa coloração amarelo-acastanhado, descrito pela primeira vez por René Laënnec em 1937, identifica o estádio terminal das doenças hepáticas.

Nos países ocidentais, a doença é relativamente rara e é adquirida principalmente na idade adulta, por oposição ao Oriente e à África, onde a HBV crónica é frequente e adquirida principalmente durante o período peri-natal ou na infância. O aparecimento de tratamentos mais eficazes e programas de vacinação são essenciais para a diminuição da infecção e redução da sua morbilidade e mortalidade. Desde a campanha de vacinação promovida pela OMS em 1991, a incidência de HVB diminuiu drasticamente nas crianças e adolescentes de muitos países. Infelizmente nem todos os países adoptaram esta recomendação e a incidência continua elevada.

O tratamento anti-viral tem por objectivo diminuir ou eliminar a replicação viral, capaz de diminuir a mortalidade e morbilidade causada pela infecção. Os fármacos utilizados são interferão alfa e os NUCs.

A cirrose hepática é historicamente um processo irreversível, havendo "colapso do parênquima hepático e a sua substituição por tecido rico em colagénio".

Objectivo do trabalho

O propósito deste trabalho é efectuar uma revisão bibliográfica, tendo como objectivo primordial reunir os resultados obtidos relativos à regressão da fibrose/cirrose em doentes com hepatite B crónica.

Métodos

Foram incluídos neste trabalho artigos de revisão e artigos originais, relacionados com a fibrose/cirrose na hepatite B crónica e relativos à sua regressão.

Os artigos foram seleccionados após pesquisa, realizada por computador, nas bases de dados da PubMed, utilizando o acesso do Hospital da Universidade de Coimbra. A pesquisa na PubMed foi efectuada através dos termos "*chronic hepatitis B*", "*hepatitis B virus*", "*cirrohsis*", "*treatment*", "*interferon and hepatitis B*", "*lamidivudine and hepatitis B*", "*adefovir and hepatitis B*", "*tenofovir and hepatitis B*", "*telbivudine and hepatitis B*", "*entecavir and hepatitis B*" e "*emtracitabine and hepatitis B*". Os limites utilizados para a selecção de artigos foram a data de publicação, a partir do ano 2005, e "*clinical trial*". Durante a pesquisa na PubMed foi também realizada a selecção de alguns "artigos relacionados". Numa fase posterior, foram seleccionados artigos pertencentes a referências bibliográficas de artigos já lidos e artigos cedidos pelo oritentador da Tese de Mestrado.

Desenvolvimento

Epidemiologia (Mundo e Portugal)

Em todo o mundo, estima-se a existência de 2 mil milhões de pessoas infectadas com o vírus e 350 milhões com hepatite B crónica. Por ano morrem aproximadamente 1.000.000 pessoas devido a hepatite B aguda e complicações da hepatite B crónica, o que significa que o HBV mata 1 pessoa cada 30 segundos (http://www.hepb.org/hepb/statistics.htm).

Portugal é um local de incidência intermédia devido ao controlo das grávidas e da vacinação nos recém-nascidos, sugerindo que as nossas infecções se devem essencialmente ao influxo de imigrantes de áreas endémicas (Távora-Tavira L., *et al* 2007).

A prevalência da HBV crónica varia de continente para continente. A prevalência baixa, inferior a 2 %, representa 12 % da população mundial – Estados Unidos da América e Europa de leste; a prevalência intermédia – 2 a 7 % corresponde a 43% da população mundial – zona do Mediterrâneo e no Japão; a taxa de alta incidência - 8 % da população infectada -, engloba 45 % da população mundial – Ásia e África Sub-Saariana.

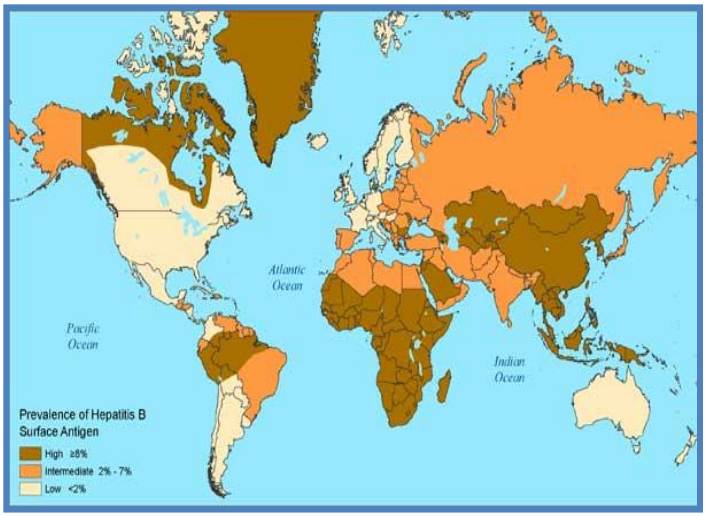

Ilustração 1 – Prevalência mundial de portadores de hepatite B. Retirado de (http://www.cdc.gov).

A transmissão ocorre por via vertical e horizontal. Na primeira a transmissão é peri-natal, no momento do parto e durante o aleitamento, verificando-se nas zonas de alta prevalência. A segunda é frequente nos países de baixa prevalência e é devida essencialmente a comportamentos de risco como a toxicodependência e múltiplos parceiros sexuais; também

pode ocorrer pelo contacto de hemoderivados contaminados no caso dos profissionais de saúde, hemodialisados e familiares de portadores do vírus.

Vírus da Hepatite B

O vírus da hepatite B pertence à família de *Hepadnaviridae*. É um vírus pequeno que encerra o virião duplamente revestido com invólucro e nucleocápside, contendo DNA circular com filamento parcialmente duplo. A cadeia mais longa (negativa) é completa, tendo cerca de 3200 nucleótidos. A cadeia menor (positiva) é incompleta, variando entre 50 a 70% da cadeia longa, é não codificante. A partícula vírica infecciosa ou virião do VHB, denominada partícula Dane, revela uma estrutura interna ou "core" (AgHBc), e um invólucro externo (AgHBe), com um diâmetro de 42 nm. O "core" encerra no seu interior o genoma do vírus e a enzima DNA polimerase/transcriptase reversa. O invólucro externo ou antigénio de superfície é constituído por proteínas, glicoproteínas e lípidos. Existem ainda, em grande número, outras partículas víricas de pequeno diâmetro (20 nm) e algumas com formas tubulares, ambas constituídas exclusivamente por antigénio de superfície, como não contêm o genoma do vírus, não são infecciosas.

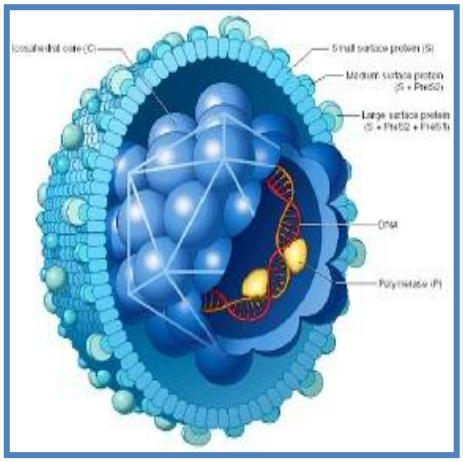

Ilustração 2 – Vírus da hepatite B. Adaptado de (http://www.apef.com.pt).

Estudos da cinética viral *in vivo* revelaram que a semi-vida plasmática do VHB é de 24 horas, sendo o *turnover* diário de 50% e uma produção diária de 10^{11} vírus (Dandri M., *et al*, 2008).

O ciclo de replicação do HBV (Ilustração 3) inicia-se com a ligação do virião ao hepatócito, mediada pela glicoproteína de superfície pré-S1 e um receptor de membrana do hepatócito, facilitando a penetração do vírus quer por fusão quer por endocitose. As células do fígado são

as mais eficazes para a replicação do HBV, existem outros locais extra-hepáticos que também conseguem suportar a replicação, mas a um nível inferior. Dentro do hepatócito, o genoma do HBV é libertado para dentro do núcleo, onde se completa a síntese da cadeia positiva (incompleta) do DNA. O genoma viral é, assim, convertido numa cadeia circular fechada de DNA com ligações covalentes (ccc DNA – retido no núcleo dos hepatócitos infectados como um microssoma ou episoma) pela DNA polimerase vírica. O ccc DNA é o modelo que origina o RNA mensageiro para a síntese das proteínas víricas e o RNA pré-genómico para a síntese do genoma viral. O RNA pré-genómico é transportado para o citoplasma, incorporado na nucleocápside e convertido na cadeia negativa do DNA pela transcriptase reversa. A síntese da cadeia positiva é então iniciada e as partículas do core, contendo DNA viral, são então envolvidas por AgHBs e secretadas para fora do hepatócito ou transportadas para o núcleo, onde se completa a síntese da cadeia positiva e se forma novamente o cccDNA (Murray, *et al*, 2004) (Dienstag J.L., 2008) (Lok A. S., 2010) (Baldaia C. *et al*).

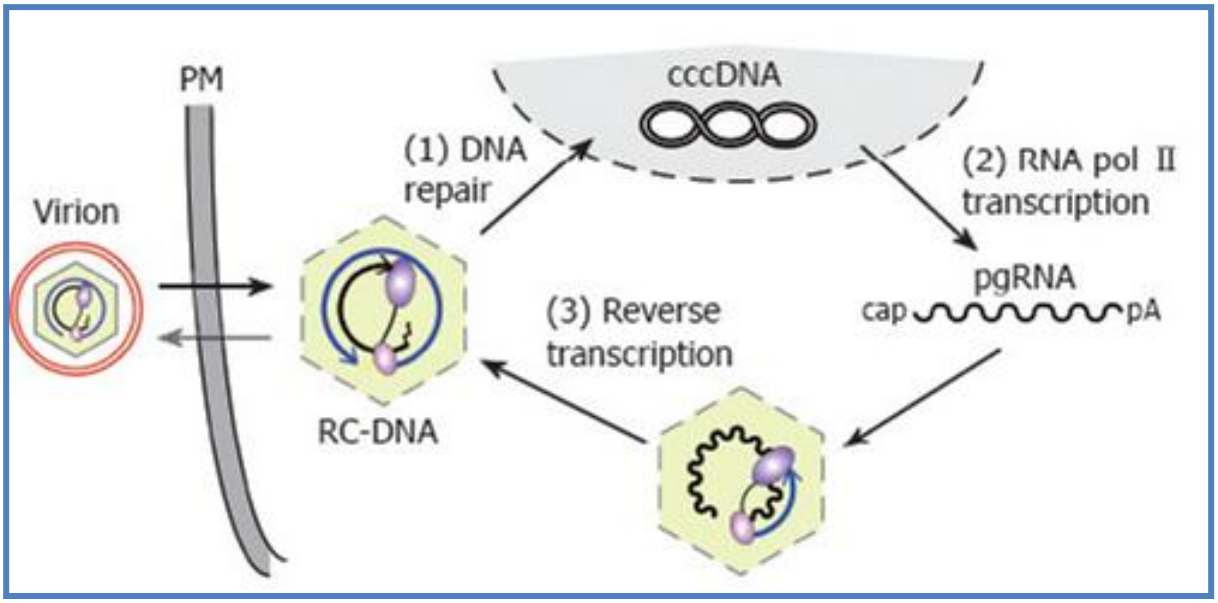

Ilustração 3 – Ciclo de vida do vírus da hepatite B. Retirado de (Juergen Beck, 2007).

