



Dissertação – Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina

HEPATITE B CRÓNICA NO ADULTO

Ana Margarida Sousa Ribeiro

Orientador: Dra. Isabel Pedroto

Porto, Maio 2014

Dissertação – Artigo de Investigação Médica

HEPATITE B CRÓNICA NO ADULTO

Ana Margarida Sousa Ribeiro¹

Orientador: Dra. Isabel Pedroto²

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua António Gomes Soares Pereira, nº190 – 7º Esquerdo, 4470-139 Maia, Portugal

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

² Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar; Diretora do Serviço de Gastreenterologia

Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Índice

| | |
|----------------------------------|----|
| Siglas Utilizadas | 5 |
| Resumo | 6 |
| Abstract | 7 |
| Palavras- Chave | 8 |
| Introdução..... | 9 |
| Materiais e Métodos..... | 13 |
| Resultados..... | 15 |
| Discussão e Conclusões..... | 21 |
| Agradecimentos | 27 |
| Referências Bibliográficas | 28 |
| Anexos..... | 32 |

Siglas Utilizadas

ADN – ácido desoxirribonucleico

AgHBe – Antígeno e da hepatite B

AgHBs – Antígeno de superfície da hepatite B

ALT – Alanina aminotransferase

Anti-HBe – Anticorpo anti-antígeno e da hepatite B

Anti-HBs – Anticorpo anti – antígeno de superfície da hepatite B

Anti-VHC – Anticorpo anti-vírus da hepatite C

CHC – Carcinoma hepatocelular

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VHD – Vírus da hepatite D

IFN – Interferão standard

IFN-PEG – Interferão na forma peguilada

PI – Portador inativo

UI/ml – unidades internacionail por mililitro

Resumo

Introdução: A hepatite B crónica tem uma evolução variável consoante as características populacionais e virológicas. O seu conhecimento deverá melhorar a eficácia do seguimento de doentes.

Objetivo: Caracterizar a população de doentes cronicamente com hepatite B crónica seguidos em consulta externa de um hospital português.

Métodos: Coorte retrospectiva de doentes com consulta entre 2011 e 2013 por hepatite B crónica num hospital central (5245 pessoas-ano). Foram estudadas as características demográficas, virológicas e terapêuticas e sua relação com o prognóstico.

Resultados: 493 doentes, 59,4% homens, 6,1% imigrantes. Idade média na última consulta de 49 anos, com seguimento por 10,6 anos em média. Genótipo testado em 247 doentes (A 29,2%, B 0,4%, C 1,2%, D 59,5%, E 4,1%, F 5,7%). 14,8% AgHBe+ à apresentação, tendo 53% feito seroconversão HBe (4%/ano). Doentes AgHBe+ tinham virémia inicial significativamente mais elevada. Biopsados 88 doentes: METAVIR F0-F1 60,2%, F2-4 39,8%. 137 doentes encontram-se sob tratamento (90 com tenofovir e 38 com entecavir); Co-infecção VHC e VHD de 4,5 e 1,4% respetivamente. São portadores inativos 41,7%. Cirrose em 39 doentes (7,2/1000 pessoas-ano) e hepatocarcinoma em 8 (1,5/1000 pessoas-ano). Mortalidade global 2,67/1000 pessoas-ano e atribuível 0,9/1000 pessoas-ano. Incidência de hepatocarcinoma em não-cirróticos de 0,4/1000 pessoas-ano e em cirróticos 15,5/1000 pessoas-ano. Preditores independentes de mortalidade global: idade, cirrose, hepatocarcinoma e ALT inicial. A virémia basal >2.000 UI/mL não foi preditor independente de mortalidade. Preditores independentes de cirrose: ALT inicial e idade.

Conclusões: As características demográficas deste coorte são sobreponíveis às reportadas na literatura. A triagem do AgHBs nos imigrantes e imunização dos não vacinados pode ser uma estratégia importante.