O vírus tem 4 cadeias de leitura aberta (ORF) ou genes na cadeia negativa do genoma: o gene S, o gene C, o gene P e o gene X; codifica várias proteínas: HBsAg (L, M, S), HBeAg,

HBcAg e DNA polimerase. O gene S possui 3 codões de iniciação – pré gene S1, pré gene S2 e S, o produto de transcrição é respectivamente L (*large*), M (*middle*) e S (*small*). A proteína S e M são traduzidas a partir do pré gene S2, enquanto que o L é pelo pré gene S1. O HBsAg corresponde a 70 % da produção (proteína do revestimento do vírus). O antigénio da superfície do núcleo (do core) HbcAg e o HBeAg, proteína nucleocapsídea solúvel não particulada, são codificados pelo mesmo gene, o C, que possui dois codões de iniciação. Quando a transcrição se inicia na região do precore, o produto proteico é o HBeAg, que vai para a circulação sanguínea; se for na região do core, o produto é HBcAg, que incorpora o RNA e que contém o DNA do HBV. O gene P codifica a DNA polimerase – RNA dependente (transcripase reversa), RNAse H e de Primase (serve de iniciador à transcrição reversa do RNA pré genómico); o gene X codifica o antigénio X, que é capaz de activar a transcrição de genes, tanto virais como celulares, sendo que esta activação pode acelerar a replicação do HBV (Murray, *et al*, 2004) (Dienstag J. L., 2008) (Lok A. S.) (Dienstag J. L., 2008).

As diferenças encontradas nas proteínas codificadas pelo gene S, embora sejam *minor*, permitem classificar o VHB em quatro subtipos serológicos, que são subdivididos: adw (adw2 e adw4), ayw (ayw1, ayw2, ayw3 e ayw4), adr (adrq+ e adrq-) e ayr. Estes subtipos têm diferente distribuição geográfica sendo úteis como marcadores epidemiológicos. O determinante "a" é comum a todos estes subtipos e é o alvo para o anticorpo neutralizante anti-HBs. A infecção por um dado subtipo exerce protecção cruzada em relação aos outros, pelo que, a co-infecção com mais do que um subtipo do HBV é rara.

O genoma do HBV é classificado em 8 grupos, designados de A-H, um genítipo específico é definido quando a sequência genómica difere em mais de 8 % relativamente às outras, ou difere em mais de 4 % tendo como base a sequência do gene S. Os genótipos do vírus têm uma distribuição geográfica distinta: o genótipo A é prevalente no norte e leste da Europa e Estados Unidos da América; o genótipo B e C na Ásia, o genótipo D no Mediterrâneo, Médio

Oriente e Índia; o genótipo E no Este de África; o genótipo F na América Central e do Sul; o genótipo G nos Estados Unidos da América e França e o genótipo H no México e América do Sul.

As mutações no pré-core e core ocorrem mais frequentemente no genótipo D, seguido dos genótipos B e C, e menos frequentemente no A. No primeiro caso, as mutações são responsáveis pela ausência de HbeAg; no segundo caso, desregulam a sua produção (Chu C. J., *et al*, 2003) (Manesis, 2006) (Baldaia C., *et al*).

As variações ou mutações na sequência de nucleótidos do VHB têm consequências clínicas e virológicas importantes. Mutantes importantes do gene S incluem uma substituição da glicina por arginina no codão 145 (G145R) do determinante "a" (região altamente conservada entre os vários serótipos do VHB), que provoca uma diminuição da afinidade do HBsAg para o HBsAc e causa um *"escape"* do vírus da actividade neutralizadora do HBsAc. As variantes do promotor do core e pré-core originam viriões que não produzem HBeAg. A mutação mais comum do promotor do core apresenta uma alteração dupla A1762T e G1764A que diminui o RNA mensageiro do pré-core, e assim, a secreção de AgHBe. Têm também sido encontradas mutações no gene da polimerase em doentes a fazer terapêutica antiviral, que vêm a desenvolver resistências a estes fármacos. Os mutantes da polimerase mais bem caracterizados são os que ocorrem no decurso da terapêutica com lamivudina. Estes mutantes têm alterações no domínio catalítico "YMDD" (tirosina, metionina, aspartato, aspartato) da enzima polimerase, conferindo resistência à lamivudina e outros nucleosídeos relacionados (Baldaia C, *et al*).

Mutação	Gene	Factores de risco para a mutação	Significado
"Vaccine escape"	S	Vacina HBV ou imunoglobulinas	Aumento do risco de HCC; Infecção HBV oculta (DNA HBV presente, HBeAg negativo).
Core e pré-core	C	-----	Ausência de produção de HBeAg.
YMDD e outras	P	Tratamento prévio com NUC's	Desenvolvimento de resistência aos NUC's.

Tabela 1 – Importância clínica das mutações do HBV. Adaptado de (Elgouhari H. M., *et al*, 2008).

A distribuição dos genótipos pelo mundo reflecte a percentagem de doentes HBeAg negativos. A percentagem de doentes com hepatite B crónica HBeAg – é de 80 - 90 % nas áreas do Mediterrâneo, 30 – 50 % na Ásia e menos de 10 % nos Estados Unidos da América e Europa do Norte (Liaw Y. F., *et al*, 2009) (McMahon B. J., 2009).

História natural da hepatite B

O risco de cronicidade está correlacionado com a idade de contaminação. A infecção persiste em cerca de 90 % dos recém-nascidos infectados durante o parto, caso não seja administrada a vacina e a imunoglobulina num curto espaço de tempo; em 20 – 30 % das crianças infectadas entre o primeiro e o quinto anos de idade; 6 % nas crianças infectadas desde os 5 até aos 15 anos; e apenas 1 a 5 % nos adultos. Uma possível explicação para a elevada taxa de cronicidade nos doentes infectados durante o parto é a tolerância que o feto desenvolve ao vírus durante a gravidez, por uma possível passagem útero-placentar do vírus (McMahon B. J., 2009) (Liaw Y. F., *et al*, 2009) (Carey W. D., 2009).

A patogénese do HBV é imuno-mediada. Em algumas circunstâncias, o HBV pode ser citotóxico para os hepatócitos, como nos tranplantados hepáticos (Lok A. S.). A observação de portadores assintomáticos com lesão hepática mínima demonstra que o vírus não é directamente citotóxico: a lesão no hepatócito é imunomediada e surge quando o sistema imunitário do hospedeiro tenta eliminar o vírus. A severidade da lesão é modulada pela imunidade do hospedeiro. Os recém-nascidos têm o sistema imunitário imaturo; aqueles que são expostos ao HBV frequentemente têm lesão aguda mínima, mas cerca de 90 % evoluem para hepatite B crónica. O mesmo sucede com os adultos com infecção pelo vírus após quimioterapia ou imunosupressão, podendo apresentar recaída da hepatite (Elgouhari H. M, *et al*, 2008) (Pungpapong S., *et al*, 2007).

A infecção pelo HBV inicia-se com infecção aguda, que é indicada pela presença de HBsAg. O HBeAg é indicador de carga viral elevada e alto grau de contagiosidade, o qual pode permanecer durante anos. A resolução da infecção ocorre com o desaparecimento do HBsAg. Neste caso existem Ac anti-HBc e Ac-anti HBs positivos (Carey W. D., 2009).

O curso natural da hepatite B crónica tem demonstrado que altos níveis de carga viral e replicação activa do vírus estão associados a um risco aumentado de cirrose, descompensação, HCC e mortalidade relacionada com o doença hepática. O inverso também ocorre: a supressão do vírus continuada, espontânea ou devida a terapêutica é preventiva da progressão da doença e das suas complicações (Gane E. J., 2008). Estudos longitudinais mostram que 5 anos após o diagnóstico, a incidência cumulativa de cirrose é de 5 a 20 %, e a percentagem de doentes com doença hepática descompensada é de cerca de 20 %. A taxa de sobrevivência dos doentes com cirrose compensada é de 80-86 %; nos doentes descompensados a taxa de sobrevivência é de 14 – 35 %. A incidência do carcinoma hepatocelular está a aumentar, sendo a percentagem atribuída aos doentes com HBV crónica de 2 a 5 % (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009).

O curso natural da hepatite B crónica consiste em diferentes fases que resultam da interacção entre o vírus, hepatócitos e o sistema imunitário do hospedeiro. A progressão varia de acordo com a idade da primo – infecção: aqueles que adquirem a infecção durante o período peri-natal ou durante a infância passam geralmente por todas fases. Há evidências de que a doença continua a progredir mesmo após a seroconversão. Nos adultos, a fase de imuno-tolerância não é óbvia (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009).

Fases Da Hepatite B Crónica:

Fase 1: Imuno tolerância

Esta fase é caracterizada pela presença de HBeAg, níveis elevados de DNA HVB, elevada taxa de replicação, aminotransferases normais ou ligeiramente aumentadas, e na biópsia hepática verifica-se pouca ou nenhuma necroinflamação. A quase ausência de doença hepática, apesar do alto nível de replicação, deve-se à imuno-tolerância ao HBeAg. Este mecanismo ainda não está bem esclarecido. Nesta fase, a taxa de seroconversão do HBeAg é muito baixa. Esta fase está presente de forma mais prolongada nos doentes que foram infectados no período peri-natal e no primeiro ano de vida. Raramente é observada em adolescentes e adultos e quando está presente é por breves períodos de tempo. Devido aos altos níveis de virémia, nesta fase há elevado risco de contágio.

Fase 2: Hepatite crónica HBeAg +

Esta fase é caracterizada pela existência de HBeAg positivo, baixo nível de replicação, níveis baixos de DNA HBV, aumento ou flutuação das aminotransferases, necroinflamação moderada ou severa na biópsia hepática, e progressão mais rápida para fibrose, quando comparada com a fase anterior. Pode durar semanas a anos, nos doentes que adquirem a infecção durante o período peri-natal. A transição para esta fase ocorre na segunda ou terceira

década de vida. A taxa de seroconversão de HBeAg aumenta de 2 a 15 %, por ano. A idade avançada, elevadas concentrações de aminotransferases (que se encontram nos doentes com sistema imunitário a funcionar plenamente) e genótipo do vírus, são factores associados a maior probabilidade de seroconversão. Naqueles em que não ocorre seroconversão, continua a existir risco de progressão da doença; cerca de 12 a 20 % vão progredir para cirrose e suas complicações, dependendo da duração da hepatite B crónica e frequência das reactivações. Esta fase pode ocorrer anos após a imuno-tolerância, sendo mais frequente nos doentes infectados na vida adulta.

Fase 3: Portadores HBV inactivos

Depois da seroconversão, a maioria dos doentes continua HBeAg negativo e HBeAc. É caracterizada por níveis muito baixos ou indetectáveis de DNA HVB, aminotransferases normais, e histologicamente pode estar em diferentes graus de fibrose e algum grau de hepatite activa. A maioria dos doentes mantém-se nesta fase por muitos anos. O seu prognóstico é favorável a longo prazo, com um baixo de risco de progressão para cirrose e suas complicações. A reversão para HBeAg ocorre numa minoria de doentes. Estes doentes tendem a flutuar ente os 2 estados, sendo estes episódios acompanhados por hepatite activa. A perda de HBsAg e seroconversão para HBsAc pode ocorrer espontaneamente, 1- 3 % de casos por ano, geralmente após anos de DNA HVB indetectável, têm um bom prognóstico.

Fase 4: Hepatite crónica HBeAg –

Pode seguir-se à seroconversão de HBeAg para HBeAc. É caracterizada por reactivações periódicas com flutuações nos níveis de DNA HVB, aminotransferases e hepatite activa. Estes doentes são HBeAg negativos. Nesta altura podem ocorrer variações com substituições nucleosídicas nas regiões promotoras do pré-core e core basal, logo, ou são incapazes de exprimir ou exprimem níveis muito baixos de HBeAg. Esta fase está associada a baixos níveis

de remissão espontânea. Os doentes, no início, têm bom prognóstico com baixo risco de complicações, ao contrário dos doentes com maior tempo de evolução.

Fase 5: HBsAg –

Após a perda deste antigénio, a replicação do vírus é baixa, mas com DNA HVB detectável no fígado. Geralmente no soro o DNA não é detectado, enquanto os HBcAc e/ou HBsAc são detectados. A perda deste antigénio está associado a redução de risco de progressão para cirrose e aparecimento das complicações. Imunosupressão pode levar a reactivação da doença.

(EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009) (Lok A. S., McMahon B. J., 2009) (Liaw Y. F., *et al*, 2009) (Pungpapong S., *et al*, 2007) (Sorrell M. F., *et al*, 2009).

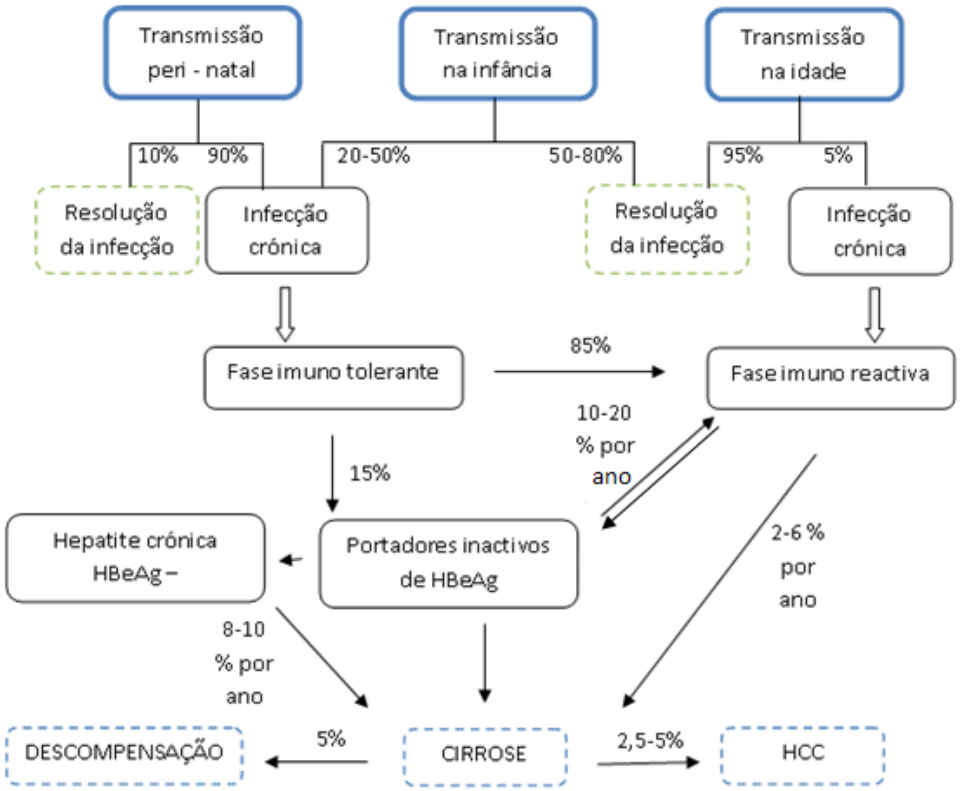

Ilustração 4 - 3 fases principais: imuno-tolerância, imuno-reactiva e portadores inactivos. Adaptado (Sorrell M. F., *et al*, 2009) (Elgouhari H. M., *et al*, 2008) (Lok A. S., McMahon B. J., 2009).

Factores que influenciam o curso da doença

Vírus	Hospedeiro	Ambiental
Área geográfica	Sexo masculino	Co – infecção HIV e HCV ou HDV (*)
Genótipo do HBV[1]	Idade avançada	Co – morbilidades associadas – alcoolismo, tabagismo
Mutações específicas do vírus – do core e precore[2]	Idade de transmissão	Aflatoxina
Carga viral	História familiar de HCC	Diabetes Mellitus
	Etnia	Obesidade
	Hepatites agudas de repetição	

Tabela 2 – Factores que influenciam a taxa de progressão para as complicações. Adaptado de (McMahon B. J., 2009) (Carey W. D., 2009) (Kao J. H., 2007).

Cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular são as complicações a longo prazo da hepatite B crónica.

A incidência anual de cirrose é estimada em 2-6 % nos HBeAg positivos e 8-10 % nos HBeAg negativos. A explicação mais plausível para este facto é que os doentes HBeAg negativos estão num estádio mais avançado da doença e, portanto, a cirrose ocorre em doentes mais velhos com doença hepática mais avançada (Elgouhari H. M., *et al*, 2008) (McMahon B.

[1] Está estabelecido que os diferentes genótipos estão associados a diferentes taxas de progressão da doença hepática e a diferentes respostas aos fármacos (genótipo C > B; D > A (Kao, 2007) (Michael F. Sorrell, *et al*., 2009).

[2] As mutações no HBV estão associadas com a patogénese de hepatite fulminante e progressão da hepatite B crónica, incluindo cirrose e HCC, levando ao desaparecimento do antigénio HBe; no entanto, os doentes afectados continuam com níveis moderados de replicação a doença hepática activa. Estas mutações também são encontradas nos doentes assintomáticos (Kao J. H., 2007).

J., 2008). Um estudo realizado em Taiwan descrito em (Pungpapong S., *et al*, 2007) demonstra que a probabilidade cumulativa de evoluir para cirrose tendo outras co-infecções é de: 48 % com HCV, 21 % HDV e risco superior com HIV, quando comparado com HBV isolado.

Segundo (Kao J. H, 2007), a incidência cumulativa de cirrose aumenta com a elevação prolongada do DNA HBV no sangue, sendo o maior preditor de progressão para cirrose.

Os doentes que permanecem na fase imuno-reactiva por tempo mais prolongado têm maior risco de cirrose e HCC; este risco é baixo nas fases imuno-tolerante e portadores inactivos do HBV (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009) (Sorrell M. F., *et al*, 2009).

A progressão anual de cirrose compensada para doença hepática descompensada é da ordem dos 5 % (Elgouhari H. M., *et al*, 2008).

O risco de HCC é 100 vezes superior ao da população não infectada. Adultos com HBV crónica que adquiriram a infecção no período peri-natal desenvolvem HCC numa taxa de 5% por ano. O HCC é mais comum nos países onde a infecção pelo HVB é endémica. A mortalidade por este carcinoma é muito elevada, à excepção dos doentes que foram submetidos a ressecção hepática ou a transplante (Elgouhari H. M., *et al*, 2008). A incidência anual de HCC é estimada em 2-3 % nos doentes com cirrose e menos de 1% nos portadores de hepatite B crónica (Kao J. H., 2007) (Elgouhari H. M., *et al*, 2008).

Os factores de risco associados ao desenvolvimento de HCC incluem cirrose devido ao HBV, exposição a aflotoxina, abuso de álcool, tabagismo e ainda factores genéticos, idade avançada e sexo, as quais actuam de uma forma sinérgica. Em povos asiáticos e africanos há maior incidência de HCC do que em caucasianos (Elgouhari H. M., *et al*, 2008) (Llovet J. M. *et al*, 2008).

Clínica

O espectro clínico da hepatite B crónica é vasto, variando de indivíduos assintomáticos até doença debilitante ou mesmo insuficiência hepática terminal causando morte. O início da doença tende a ser incidioso na maioria dos pecientes, com excepção dos casos nos quais a doença crónica se instala após a ausência da resolução da hepatite B aguda clinicamente evidente. O sintoma mais frequente é a astenia e podem ocorrer queixas dolorosas no hipocôndrio direito. Os doentes com infecção crónica podem ter exacerbações assintomáticas ou mimetizando hepatite aguda com astenia, anorexia, náuseas, icterícia e, em alguns casos evoluir para descompensação hepática. Numa fase mais tardia a icterícia persistente ou intermitente também é comum. As complicações de cirrose ocorrem num estádio terminal, incluem ascite, edema, varizes gastroesofágica, encefalopatia hepática, coagulopatia ou esplenomegalia. A suspeita de HCC surge quando os doentes cirróticos iniciam um quadro de desconforto no hipocôndrio direito, desenvolvimento rápido de ascite, massa hepática palpável ou encefalopatia hepática. Outros sintomas não específicos incluem diarreia aquosa, hipoglicémia, manifestações cutâneas como acantose nigricans e sinal de Leser-Trelat (queratose seborreica pruriginosa).

As manifestações extra-hepáticas ocorrem em cerca de 10-20 % dos doentes e parecem ser mediados por imunocomplexos circulantes. Estão incluídas artralgias e artrite que são comuns, e mais raramente poliartrite nodosa, crioglobulinémia tipo mista, glomerulonefrite membranosa, anemia aplásica e acrodermite papular.

O exame clínico pode ser normal. Por vezes existe hepatomegalia e num estádio mais avançado podem encontrar-se estigmas de doença hepática.

Na hepatite B crónica, as aminotransferases podem estar normais, mesmo nos doentes cirróticos, estando estes compensados. Trombocitopenia, hipoalbuminémia,

hiperbilirrubinémia directa e aumento do tempo de protrombina estão presentes devido à disfunção hepática (Elgouhari H. M., *et al*, 2008) (Dienstag J. L., 2008).

Diagnóstico

Os testes convencionais para o diagnóstico de fibrose são:

Medição de marcadores bioquímicos (marcadores indirectos – consequência das alterações das funções hepáticas), que compreendem as aminotransferases AST e ALT (correspondem ao grau de lesão hepática), γ GT, bilirrubina (função de conjugação e excreção), albumina plasmática e tempo de protrombina (síntese hepática). Os marcadores directos são: ácido hialurónico, laminina, procolagénio III, colagénio tipo IV, MMP e TIMPs. Estes últimos estão relacionados com as modificações do parênquima hepático decorrentes do processo de fibrogénese. A sua maior limitação é o facto de não poderem ser avaliados num número significativo de centros hospitalares (Pantopoulos K., 2009).

Existem escalas que combinam os marcadores para fazerem o diagnóstico de fibrose hepática relacionada com o HVB, como o Fibrotest (idade, sexo, α 2 macroglobulina, γ GT, haptoglobina, apoliproteína A1 e bilirrubina total), Fib – 4 (idade, AST, ALT, plaquetas), APRI (AST com o *ratio* de plaquetas), índice de Forn's (idade, IMC, γ GT e colesterol); de entre estes, o Fibrotest é o mais fidedigno, tendo uma acuidade de 83,3% a 87,3% na fibrose moderada a severa, e que na cirrose aumenta para o intervalo de 86,1% a 94,4% (Pantopoulos K., 2009).