Os doentes cirróticos medicados têm bom prognóstico caso não desenvolvam hepatocarcinoma. O tratamento antiviral tem efeito positivo no prognóstico e doentes com níveis superiores de ALT basais podem beneficiar de um seguimento mais apertado e intervenção terapêutica precoce.

Abstract

Background: Chronic hepatitis B has a different pattern of progression according to the virological and demographic characteristics. Knowledge about these characteristics might improve the efficiency of patient follow-up.

Objective: To portray the population of adults with chronic hepatitis B followed on external consultation of a Portuguese hospital.

Methodology: Retrospective cohort comprehending the patients who had consultations for chronic hepatitis B follow-up between 2011 and 2013 in a central hospital (5245 people per year). Demographic, virologic and therapeutic characteristics were analyzed as well as their relation with patient outcome.

Results: 493 patients, 59,4% of male gender, 6,1% immigrants. Mean age on last evaluation was 49 years old and the mean time of follow-up comprised 10,6 years. Viral genotype was tested in 247 patients (A 29,2%, B 0,4% C 1,2%, D 59,5%, E 4,1%, F 5,7%). 14,8% were HBeAg positive on presentation and 53% of those experienced HBe seroconversion (4% per year). Patients HBeAg positive had significantly higher basal viral loads. 88 patients were biopsied: METAVIR F0-F1 60,2%, F2-4 39,8%. 137 are currently under treatment (90 with tenofovir and 38 with entecavir); HCV and HDV co-infection in 4,5 and 1,4% of the patients, respectively. 41,7% are inactive carriers. Cirrhosis developed in 39 patients (1,5/1000 people a year) and hepatocarcinoma in 8 (2,67/1000 people a year). Global mortality was estimated in 2,67/1000 people a year and attributable mortality in 0,9/1000 people a year. Independent predictors of global mortality comprehend age, cirrhosis, hepatocarcinoma and basal ALT levels. Inicial viral load >2.000 UI/mL was not an independent predictor of mortality. Independent predictors of cirrhosis were basal ALT levels and age.

Conclusions: The demographic characteristics of this cohort are consistent with those reported in the literature. HBsAg screening on immigrants and immunization of non-vaccinated individuals might be an important strategy.

Cirrhotic patients under treatment have a favorable prognosis if they don't develop hepatocarcinoma. Antiviral treatment has a positive effect on clinical outcome and patients with higher ALT basal levels might benefit from closer follow-up and early treatment.

Palavras- Chave

Hepatite B; hepatite B crónica; genótipos; epidemiologia; tratamento; antivirais;

Observação: O presente trabalho de investigação será apresentado sob a forma de Poster na Semana Digestiva 2014 (ver **Anexo 1**).

Introdução

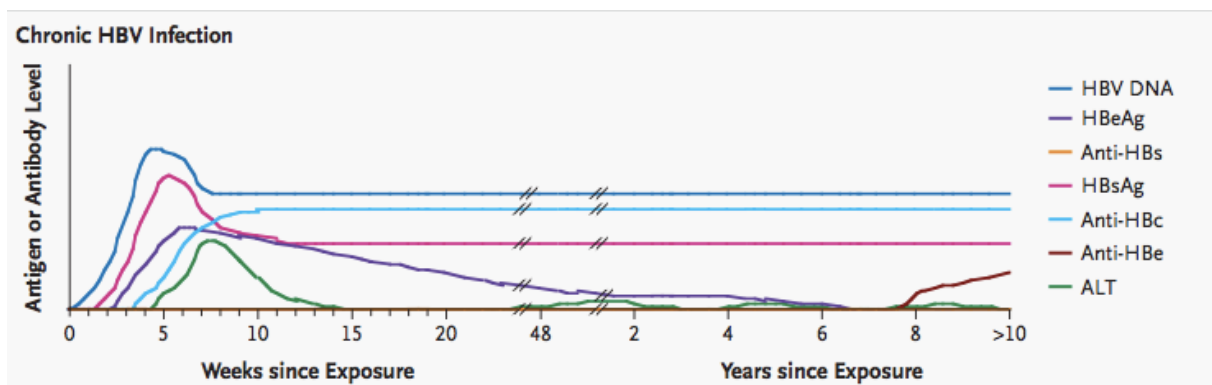
A infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um problema de saúde pública de dimensão mundial, com um contributo significativo em termos de morbilidade e mortalidade⁽¹⁻⁵⁾.