É possível fazer a detecção dos níveis de DNA HBV plasmático usando a PCR *(Polymerase Chain Reaction)*. O doseamento do DNA no soro sanguíneo é particularmente útil para avaliar o risco de progressão da doença e o início da terapêutica anti-viral, monitorizar a resposta à

terapêutica e distinguir hepatite B activa de outras causas de elevação das aminotransferases. A OMS estabeleceu que 1 U corresponde a 5 genomas equivalentes e que a unidade internacional é IU/ml (Liaw C. M, *et al*, 2009).

É mandatório dosear os marcadores serológicos específicos da hepatite B, que são HBsAg e o seu anticorpo (HBsAc), HBeAg e o seu anticorpo (HBeAc), e imunoglobulinas M e G anticorpo para o antigénio do core (HBcAg).

Marcador	Interpretação
HBsAg	Infecção persistente
HBeAg	Replicação viral activa
IgM anti HBc	Infecção recente ou reactivação de infecção crónica
IgG anti HBc	Infecção crónica
IgG anti HBc + IgG anti HBs	Infecção no passado
IgG anti HBc + HBsAg	Infecção crónica
Anti HBe	Baixa replicação e estado infeccioso
Anti HBs	Imunidade para a infecção
DNA HBV	Doença activa, com replicação viral activa
DNA HBV + HBeAg -	Mutação do pré core do genoma do vírus, associado a hepatite fulminante ou doença hepática agressiva

Tabela 3 – Marcadores serológicos do HBV. Adaptado de (Freitas D., 2002).

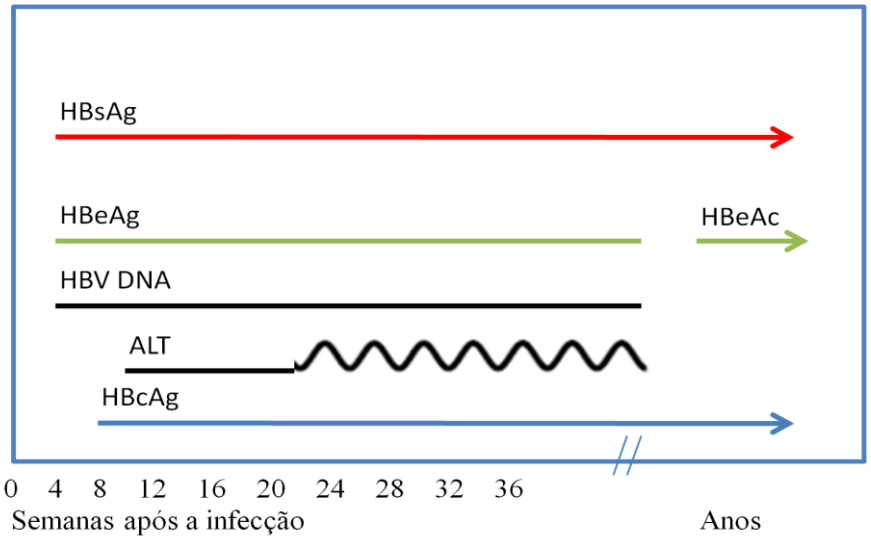

Ilustração 5 - Progressão da infecção viral aguda para a infecção viral crónica. Adaptado de (Elgouhari H. M., *et al*, 2008).

A presença de HBeAg superior a 10 semanas indica uma alta probabilidade de transição para a cronicidade, enquanto a persistência de HBsAg superior a 6 meses implica a progressão para cronicidade.

Os exames imagiológicos são um elemento fundamental na prática clínica, são métodos de diagnóstico de fibrose/cirrose não invasivos, como a ecografia, tomografia computorizada, ressonância magnética, cintigrafia com isótopos e elastografia hepática transitória. (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009).

A elastografia transitória hepática é uma técnica nova, não invasiva que usa um sistema de ultrasons para quantificar a fibrose hepática. É indolor, reprodutível, não dependente do operador, não tendo contra-indicações. Esta é composta por uma sonda, um sistema electrónico e uma unidade de controlo. A sonda contém um vibrador de baixa frequência que no seu eixo tem um transdutor de ultrasons com frequência de 3,5 MHz. A velocidade de propagação está directamente relacionada com a elasticidade. A elastografia tem correlação com o estádio de fibrose, avaliada através da escala METAVIR (Marinho R., *et al*, 2007). Segundo o artigo de (Santos R. M., A Palpação Hepática Quantificada, 2007), a capacidade

da elastografia para revelar a presença de cirrose é uma constante em todos os estudos publicados, contudo, o desempenho da elastografia nos estádios intermédios de fibrose continua a ser um problema (Calès P., *et al*., 2008) (Pantopoulos K., 2009) (Foucher J, *et al*, 2006).

A biópsia hepática é importante para avaliar o grau de necroinflamação e o estádio da fibrose. A quantificação da fibrose pode ser obtida por métodos qualitativos ou quantitativos, recorrendo a escalas. As duas mais utilizadas são o modelo de Kodnell modificada por Ishak e o modelo Metavir. O modelo de Ishak é mais detalhado.

0	Ausente	0	Ausente
1	Alargamento estrelado dos espaços porta sem septos	1	Fibrose portal, algumas áreas portais
2	Alargamento estrelado dos espaços porta com raros septos	2	Fibrose portal, na maioria das áreas portais
3	Numerosos septos sem cirrose	3	Fibrose em ponte porto – portal ocasional
4	Cirrose	4	Fibrose em ponte porto – portal acentuada
		5	Marcada fibrose em ponte e nódulos ocasionais
		6	Cirrose

Tabela 4 – Método Metavir (esquerda) e Classificação de Kodnell modificada por Ishak (direita).

A biópsia é um exame invasivo e tem inerente a si várias complicações, tais como dor na região da punção e referida ao ombro direito, resposta vaso vagal com hipotensão, hemorragia intraperitoneal, hemobilia, peritonite biliar, perfuração de ansa intestinal, formação de abcesso e sépsis, hematoma intra-hepático e subcapsular, punção do pulmão e consequente pneumotórax, e morte. Todas elas têm uma frequência de 0,32 % a 0,01 %, à excepção da dor (33%) e da resposta vaso-vagal (12-15%) (Harinath S., *et al*, 2005).

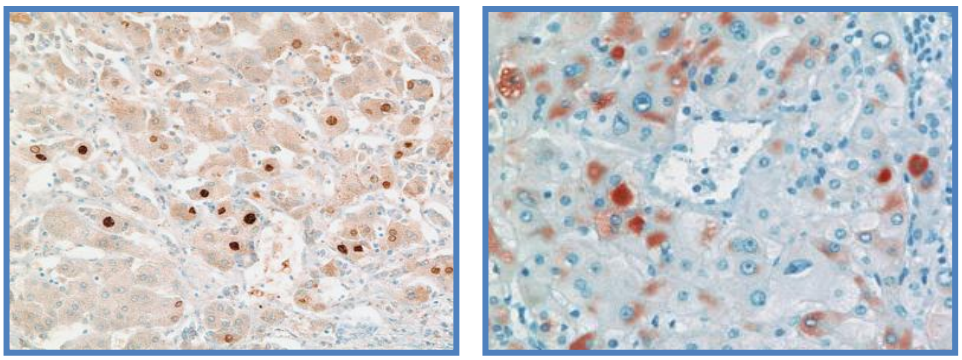

Ilustração 6 – Biópsia hepática em doentes com hepatite B crónica. Esquerda: Hepatite B crónica – antigénio HBc marcado nos núcleos dos hepatócitos (imunoperoxidase, 20x). Direita: Hepatite B crónica – antigénio HBs marcado no citoplasma dos hepatócitos (imunoperoxidase, 20x). (Dienstag J. L., 2008).

Fibrose hepática

O fígado embriologicamente desenvolve-se como uma invaginação glandular do intestino primitivo. Tradicionalmente, a unidade estrutural do fígado é o lóbulo hepático. Recentemente, a unidade funcional baseia-se na função e fluxo sanguíneo, o ácino hepático. O lóbulo hepático tem forma hexagonal, centrado pela vénula centrolobular. O ácino hepático é uma unidade arredondadda centrado no espaço porta. O ácino é dividido em zonas 1, 2, 3, tendo os hepatócitos funções metabólicas diferentes (Junqueira & Carneiro, 2004).

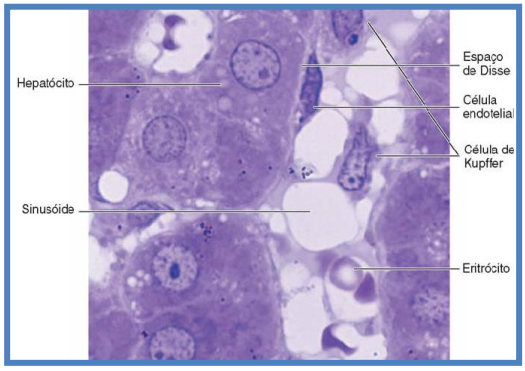

Ilustração 7 – Histologia normal do fígado. Adaptado de (Junqueira & Carneiro, 2004).

O fígado é composto por cinco tipos celulares, sendo os hepatócitos as células maiores e mais abundantes, correspondendo a cerca de 50 a 60 % do volume hepático; os outros quatro tipos correspondem a cerca de 20 %, sendo os restantes 20 % ocupados por espaços e pela matriz extracelular (MEC).

Os hepatócitos, os fibroblastos portais, os miofibroblastos, as células de Kupffer, as células endoteliais sinusoidais e as células endoteliais dos ductos biliares são produtores de componentes da MEC.

A MEC é responsável pela manutenção da arquitectura hepática normal, modelação de células em contacto com a matriz, incluindo os processos de diferenciação, migração, proliferação, activação ou desactivação da fibrogénese. Os seus componentes compreendem os vários tipos de colagénio (tipo I – XIX), elastina, ácido hialurónico, glicoproteínas não colagénicas (fibronectina, laminina, entactina/nidogénio, tenascina, trombospondinas, SPARC, undulina, vibronectina, fibrina, fibulina- 2, FLTR3, ladinina, nectinepsia, osteopontina) e proteoglicanos (associados à matriz- versican, jubiglicano, decorina, fibromodulina, perlecan, lumicano, agrecano; associado à membrana – sindecano, trombomodulina, betaglicano, glipicano). A MEC possui receptores celulares para os seus constituintes e moléculas que nela ficam aprisionadas.

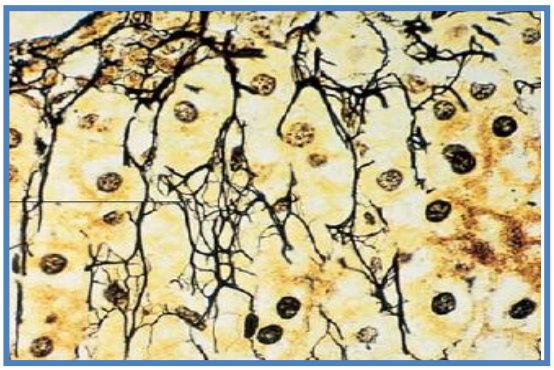

Ilustração 8 – Fibras de colagénio tipo III no lóbulo. Adaptado de (Junqueira & Carneiro, 2004).

A degradação da MEC pode ocorrer intra e extra celularmente, na primeira após endocitose é destruída pelas enzimas dos lisossomas. As metaloproteinases (colagenases, elastase, gelatinase, estromolisina) são as responsáveis pela degradação a nível extra-celular, estas são inibidas pelas TIMP – inibidores das metaloproteases (Santos R. M., 2006).