De acordo com a literatura existem diversas vias de transmissão possíveis para a infeção por VHB, nomeadamente perinatal, sexual, percutânea e, mais raramente, oral⁽⁵⁾.

A história natural da hepatite B é um processo dinâmico^(6, 7), distribuído em várias fases não obrigatoriamente sequenciais⁽⁸⁾. A primeira é a de imunotolerância, que ocorre sobretudo em indivíduos infetados no período perinatal ou primeiros anos de vida^(1, 8). Esta caracteriza-se por positividade do antígeno e da hepatite B (AgHBe) e níveis séricos de ADN de VHB elevados, mas aminotransferases normais e necroinflamação e progressão para fibrose mínimas ou ausentes. A taxa de perda espontânea de AgHBe é baixa e os indivíduos são altamente contagiosos⁽⁵⁾.

O sistema imunitário reage progressivamente aos antígenos virais de superfície no hepatócito verificando-se uma diminuição dos níveis de ADN do vírus e, por outro lado, uma elevação ou níveis flutuantes de aminotransferases^(1, 8). Esta fase imunorreativa mantém o AgHBe positivo mas apresenta frequentemente necroinflamação significativa e progressão mais rápida para fibrose. Pode ocorrer

Figura 1 – Infeção Crónica pelo VHB: História Natural



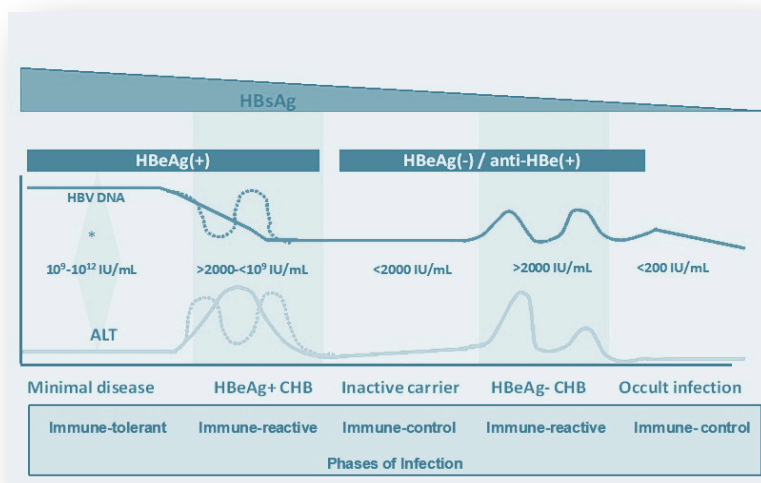
Adaptado de Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29. PubMed PMID: 15014185.

vários anos após a fase imunotolerante, sendo este achado mais comum nos indivíduos infetados durante a idade adulta. Existe maior probabilidade de perda espontânea do AgHBe, terminando esta fase com a seroconversão para anticorpo anti-HBe⁽⁸⁾.

À seroconversão pode seguir-se um estado de portador inativo^(6, 9) - descrito como um estadio com virémias baixas (<2.000 UI/mL), enzimas hepáticas persistentemente normais e ausência histológica de necroinflamação do hepática^(1, 8). Para classificar um doente como portador inativo de VHB será necessário pelo menos um ano de vigilância com medições trimestrais da carga viral e das aminotransferases.⁽⁸⁾ Este estado associa-se a bom prognóstico a longo prazo, devido à menor probabilidade de evolução cirrótica e carcinoma hepatocelular (CHC)^(5, 8). Após vários anos com carga vírica persistentemente indetetável, pode ocorrer seroconversão espontânea do antigénio de superfície da hepatite B - AgHBs (1-3% ao ano)⁽⁸⁾.

Uma minoria de indivíduos pode, pelo contrário, manter replicação ativa e hepatite após seroconversão AgHBe^(1, 6), condição designada por hepatite B AgHBe negativa^(6, 8). Esta pode igualmente corresponder a uma progressão do estado de portador inativo. Os indivíduos com hepatite AgHBe negativa apresentam uma preponderância de viriões com mutações na região *precore*/ promotor do *basal core*,

Figura 2 – Fases da Infecção Crónica por VHB



Adaptado de Teresa Santantonio and Massimo Fasano (2013). Current Concepts on Management of Chronic Hepatitis B, Practical Management of Chronic Viral Hepatitis, Prof. Gaetano Serviddio (Ed.), ISBN: 978-953-51-1109-2, InTech, DOI: 10.5772/54759.

que impedem ou minimizam a expressão de AgHBe⁽⁸⁾. Este tipo de hepatite tem risco aumentado de progressão clínica e histológica apesar do perfil serológico⁽¹⁾.

A última fase corresponde ao período após a perda do AgHBs, a qual ocorre

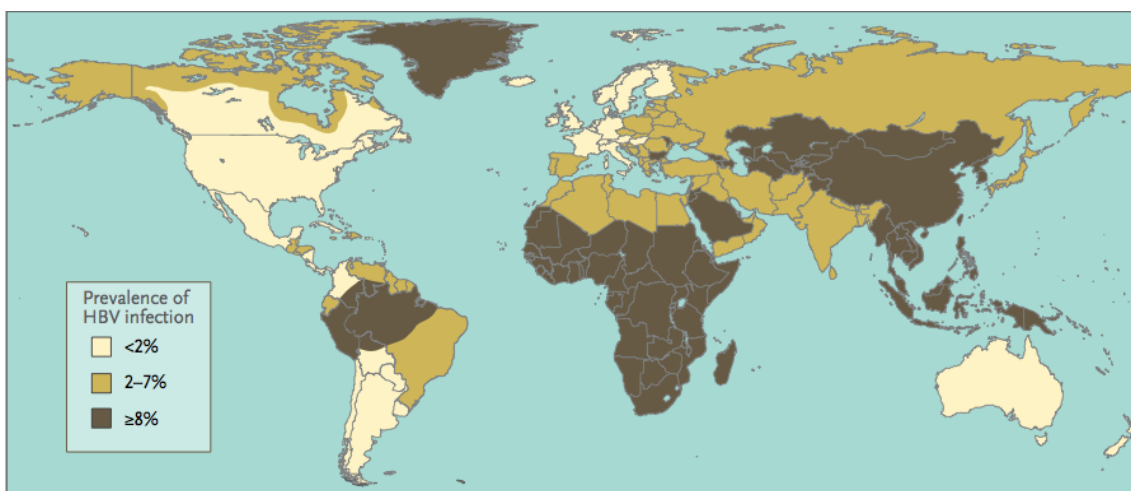
anualmente em cerca de 1-2% dos doentes⁽⁸⁾. Tal não implica a erradicação do vírus, mas geralmente cursa com níveis indetetáveis de ADN do VHB⁽⁵⁾. Quando a perda deste antigénio ocorre antes do desenvolvimento de cirrose o prognóstico é mais favorável; caso tal não aconteça, o risco de desenvolvimento de CHC permanece^(1, 5, 10).

A supressão vírica é o principal objetivo no tratamento da hepatite B crónica. Estão aprovados sete fármacos que demonstram atrasar a evolução cirrogénica e diminuir a incidência de carcinoma hepatocelular – interferão- α 2a (IFN- α 2a) *standard* ou na versão peguilada, dois análogos L-nucleósidos (lamivudina e telbivudina), um análogo de desoxiguanosina (entecavir) e dois nucleósidos acíclicos fosfonados (tenofovir e adefovir)^(5, 6, 8, 11). No entanto, a infeção crónica por VHB não pode ser totalmente erradicada com as opções disponíveis, devido à persistência de ADN circular covalentemente fechado (cccADN) no núcleo dos hepatócitos, facto que pode explicar também a reativação⁽¹¹⁾. Existem diversas *guidelines* disponíveis, passíveis de orientar o exercício da prática clínica nos vários cenários clínicos e serológicos.