A fibrose hepática e a cirrose representam as consequências de um processo regenerativo provocado pela agressão persistente no fígado, por diversas causas, uma das quais a infecção crónica como pelo HBV. A cirrose é o estádio final da fibrose, que se caracteriza pela conversão da arquitectura normal do fígado para uma estrutura anormal e nodular, que inclui fibrose difusa, nódulos regenerativos, arquitectura lobular alterada e estabelecimento de

shunts vasculares intra-hepáticos entre o sistema aferente (veias portais e artérias hepáticas) e o sistema eferente (veias hepática) (Pinzani M, *et al*, 2008). A distribuição da deposição da MEC depende do tipo de agressão; no caso do vírus da HBV é peri-portal (Santos R. M., 2006).

Fisiopatologia

A fibrose hepática caracteriza-se pela deposição de matriz extra-celular (MEC); esta forma o tecido cicatricial do fígado, sendo formada principalmente pelos colagénios tipo I e III e de substâncias glicoconjugadas como os proteoglicanos, a fibronectica e o ácido hialurónico. O fígado cirrótico contém cerca de seis vezes mais colagénio e proteoglicanos que o fígado normal, e cerca de vinte vezes mais ácido hialurónico (Santos R. M., 2006) (Brenner R. B, 2005). A acumulação de MEC resulta do aumento de produção e diminuição de degradação, devido à menor actividade das metaloproteinases por aumento dos seus inibidores específicos (TIMPs).

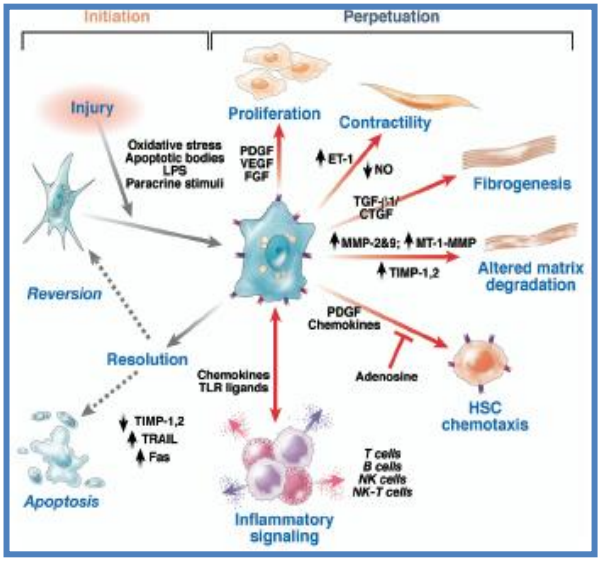

Ilustração 9 – Célula estrelada. Adaptado de (Friedman S. L., 2008)

Nas situações de lesão hepática crónica, as células estreladas sofrem um processo de activação, passando de células de armazenamento quiescentes para miofibroblastos altamente proliferativos, adquirindo capacidade contráctil, pró-inflamatória e fibrogénica. Estas células também produzem substâncias neuroendócrinas e possuem receptores para neurotransmissores. A perda da vitamina A é um marcador da activação das células

estreladas; os metabolitos do ácido retinóico estimulam a activação do TGF β. As células estreladas activadas migram e acumulam-se nos locais de reparação tecidular, produzem MEC e regulam também a sua degradação. O evento primário ou iniciador da activação das células estreladas é o PDGF, que é produzido pelas células de Kupffer e é o principal estímulo mitogénico para as células estreladas. Outras células que participam no processo de iniciação são as plaquetas, neutrófilos e linfócitos.

Segundo, (Brenner R. B., 2005), as diferentes células hepáticas têm uma inter-relação complexa durante a fibrogénese. Os hepatócitos são o alvo preferencial dos agentes hepatotrópico, como o vírus da hepatite B. Os hepatócitos lesionados libertam mediadores fibrogénicos, radicais livres e induzem o recrutamento de leucócitos pelas células inflamatórias. A apoptose dos hepatócitos estimula a actividade fibrogénica dos miofibroblastos. Os PMN e os linfócitos (células inflamatórias) estimulam as células estreladas a produzir MEC. As células estreladas secretam citocinas, moléculas de adesão e modulam a activação dos linfócitos. Torna-se então um ciclo vicioso em que há estimulação mútua por parte das células estreladas activadas e das células inflamatórias. O padrão Th 2 está associado a uma maior actividade fibrinogénica.

As citocinas regulam a resposta inflamatória da lesão hepática, na evolução para fibrose. O PDGF é o mais potente mitogénico das células estreladas. O TGF β é um factor de crescimento que promove a activação das células estreladas para miofibroblastos, estimula a produção de MEC e inibe a sua degradação. A proteína tipo 1 dos monócitos quimotáticos estimula a fibrogénese, enquanto o INF γ e a IL 10 têm o efeito contrário. As citocinas com propriedades vasoactivas também regulam a fibrogénese. As substâncias vasoconstritoras (adrenalina, angitensina II, endotelina 1) têm efeito fibrogénico, ao contrário das vasodilatadoras (óxido nítrico, relaxina). A angiotensina II é produzida pelas células estreladas; induz inflamação hepática e estimula as actividades fibrogénicas das mesmas. A

leptina é necessária para a activação das células estreladas, tendo a adiponectina o efeito contrário (Brenner R. B., 2005) (Friedman S. L., 2008) (Friedman S. L., 2000) (Pinzani M., *et al*, 2008).

Terapêutica

Os objectivos do tratamento são melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos doentes prevenindo a progressão da doença para a cirrose, para a descompensação, os estádios mais tardios da doença, HCC e morte (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009).

Estes objectivos podem ser atingidos se a supressão do vírus for conseguida de uma forma continuada, sendo acompanhada pela redução da actividade histológica da hepatite crónica, diminuindo o risco de cirrose e HCC nos doentes não cirróticos e, numa menor extensão, nos cirróticos. No entanto, a infecção não pode ser erradicada, devido à persistência no núcleo de cccDNA nos hepatócitos infectados (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009).

Para o tratamento dos indivíduos com hepatite B crónica, deve obter-se consentimento informado. Apesar de serem doentes geralmente assintomáticos, podem ser ansiosos – o que pode ter reflexos na sua vida social – e sofrerem de somatização. Devem ser incluídos conselhos sobre estilos de vida saudáveis, como alimentação, limitação do uso de álcool, aumento da actividade física e comportamentos preventivos de transmissão do vírus (Liaw C. M., *et al*, 2009).

Deve fazer-se vigilância com ecografia hepática para diagnóstico precoce de HCC, em doentes com idade superior a 40 anos, com fibrose avançada ou cirrose, ou ainda com antecedentes familiares de HCC (Liaw C. M., *et al*, 2009).

A replicação do vírus da hepatite B é a chave da lesão hepática e progressão da doença; a principal arma terapêutica é a supressão do vírus, para ocorrer HBeAg seroconversão ou carga viral indetectável, ou ambas. É necessário parar ou reduzir a necro-inflamação e prevenir ou travar a descompensação hepática. Os objectivos a longo prazo são reduzir a cirrose e o aparecimento de HCC e aumentar a esperança de vida dos doentes (Liaw C. M., *et al*, 2009).

As indicações para o tratamento são semelhantes em ambos os tipos de doentes, quer sejam HBeAg positivos ou negativos, e baseiam-se na combinação de 3 critérios: níveis de DNA HBV, níveis de aminotransferases e o estádio histológico.

Na tabela VI, estão descritas as condições para o início do tratamento com fármacos. No entanto, há grupos que merecem especial atenção, tendo que ter um seguimento continuado; é o caso daqueles que estão na fase de imuno-tolerância, dos doentes com hepatite B crónica moderada (ou seja, os que estão perto de atingir os valores *cut-off* para início de tratamento).

Níveis de DNA HBVsuperior a 20 000 IU/ml
e/ou os níveis de aminotransferases superiores ao nível superior normal (2 X)
biópsia (ou marcadores não invasivos) que mostra moderada ou severa necroinflamação e/ou fibrose usando scores estandardizados (METAVIR).

Tabela 5 – Indicações para o ínicio do tratamento. Adaptado de (Lai C. L., 2007) (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009).

		Vantagens	Desvantagens
Imunomodelador	Interferão[3]	Ausência de resistência; Tempo fixo de tratamento de 16 a 48 semanas;	Administração SC; CI nos doentes com cirrose descompensada, doenças auto-imunes e com depressão major; efeitos 2^{ras}: sintomas sistémico tipo de gripe, supressão da medula óssea, labilidade emocional, reacções auto-imunes, alopécia, erupção cutânea, parestesias.
Análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos			
L – nucleósidos	Lamivudina; Telbivudina;	Administração oral; NUCs têm maior taxa de supressão do vírus; pode ser usado após falha de resposta ao interferão; o tenofovir e o entecavir são potentes inibidores do HBV, têm a barreira de resistência mais elevada dos NUCs, podem ser usados em monoterapia; adefovir dipivoxil é mais caro que tenofovir, é menos eficaz e tem maior taxa de resistência; a telbivudina é um potente inibidor de HVB mas tem uma baixa barreira resistência, elevada taxa de resistência, é um fármaco barato, elevada resistência em monoterapia.	Se tratamento for descontinuado, está associado a reactivação da hepatite; a duração elevada do tratamento está associada a resistência; efeitos secundários: toxicidade renal, miopatia, toxicidade mitocondrial.
Análogos do desoxiguanosina	Entecavir;		
Análogos dos nucleósideos	Adefovir dipivoxil; Tenofovir;		

Tabela 6 – Medicamentos aprovados para tratamento da hepatite B crónica (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009) (Sorrell M. F., *et al*., 2009) (Zoulim F., et al, 2008).

[3] O interferão tem propriedades anti-viral, anti-proliferativo e imunomodelador.

Os fármacos a administrar devem ser seleccionados em função da condição do doente, do mecanismo de acção, da rapidez de acção, da potência, da via de administração, dos efeitos adversos e custo.

Os agentes anti-virais orais são potentes supressores do vírus da hepatite B e têm acção rápida, são os preferidos nos doentes com descompensação hepática. O benefício do uso dos agentes com administração por via oral deve ser superior à possibilidade de resistência aos mesmos. Se a terapêutica é aplicada no início da doença, deve usar-se um fármaco com risco de resistência baixo, apesar de o custo poder alterar a decisão. A combinação de 2 ou 3 fármacos diminui o grau de resistência, mas não tem efeito sinérgico.

As mulheres que engravidam enquanto estão a fazer terapêutica oral devem continuar o tratamento com telbivudina ou tenofovir, que são da categoria B da FDA.

A terapêutica com interferão é preferida nos doentes com doença hepática compensada, particularmente nos doentes jovens, mulheres, doentes infectados no momento do parto e ainda doentes com baixo níveis de aminotransferases, devido ao facto de o tratamento ter duração limitada, tendo uma resposta melhorada a longo termo/prazo com prevenção do aparecimento do HCC (Liaw C. M., *et al*, 2009) (Osborn M. K., *et al*, 2006).