Quanto à efetividade do tratamento atual, esta pode ser condicionada por fatores como o genótipo viral, a adesão à terapêutica, a potência e a toxicidade dos agentes, a sua barreira genética (desenvolvimento de resistências aos antivíricos e mutantes do VHB) e pelo facto de se tratar de uma terapêutica a longo prazo.^(8, 11-14)

Em termos epidemiológicos, estima-se que 33% da população mundial seja seropositiva para o VHB e que aproximadamente 350 milhões de indivíduos^(8, 15) sejam

Figura 3 - Prevalência da infeção crónica por VHB em adultos



Adaptado de Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29. PubMed PMID: 15014185.

portadores crónicos do vírus - persistência serológica do AgHBs por mais de seis meses, com ou sem manutenção do AgHBe^(5, 8). Além disso, 15-40% dos doentes com hepatite B crónica progridem para cirrose e doença hepática terminal ou CHC, sendo este último grupo responsável por mais de 0,5-1 milhão de mortes anuais e representando 5-10% dos transplantes hepáticos atualmente^(6, 8, 9).

Os dados epidemiológicos sobre o território nacional são escassos, baseando-se essencialmente no estudo de Lecour⁽¹⁶⁾ e nos dados do Segundo Inquérito Serológico Nacional⁽¹⁷⁾, mas considera-se que Portugal é um país de média-baixa prevalência (1% de prevalência de infeção)(18). Estes estudos apontam ainda para uma percentagem estimada de 0,36% de indivíduos cronicamente infetados⁽¹⁸⁾. Apesar disto, as hepatites víricas são uma das principais causas de doença hepática em Portugal e 15 a 20% dos doentes com cirrose hepática estão infetados por VHB^(18, 19). De notar ainda que, à semelhança de outros países europeus, a epidemiologia do VHB tem variado devido ao fluxo migratório, nomeadamente de áreas endémicas⁽¹⁾.

Dado que a hepatite B crónica constitui um problema premente com custos diretos e indiretos significativos associados, um estudo que analise os dados epidemiológicos atuais e as opções terapêuticas utilizadas em Portugal é pertinente e necessário.

O objetivo deste trabalho é caracterizar a população de doentes (caraterização demográfica, biológica, virológica e terapêutica) com hepatite B crónica seguidos na consulta de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto e observados em consulta externa entre 2011-2013.

Materiais e Métodos

Coorte retrospectivo o qual incluiu doentes observados na Consulta de Gastroenterologia do CHP com pedido de doseamento de ADN VHB entre 2011-2013. Foram incluídos todos os doentes adultos (idade superior a 18 anos) com positividade para o antigénio de superfície do VHB durante pelo menos seis meses.

Através da consulta do Processo Clínico Eletrónico (PCE) e dos processos físicos, recolheram-se os dados relativos à demografia (idade, sexo, nacionalidade, idade no momento do diagnóstico e tempo de seguimento em consulta), à virologia (positividade do AgHBe, seroconversão do AgHBs, doseamento inicial e final da carga viral e genótipo do vírus), à histologia com a respetiva classificação METAVIR, bem como, estado de portador inativo, co-infecção com os vírus da hepatite C e/ou D, presença atual de cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular, causa de óbito e estado imune (imunossupressão por quimioterapia concomitante direcionada a outra patologia ou transplante de órgão); em relação ao tratamento: tratamento prévio ou atual com cada uma das opções terapêuticas disponíveis no mercado português.

Neste sentido importa fazer algumas clarificações: o estado do AgHBe, refere-se à positividade ou negatividade deste na primeira determinação realizada em consulta. Procurou-se identificar os casos em que houve seroconversão deste antigénio. Estudou-se igualmente a evolução do AgHBs, registando-se todos os casos de seroconversão.

Foram considerados portadores inativos os indivíduos que preenchiam os critérios da *European Association for the Study of the Liver (EASL)*⁽⁸⁾ para esse estado, isto é, com níveis séricos baixos de ADN do VHB (<2.000 UI/mL), aminotransaminases normais e sem evidência de necroinflamação na histologia hepática, com pelo menos um ano de vigilância com medições trimestrais da carga vírica e aminotransferases. Segundo a EASL⁽⁸⁾, alguns portadores inativos podem, no entanto, apresentar virémias superiores a 2.000 UI/ml (embora geralmente inferiores a 20.000 UI/mL) com valores de ALT persistentemente normais, pelo que tais casos foram igualmente considerados.

Os genótipos foram identificados recorrendo ao PCE ou ao processo físico. Nos casos em que o genótipo não estava registado ou a carga viral não era suficiente para obter um teste conclusivo, classificou-se o genótipo como desconhecido.

Quando o falecimento de um indivíduo ocorreu durante o período em estudo, registou-se a causa de óbito.

Em relação à terapêutica optou-se por registar se o doente realizou terapêutica prévia, se se encontra atualmente a realizar terapêutica e com que agentes (lamivudina, entecavir, adefovir, tenofovir, interferão (IFN) standard ou na sua versão peguilada (PEG-IFN) ou uma combinação desses agentes).

Todos os dados foram recolhidos, utilizando uma grelha previamente definida (ver **Anexo 2**).

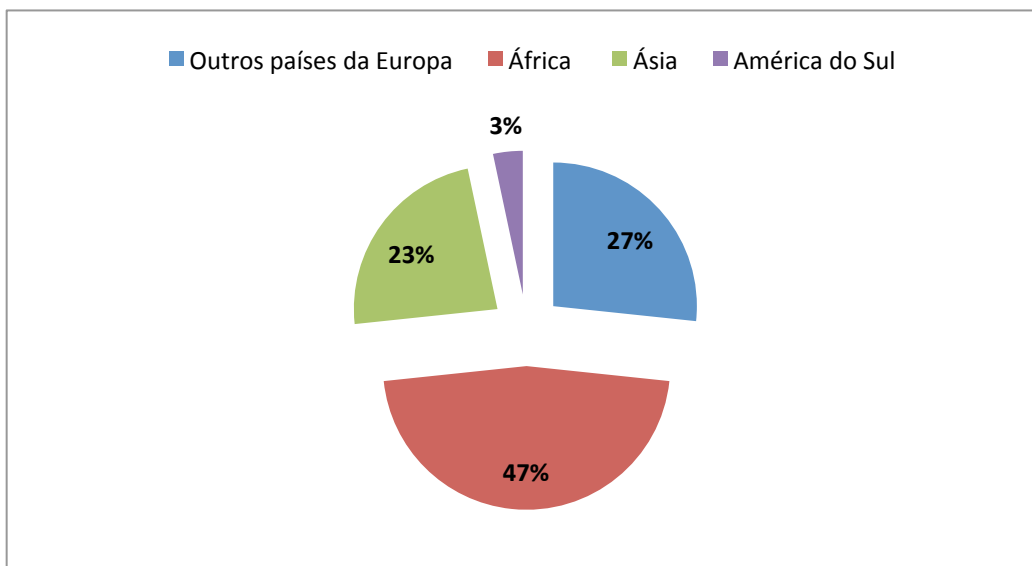
Para análise dos dados foram utilizadas as ferramentas informáticas Microsoft Excel e IBM SPSS Statistics Version 22. Recorreu-se a uma análise descritiva para caracterização da amostra. O número total diferiu entre as variáveis analisadas. Todos os testes estatísticos foram bilaterais, definindo-se o nível de significância como 0,05. Foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções (com correção para a continuidade ou por meio do teste exato de Fisher). Utilizou-se a regressão logística para determinar preditores independentes de mortalidade e de desenvolvimento de cirrose.