Preditores de resposta:

Interferão alfa:

Antes do tratamento, determinados factores predizem a seroconversão:

- Carga viral baixa (DNA HBV inferior a 7 $\log_{10}$ IU/ml), níveis elevados de aminotransferases (três superior vezes ao normal), elevada actividade nos scores da biopsia hepática;
- Durante o tratamento: diminuição do DNA HBV para menos de 20000 UI/ml às 12 semanas, com 50% de hipóteses de seroconversão e 50% de manter o estado de HbeAg;

- A diminuição de HBeAg às 24 semanas pode predizer a seroconversão. Nos genótipos A e B foi demonstrado uma melhor resposta ao tratamento ao interferão do que nos genótipos C e D; no entanto o valor absoluto do genótipo do HBV é escasso.

Análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos:

Antes do tratamento, factores predizem a seroconversão:

- Carga viral baixa (DNA HBV inferior a 7 $\log_{10}$ IU/ml), níveis elevados de aminotransferases (três vezes superior ao normal), elevada actividade nos scores da biópsia hepática;
- Durante o tratamento com lamivudina, adefovir ou telbivudina, a resposta virológica positiva às 24 ou 48 semanas está associada a menor taxa de resistência, ou seja, a uma maior probabilidade de manter a resposta virológica e seroconversão.

A definição da resposta à terapêutica depende do tipo de fármaco usado:

Interferão alfa:

- Se o nível de DNA HBV não diminuir 1 $\log_{10}$ IU/ml após 3 meses de terapia, considera-se que não houve resposta ao medicamento;
- A resposta virológica positiva é definida como a diminuição de 2000 UI/ml em 24 semanas; a resposta serológica é positiva quando ocorre seroconversão nos doentes HBeAg positivos.

Análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos:

- **S**e o nível de DNA HBV não diminuir 1 $\log_{10}$ IU/ml após 3 meses de terapia, considera-se que não houve resposta ao medicamento;
- A resposta virológica positiva é definida como DNA HBV indectectável após 48 semanas de tratamento;
- A resposta virológica parcial é definida como a diminuição de 1 $\log_{10}$ IU/ml, mas no caso de DNA HBV detectável por PCR, a terapêutica deve ser modificada; se não houver esta resposta após 24 semanas, muda-se para drogas mais potentes ou com uma barreira de

resistência superior (lamivudina e telbivudina); às 48 semanas mudar para fármacos ainda mais potentes e fármacos com uma barreira de resistência ainda superior (entecavir, adefovir dipivoxil e tenofovir);

- A resposta virológica "breakthrough" é definida como o aumento de 1 $\log_{10}$ IU/ml de DNA HBV comparada com o valor mais baixo atingido, durante a terapia com NUCs; geralmente precede o aumento das aminotransferases, que indicam falha na resposta bioquímica, a qual se deve principalmente à não adesão terapêutica e ao uso de fármacos resistentes às variantes do vírus;

- A resistência aos NUCs é caracterizada pela selecção de variantes com substituição de aminoácidos, que confere diminuição da susceptibilidade aos NUCs administrados. A resistência pode resultar da falha primária ao tratamento ou secundária. (EASL Clinical Pratice Guidelines, 2009)

Surrogate end points

Na maioria dos ensaios clínicos os surrogate end points são usados como factores preditores da eficácia da terapêutica anti-viral; são marcadores bioquímicos e fisiológicos.

Os mais comummente usados são a resposta bioquímica, com normalização das aminotransferases, resposta virológica, com supressão do DNA do vírus (inferior a 10.000 cópias/ml, não detecção por PCR – 10-15IU/ml), seroconversão do HBeAg e perda do HBsAg e resposta histológica (diminuição em 2 graus da necroinflamação ou mais, com o não aumento da fibrose num grau ou mais após a biópsia de pós-tratamento) (Wong, *et al.*, 2009) (Sorrell M. F., *et al*, 2009).

A história natural da hepatite B crónica sugere que a perda do HBsAg é o melhor preditor clínico porque indica imunidade ao vírus, diminuição do risco de cirrose e HCC e melhora a sobrevivência. Infelizmente, esta seroconversão raramente acontece como resposta à

terapêutica. Os níveis elevados do DNA hbv antecipam o desenvolvimento de cirrose e HCC, enquanto a sua supressão leva à diminuição de aminotransferases e à diminuição da actividade histológica.

Regressão da fibrose/cirrose

O conceito de regressão implica a redução da MEC, mas não pressupõe voltar ao normal; pelo contrário, o termo reversibilidade implica a resolução da fibrose. Actualmente, está provado que a fibrose é reversível; a questão que se põe é a de saber a partir de que momento a cirrose, último estádio da fibrose, deixa de ser reversível. Este ponto pode estar associado à acção da transglutaminase, a qual confere estabilidade às fibras de colagénio (Santos R. M., 2006) (Elli L., *et al*, 2009).

Resultados

Estudo	Duração Do Tratamento	Nº De Doentes	Surrogate End Point	Resposta Bioquímica	Resposta Virológica	Perda De HBeAg	Resposta Histológica
			INTERFERÃO				
Zonneveld M. V., *et al*, 2004	Estudo retrospectivo	HBeAg + N= 165, 155 submetidos a biópsia	-----	HBeAg + 102/165 **62%**	HBeAg + 54/165 **33%**	-----	HBeAg + 25/155 – diminuição da fibrose **16%** 57/155 – diminuição da inflamação **37%**
You J., *et al*, 2006	6 meses + 6 meses	HBeAg + N= 33	-Diminuição do DNA HBV abaixo das1000 cópias/ml; -Seroconversão de HBeAg; -Normalização das aninotransferases;	HBeAg + 16/33 **48%**	HBeAg + 22/33 **67%**	HBeAg + 54/165 **33%**	-----

Lin M. L., *et al*, 2007	Estudo retrospectivo	HBeAg + N= 233	-DNA HBV não detectável; -Seroconversão de HBeAg; -Normalização das aninotransferases;	-----	-----	115/233 **49%**	-----
Kaymakoglu S., *et al*, 2007	48 semanas	HBeAg – INF α N= 19 INF α + LAM N= 29	-Normalização das aninotransferases-, - DNA HBV < 400 cópias/ml;	HBeAg – INF α 10/19 **53%** INF α + LAM 19/ 29 **66%**	HBeAg – INF α 5/ 19 **26%** INF α + LAM 7/ 29 **24%**	-----	-----
Zheng Y., *et al*, 2009	24 semanas + 24 semanas	HBeAg + IFN peguilado N= 71 IFN α N= 68	- DNA HBV não detectável; -Seroconversão de HBeAg; -Normalização das aninotransferases;	HBeAg + IFN peguilado 38/71 **54%** IFN α 41/68 **60%**	HBeAg + IFN peguilado 18/71 **25%** IFN α 14/68 **20%**	HBeAg + IFN peguilado 10/71 **14%** IFN α 7/68 **10%**	-----

LAMIVUDINA								
Dienstag J. L., *et al*, 2003	24 meses	HBeAg + N= 63 19/63 fibrose em ponte 11/63-cirrose	-----	38/63 **60%**	-----	HBeAg + 6/48 **13%**	12/19 **63%** 8/11 **73%**	
Liaw Y. F., *et al*, 2004	Média = 32,4 meses	N= 436	- Aumento de 2 pontos na escala de Child – Pugh; -Desenvolvimento de HCC;	-----	-----	-----	Classificação de Ishak: n 4 – 176/436 **40%** 5 – 127/436 **29%** 6 – 133/436 **31%**	Incidência da progressão da doença: 8/176 **5%** 11/127 **9%** 15/133 **11%**
Papatheodoridis G. V., *et al*, 2005	Estudo retrospectivo	HBeAg – N= 201	-----	HBeAg – 104/201 **52%**	HBeAg – 92/201 **46%**	-----	-----	

Bolukbas C., *et al*, 2006	Estudo prospectivo	HBeAg – N= 38 DNA HBV presente N= 23 DNA HBV ausente N= 15	-----	-----	HBeAg – 23/23 **100%** (24 S) 18/23 **78%** (final do estudo) DNA HBV ausente – sem alteração	-----	-----
Lai C. L., *et al*, 2007	52 semanas	HBeAg + N= 463 HBeAg – N= 224	- Diminuição de 5 log_{10} por ml de DNA HBV; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg - Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell;	HBeAg + 347/463 **75%** HBeAg – 178/224 **79%**	HBeAg + 108/463 **23%** HBeAg – -----	HBeAg + 106/463 **23%** HBeAg – -----	HBeAg + 261/463 **56%** HBeAg – -----

Ren, F. Y., *et al*, 2007	48 semanas	HBeAg + N= 21 A	- DNA HBV indetectável; - normalização das aminotransferases;	HBeAg + 16/21 **76%**	HBeAg + 8/21 **38%**	HBeAg + 4/21 **19%**	-----
Wu I. C., *et al*, 2010	48 semanas	N= 668	- Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell sem aumentar a fibrose; - Diminuição de pelo menos 300 cópias/ml de DNA HBV; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 213/355 **60%** HBeAg – 222/313 **71%**	HBeAg + 129/355 **36%** HBeAg – 225/313 **72%**	HBeAg + 64/355 **18%** HBeAg – -----	HBeAg + 195/ 314 **62%** HBeAg – 174/296 **61%**

TELBIVUDINA							
Lai C. L., *et al*, 2007	52 semanas	HBeAg + N = 458 HBeAg – N= 222	- Diminuição de 5 log_{10} por ml de DNA HBV; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg - Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell;	HBeAg + 354/458 **77%** HBeAg – 165/222 **74%**	HBeAg + 118/458 **26%** HBeAg – -----	HBeAg + 118/458 **26%** HBeAg – -----	HBeAg + 297/458 **65%** HBeAg – 148/222 **67%**
Chan H. L. Y., *et al*, 2007	52 semanas	HBeAg + N= 45	- Diminuição de 5 log_{10} por ml de DNA HBV; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 34/43 **79%**	HBeAg + 26/43 **60%**	HBeAg + 12/43 **28%**	-----

ADEFOVIR DIPIVOXIL							
Hadziyannis S. J., *et al*, 2005	48 semanas + 48 semanas	HBeAg – N= 185 (47 foram submetidos a biópsia; 79 realizaram tratamento continuado)	- Normalização das aminotransferases; - Diminuição do DNA HBV abaixo do limite da sua detecção; - Escala de Knodell;	HBeAg – 50/70 **71%**	HBeAg – 47/73 **64%**	-----	Diminuição de -0,4 +/- 1,12 (média +/- desvio padrão), apenas 19 doentes com tratamento continuado realizaram biópsia
Chan H. L.Y., *et al*, 2007	52 semanas	HBeAg + N= 45	- Diminuição de 5 log_{10} por ml de DNA HBV; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 34/43 **79%**	HBeAg + 26/43 **60%**	HBeAg + 12/43 **28%**	-----

Marcellin P., *et al*, 2008	48 semanas	HBeAg + N= 90 HBeAg – N= 125	- Diminuição do DNA HBV 400 cópias/ml; - Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell sem aumentar a fibrose;	HBeAg + 49/90 **54%** HBeAg – 91/118 **77%**	HBeAg + 12/90 **13%** HBeAg – 75/125 **60%**	HBeAg + 14/80 **18%** HBeAg – -----	HBeAg + Resposta histológica – 131/176 **74%** Diminuição da necroinflamação – 137/176 **78%** Aumentaram na escala de Knodell – 3/176 **2%** HBeAg - Resposta histológica – 181/250 **72%** Diminuição da necroinflamação – 194/250 **78%** Aumentaram na escala de Knodell – 16/250 **6%**

Elefsiniotis I., *et al*, 2008	Estudo retrospectivo, terapêutica com adefovir em doentes resistentes à lamivudina	HBeAg + N= 9 HBeAg – N= 23	-----	-----	HBeAg + 6/9 **67%** HBeAg – 17/23 **74%**	-----	-----
Poynard, T., *et al*, 2009	48 semanas	HBeAg + N= 349 HBeAg – N= 112	- Redução de pelo menos 2 pontos na escala de Knodell; - Diminuição de 3 log_{10} por ml de DNA HBV;	-----	Fibrose avançada 97/127 **76%** Fibrose não avançada 125/161 **78%**	-----	Média escala de Metavir Fibrose avançada I[4] – 1,93 F[5] – 1,63 Fibrose não avançada I[4] – 1,25 F[5] – 1,08

[4] I – Característica inicial
[5] F – Após 48 semanas de tratamento

TENOFOVIR							
Marcellin P., *et al*, 2008	48 semanas	HBeAg + N= 176 HBeAg – N= 250	- Diminuição do DNA HBV 400 cópias/ml; - Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell sem aumentar a fibrose;	HBeAg + 115/169 **68%** HBeAg – 180/236 **76%**	HBeAg + 134/169 **79%** HBeAg – 233/250 **93%**	HBeAg + 32/153 **21%** HBeAg – -----	HBeAg + Resposta histológica – 61/90 **68%** Diminuição da necroinflamação – 64/90 **71%** Aumentaram na escala de Knodell – 3/90 **3%** HBeAg - Resposta histológica–86/125 **67%** Diminuição da necroinflamação – 93/125 **74%** Aumentaram na escala de Knodell – 11/125 **9%**
Bömmel F. V., *et al*, 2010	Estudo retrospectivo	HBeAg + N= 85 HBeAg – N= 46	- DNA HBV inferior a 400 cópias/ml;	HBeAg + e – 81/96 **84%** (nº de doentes com ALT elevada)	Supressão do DNA HBV na **maioria** dos doentes (análise de Kaplan – Meier)	HBeAg + 20/ 85 **24%**	-----

ENTECAVIR							
Ren F. Y., *et al*, 2007	48 semanas	HBeAg + N= 21 B N= 19 C	- DNA HBV indetectável; - normalização das aminotransferases;	HBeAg + 18/21 B **86%** 14/19 C **74%**	HBeAg + 15/21 B **71%** 4/19 C **21%**	HBeAg + 3/21 B **14%** 1/19 C **5%**	-----
Gish R. G., *et al*., 2007	96 semanas	HBeAg + N= 243	- DNA HBV < 300 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 193/243 **79%**	HBeAg + 180/ 243 **74%**	HBeAg + 26/243 **11%**	-----
Sherman m., *et al*, 2008	96 semanas	HBeAg + N= 77	- DNA HBV < 300 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 62/77 **81%**	HBeAg + 31/77 **40%**	HBeAg + 8/77 **10%**	-----

Shim J. H, *et al*, 2009	48 semanas	HBeAg + Grupo resistente LAM/ADV 35/50 Grupo resistente LAM 30/38	-----	Grupo resistente LAM/ADV 37/50 **74%** Grupo resistente LAM 28/38 **74%**	Grupo resistente LAM/ADV 31/50 **62%** Grupo resistente LAM 32/38 **84%**	Grupo resistente LAM/ADV 5/35 **14%** Grupo resistente LAM 2/30 **7%**	-----
Chang T., *et al*, 2009	96 semanas	HBeAg + N= 243 4 doentes - cirrose	- DNA HBV < 300 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 183/243 **75%**	HBeAg + 180/243 **74%**	HBeAg + 75/243 **31%**	Todos od doentes com fibrose avançada ou cirrose demonstraram diminuição de pelo menos 1 pondo na escala de Ishak; - 6/10 **60%** às 48 S - 4/4 (cirrose) **100%** às 96 S

Chang T. T., *et al*, 2010	Estudos prospectivo 5 anos	HBeAg + N= 146	- DNA HBV < 300 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 88/94 aos 5 anos – tratamento contínuo **94%** 37/47 aos 5 anos – tratamento discontínuo **79%** 5/146 – não realizaram PCR .	HBeAg + 137/146 **94%**	HBeAg + 2/146 **1%**	-----
Wu I. C., *et al*, 2010	48 semanas	N= 679	- Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell sem aumentar a fibrose; - Diminuição de pelo menos 300 cópias/ml de DNA HBV; - Normalização serológica das aminotransterases; - Perda do HBeAg;	HBeAg + 242/ 354 **68%** xHBeAg – 253/325 **78%**	HBeAg + 236/ 314 **75%** HBeAg – 293/325 **90%**	HBeAg + 74/ 354 **21%** HBeAg – -----	HBeAg + 226/ 314 **72%** HBeAg – 208/296 **70%**

			EMTRICITABINA				
Lim S. G., *et al*, 2006	24 semanas	HBeAg + N= 41 HBeAg – N= 40	- DNA HBV < 4.700 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases; - Seroconversão do HBeAg;	31/81 **38%**	53/81 **65%**	HBeAg + 4/41 **10%**	-----
Hui C. K., *et al*, 2008	96 semanas	HBeAg + N=14 ADV+FTC	- DNA HBV < 300 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases; - Seroconversão do HBeAg;	HBeAg + 11/14 **79%**	HBeAg + 11/14 **79%**	HBeAg + 2/14 **14%**	-----

Lim S. G., *et al*, 2010	48 semanas	HBeAg + N= 104 HBeAg – N= 63	- Diminuição de 2 ou mais na escala de Knodell sem aumentar a fibrose; - DNA HBV < 400 cópias/ml; - Normalização serológica das aminotransterases;	HBeAg + 68/104 **65%** HBeAg – 41/63 **65%**	HBeAg + 41/104 **39%** HBeAg – 50/63 **79%**	HBeAg + 12/ 104 **12%**	HBeAg + 66/104 **63%** HBeAg – 37/63 **59%**

Tabela 7 - Resposta terapêutica dos diferentes fármacos utilizados na hepatite B crónica

Discussão

A fibrose hepática é considerada um processo irreversível, particularmente quando a cirrose está instalada. No entanto, os artigos revistos sugerem que a cirrose pode ser reversível, quando a terapêutica é eficaz.

Interferão, lamivudina, telbivudina, adefovir, tenofovir e entecavir estão licenciados para o tratamento da hepatite B crónica. Em curso ocorrem estudos sobre outros fármacos, nomeadamente a emtracitabina.

De uma forma geral os resultados obtidos nos diversos itens avaliados diferem consoante se trata de doentes com HBeAg positivo ou negativo.

A análise dos artigos revistos permitem concluir que:

Interferão: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 10 e 49%. Ocorre normalização das aminotransferases entre 48 a 62 % dos doentes HBeAg + e 53 a 66 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B é atingido em 20 a 67 % nos HBeAg + e 25 a 26 % nos HBeAg –. A resposta histológica foi avaliada apenas num artigo, Zonneveld M. V., *et al*, 2004, em doentes HBeAg +, 16 % dos doentes submetidos a bipósia obtiveram diminuição da fibrose.

Lamivudina: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 13 a 23 %. Ocorre normalização das aminotransferases entre 60 a 76 % dos doentes HBeAg + e 52 a 79 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B é atingido em 23 a 38 % nos HBeAg + e 46 a 78 % nos HBeAg –. No artigo Dienstag J. L., *et al*, 2003, relativo à diminuição da fibrose/cirrose em doentes HBeAg +, com fibrose em ponte a regressão obtida foi de 63 % e nos doentes com cirrose 73 %. No artigo de Wu I. C., *et al*, 2010, ocorre diminuição da

fibrose em 62 % e 61 %, nos doentes HBeAg + e –, respectivamente. No artigo de Lai C. L., *et al*, 2007, houve diminuição da fibrose em 56 % dos doentes HBeAg +.

Telbivudina: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 26 e 28 %. Ocorre normalização das aminotransferases entre 77 a 79 % dos doentes HBeAg + e 74 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B é atingido em 26 a 60 % nos HBeAg +. No artigo de Lai C. L., *et al*, 2007, houve diminuição da fibrose em 65 % dos doentes HBeAg + e 67 % nos doente –.

Adefovir: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 18 e 19 %. Ocorre normalização das aminotransferases entre 54 a 86 % dos doentes HBeAg + e 71 a 77 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B varia entre 13 % a 78 % nos HBeAg + e entre 60 a 69 % nos doentes HBeAg –. A resposta histológica é referida no artigo de Marcellin P., *et al*, 2008, havendo diminuição da fibrose em 78 % dos doentes HBeAg + e 72 % dos doentes HBeAg –. No artigo de Hadziyannis S.J., *et al*, 2005, observou-se uma diminuição da fibrose em -0,4 +/- 1,12 (média +/- desvio padrão) dos doentes. Segundo Poynard T., *et al* 2009, a diminuição da fibrose foi de 0.68 de pontos na escala de Metavir.

Tenofovir: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 21 a 24 %. Ocorre normalização das aminotransferases entre 68 a 84 % dos doentes HBeAg + e 76 a 84 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B é atingido em 79 % a 93 %, nos HBeAg + e HBeAg –, respectivamente. A resposta histológica é referida no artigo de Marcellin P., *et al*, 2008, havendo diminuição da fibrose em 68 % dos doentes HBeAg + e 67 % dos doentes HBeAg –.

Entecavir: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 1 a 31 %. Ocorre normalização das aminotransferases entre 68 a 88 % dos doentes HBeAg + e 78 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B é atingido em 40 % a 94 %, nos HBeAg + e

90% nos HBeAg –, respectivamente. A resposta histológica é referida no artigo de Lai C. L., *et al*, 2007, verificou-se diminuição da fibrose em 65 % dos doentes HBeAg + e 67 % nos doentes HBeAg –. No artigo de Chang T., *et al*, 2009, todos os doentes com fibrose avançada ou cirrose (4 doentes) demonstraram diminuição de pelo menos 1 ponto na escala de Ishak. No artigo de Wu I. C., *et al*, 2010, ocorre diminuição da fibrose em 72 % e 70 %, nos doentes HBeAg + e –, respectivamente.

Emtracitabina: a percentagem de seroconversão do HBeAg varia entre 10 a 14 %. Ocorre normalização das aminotransferases entre 38 a 79 % dos doentes HBeAg + e 65 % nos HBeAg –. A supressão do vírus da hepatite B é atingido em 39 a 79 % nos HBeAg + e 79 nos HBeAg –. A resposta histológica é referida no artigo de Lai C. L., *et al*, 2007, verificou-se diminuição da fibrose em 65 % dos doentes HBeAg + e 67 % nos doentes HBeAg –. No artigo de Lim S. G., *et al*, 2010, ocorre diminuição da fibrose em 63 % e 59 %, nos doentes HBeAg + e –, respectivamente.

O número de artigos científicos que utilizam a biópsia como método de estudo da fibrose hepática é reduzido. No entanto, nos doentes em que foi avaliada verrifica-se diminuição na maioria dos casos. No pequeno número de cirróticos também se confirma a mesma tendência podendo afirmar-se que a regressão é um facto.

Conclusão

Os agentes anti-virais disponíveis para o tratamento da hepatite B crónica apresentam capacidade de controlo da replicação do vírus. A supressão mantida é sinónimo de eficácia terapêutica e modificação natural do curso da doença.

A regressão da cirrose na hepatite B crónica, observada em alguns casos, está associada a diminuição da incidência das suas complicaçõese deve constituir um objectivo terapêutico.

Referências

1. Baldaia C., Martinho A., Santos R. M. Avances em Hepatologia. In J. M. Herrerias, F. Ramalho, J. Berenguer, J. Esteban, *Hepatites B e C. Heterogeneidade Molecular: Implicações Clínicas. Monografia sobre hepatites víricas.* (pp. 45-54).

2. Bataller R., Brenner D. A. (2005). Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 115: 209-218.

3. Bolukbas C., Bolukbas F. F., *et al* (2006). The Effectiveness of Lamivudina Treatment in Cirrhotic Patiens with HBV precore Mutations: A Prospective, Open-Label Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 51: 1196-1202.

4. Bömmel F. V., Man R. A., *et al* (2010). Long-Term Efficacy of Tenofovir Monotheraoy for Hepatitis B Virus Monoinfected Patitens After Failure of Nucleoside/Nucleotide Analogues. *Journal of Hepatology,* 51: 73-80.

5. Brian J. McMahon, M. (2008). Natural History of Chronic Hepatitis B – Clinical Implications. *The Medscape Journal of Medicine*, 10: 91-97.

6. Calès P., Boursier J., *et al*. (2008). FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32: 40-51.

7. Carey, W. D. (2009). The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 76: S2-S5.

8. Chan H. L. Y., Heathcote E. J. *et al* (2007). Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis with Telbivudina or Adefovir. *Annals of Internal Medicine*, 147: 745-754.

9. Chang T. T., Chao Y. C., *et al* (2009). Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudina therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatiti* , 16: 784-789.

10. Chang T. T., Lai C. L. *et al* (2010). Entecavir Treatment for up to 5 years in Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 51: 422-430.

11. Chu C. J., Keeffe E. B. *et al* (2003). Prevalence of HVB Precore/Core Promoter Variants in the United States. *Journal of Hepatology,* 10: 619-628.

12. Dandri M., Lutgehetmann J.M., *et al* (2008). Virion half-life in chronic hepatitis B infection is strongly correlated with levels of viremia. *Journal of Hepatology*, 48: 1079-86.

13. Dienstag, J. L. (2008). Hepatite crónica. In H. P. Edition, *Anthony S. Fauc, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo* (pp. 1955-1966). McGraw Hill.

14. Dienstag J. L., Goldin R. D., *et al* (2003). Histological Outcome During Long-term Lamivudine Therapy. *Gastroenterorogy*, 124: 105–117.

15. Dienstag J. L. (2008). Hepatitis B Virus Infection. *The New England Journal*, 359: 1486-1500.

16. Elefsiniotis I., Buti M., *et al* (2008). Clinical Outcome of lamivudine-resistant chhronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis under adefovir salvage treatment. Importance of HCC surveilance. *European Journal of Internal Medicine*, 20: 478-481.

17. Elgouhari H. M., Tamimi T. A. R., Carey W. D. (2008). Hepatitis B virus infection: Understanding its epidemiology, course, and diagnosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75: 881-889.

18. Elli L., Bergamini C.M., *et al* (2009). Tranglutaminases in inflammation and fibrosis of the gastrointestinal tract and the liver. *Digestive and Liver Disease*, 41: 541-550.

19. European Association for the Study of the Liver (2009). EASL Clinical Pratice Guidelines: Manegement of chronic hepatites B. *Journal of Hepatology*, 50: 227-242.

20. Foucher J., Castera L., *et al* (2006). Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*, 55: 403–408.

21. Freitas, D. d. (2002). *Doenças do Aparelho Digestivo*. Coimbra: AstraZeneca - Produtos Farmacêuticos Lda.

22. Friedman, S. L. (2008). Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*, 10: 1655-1669.

23. Friedman, S. L. (2000). Molecular Regulation of Hepatic Fibrosis, an Integrated Cellular Response to Tissue Injury. *The Journal of Biological Chemistry*, 275: 2247-2250.

24. Gane E. J. (2008). The Roadmap concept: using early on-treatment virologic responses to optimize long-term outcomes for patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Internal*, 2: 304-307.

25. Gish R. G., Lok A. S., *et al* (2007). Entecavir Therapy for up to 96 weeks in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, 133: 1437-1444.

26. Hadziyannis S. J., Tassopoulos N. C. *et al* (2005). Long Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for HBeAg Negative FChronic Hepatitis B. *The New England Jpurnal of Medicine*, 352: 2673-2681.

27. Harinath S., Srinivas. S., *et al* (2005). Liver Biopsy: Evolving Role in the New Millenium. *Journal Clinical Gastroenterology*, 39: 603-610.

28. *http://www.apef.com.pt*. (s.d.). Obtido em 23 de Fevereiro de 2010

29. *http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-b.aspx*. (s.d.). Obtido em 15 de Outubro de 2009

30. *http://www.hepb.org/hepb/statistics.htm*. (s.d.). Obtido em 15 de Outubro de 2009

31. Hui C. K., Zhang H. Y., *et al* (2008). 96 Weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in thetreatment of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 48: 714-720.

32. Shim J. H., D. Suh D. J., *et al* (2009). Efficacy of Entecavir In Patients with Chronic Hepatitis B Resistant to Both Lamivudine and Adefovir or to Lamivudine Alone. *Jounal of Hepatology*, 50: 1064-1071.

33. Juergen Beck, Nassel M. (2007). Hepatitis B virus replication. *World Journal Gastroenterology*, 13: 48-64.

34. Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). Histologia Básica. Guanabara Koogan.

35. Kao, J. H. (2007). Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatology Internal*, 1: 415-430.

36. Kaymakoglu S., Oguz D., *et al* (2007). Pygylated Interferon Alfa-2b Monotherapy and Pegylated interferon Alfa-2b plus Lamivudina Combination Therapy for Patients with Hepatitis B Virus E Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51: 3020-3022.

37. Lai C. L., Yuen M. F. (2007). Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. *The New England and Journal of Medicine*, 147: 2576-2588.

38. Lai C. L., Gane E., *et al* (2007). The Natural History and Treatment of Chronic Hepatitis B: A Critical Evaluation Of Standart Criteria and End Points. *Annals of Internal Medicine*, 357: 58-61.

39. Liaw Y.F. , Sung J., *et al* (2004). Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New Englang Journal Medicine*, 351: 1521-1531.

40. Liaw Y.F., Chu C. M. (2009). Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 373: 582-592.

41. Lim S. G., Krastev Z., *et al* (2006). Randomized, Double-Blind Study of Emtricitabina (FTC) plus Clevudine versus FTC Alone in Treatment of Chronic Hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50: 1642-1648.

42. Lim S. G., M., Meng T. *et al* (2010). A Double-blind Placebo-Controlled Study of Entricitabine in Chronic Hepatitis B. *Arch Internnal Medicine*, 166: 49-56.

43. Lin S. M., Yu M. L., *et al* (2007). Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progession to cirrhosis and hepatocelular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 46: 45-52.

44. Llovet J. M., Lok A. S. (2008). *Hepatitis B Virus Genotype and Mutants: Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma*. Obtido em 03 de Março de 2010, de jnci.oxfordjournals.org.

45. Lok A. S., McMahon B. J. (2009). AASLD Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*, 507-543.

46. Lok A. S. Characteristics of the infection of the hepatitis B virus and pathogenesis of infection. Obtido em 03 de Março de 2010, de http://www.uptodate.com.

47. Manesis E. K. (2006). HBeAg - negative chronic hepatitis B: From obscurity to prominence. *Journal of Hepatology*, 45: 343-346.

48. Marcellin P., Heathcote E. J., *et al* (2008). Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 359: 2442-2455.

49. Marinho R., Serejo F., Velosa J. (2007). Utilidadeda Elastografia Hepática Transitória. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 14: 16-21.

50. McMahon B. J. (2009). The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on da natural history of chronic hepatitis B. *Hepatology Internal*, 3: 334-342.

51. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., & Pfaller, M. A. (2004). Microbiologia Médica. Guanabara Koogan.

52. Osborn M. K., Lok A. S. (2006). Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 57: 1030-1034.

53. Pantopoulos, K. (2009). Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World Journal Gastroenterology*, 50: 2190-2203.

54. Papatheodoridis G. V., Dimou E. *et al* (2005). Outcome of Hepatitis B e Antigene-Negative Chronic Hepatitis B on Long-Term Nucleos(t)ide Analog Therapy Starting With Lamivudine. *Journal of Hepatology*, 42:121-129.

55. Pinzani M., Vizzutti F. (2008). Fibrosis and Cirrhosis Reversibility: Clinical Features and Implications. *Clinical Liver Disease*, 12: 901-913.

56. Poynard T., Ngo Y., *et al* (2009). impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-AvtiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *Journal of Viral Hepatitis*, 16: 203-213.

57. Pungpapong S., M., Kim W. R., Poterucha J. J. (2007). Natural history of Hepatitis B virus infection: an update for clinicans. *Mayo Clinic Proceedings*, 82: 967-975.

58. Santos R. M. (2007). A Palpação Hepática Quantificada. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 14: 6-7.

59. Santos R. M. (2006). Fibrose hepática. In J. Areias, *Tratado de Hepatologia* (pp. 461-496). Permanyer Portugal.

60. Shamliyan T. A., MacDonald R., *et al* (2009). Antiviral Therapy for Adults with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review for National Intitutes of Health Comcensus Development. *Annals of Internal Medicine*, 150: 111-124.

61. Sherman M., Yurdaydin C., *et al* (2008). Entecavir Therapy for Lamivudine-Refractory Chronic Hepatitis B: Improved Biologic, Biochemical, and Serology Outcomes Through 96 Weeks. *Jounal of Hepatology*, 48: 99-108.

62. Sorrell M. F., M., Belongia E. A., *et al* (2009). National Institus of Health Consewnsus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*, 150: 104-110.

63. Távora-Tavira L., Teodósio R., *et al* (2007). Sexually transmitted infections in an African migrant population in Portugal: a base-line study. *Journal Infect Developing Countries*, 3: 326-328.

64. Ren F. Y., Piao D. M., Piao X. X. (2007). A one-year trial of entecavir treatment in patiens with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Word Journal of Gastroenterology*, 13: 4264-4267.

65. Wong V., Wong G. L. H., *et al* (2009). Surrugate End Points and Long Term Outcomo in Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinical Gastroenteroly and Hepatology*, 7: 1113-1120.

66. Wu I. C., Lai C. L., *et al* (2010). Efficacy ofl Entecavir in Chronic Hepatitis B Patients with Midly Elevated Alanine Aminotransferases and Biopsy-Proven Histological Damage. *Hepatology*, 51: 1-5.

67. You J., Zhuang L., *et al* (2006). Efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in treatment of chronic viral hepatitis B: A randomized controlled study. *Wordl Journal Gastroenterology*, 12: 6715-6721.

68. Zheng Y., Zhao L. *et al* (2009). Efficacy of concensus interferon in treatment of HbeAg-positive chronic hepatitis B: a multicentre, randomized controlled trial. *Virology Journal*, 6: 1-6.

69. Zonneveld M. V., Honkoop P., *et al* (2004). Long Term Follow up of Alpha Interferon Treatment of Patients With Chronic Hepatitis B. *Jounal of Hepatology*, 10: 804-810.

70. Zoulim F., Perrillo R. (2008). Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *Jounal of Hepatology*, 48: S2-S19.