O estudo foi aprovado pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e pela Comissão de Ética da Saúde do Hospital de Santo António em Fevereiro 2014.

Resultados

Dos 493 doentes que reuniam os critérios de inclusão, 59,4% eram do sexo masculino (n=293). Os doentes foram seguidos durante cerca de 10,6 anos, em média, completando um tempo mínimo de 6 meses de seguimento e um tempo máximo de 31,5 anos. Quase todos os indivíduos tinham nacionalidade Portuguesa (93,9%), sendo que, daqueles com nacionalidade estrangeira (n=30), 46,67% eram originários de países africanos (n=14), 26,67% de países da Europa de Leste (n=8), 23,33% da Ásia (n=7) e 3,33% da América do Sul (n=1) - **Figura 4**.

Figura 4 – Distribuição por Nacionalidade em doentes não-portugueses com Hepatite B crónica



As idades dos indivíduos na última consulta variavam entre os 18 e os 80 anos, sendo a média de cerca de 49 anos. A média de idades entre homens e mulheres foi semelhante (média: 49; desvio padrão- DP: 13,10 anos). A idade média à data do diagnóstico (isto é, à data da 1ª consulta) era de 39,81 anos.

À apresentação, 14,8% apresentavam positividade para o AgHBe, tendo cerca de 53,4% desses sofrido seroconversão HBe (4% ao ano). Doentes AgHBe+ tinham carga viral (CV) à apresentação significativamente mais elevada ($p = 0,000$).

Ocorreu seroconversão do AgHBs em 3,65% dos doentes, o que corresponde a uma taxa de seroconversão de 3,3/1000 pessoas-ano.

Foram testados 247 genótipos, tendo-se verificado uma predominância dos genótipos D (59,51%) e A (29,15%). A distribuição genotípica foi semelhante quando

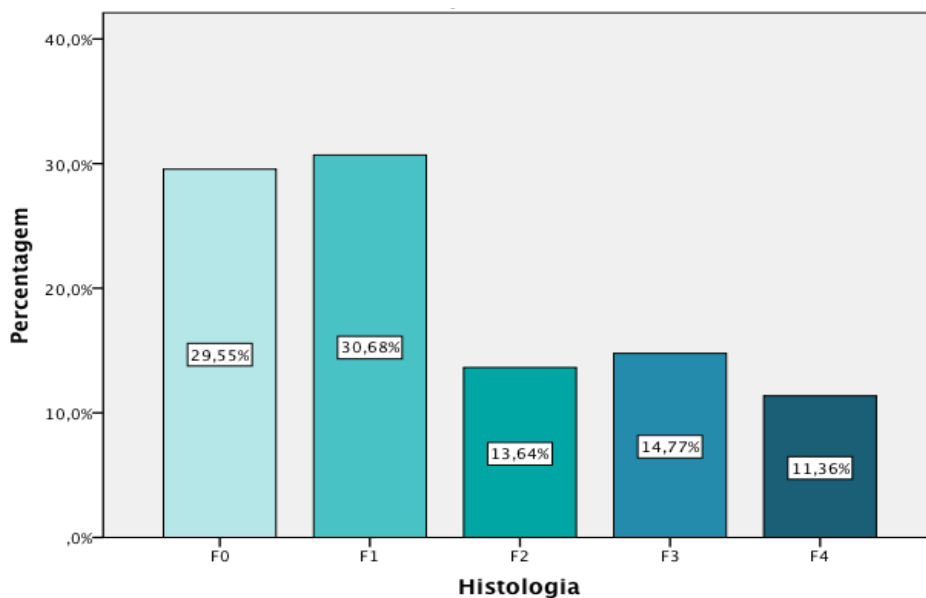
analisada de acordo com o género. O genótipo B foi identificado em apenas um indivíduo do sexo feminino, enquanto os genótipos C, E e F foram observados em ambos os sexos embora com pouca expressão.

O genótipo C identificou-se apenas em indivíduos não portugueses, enquanto os genótipos B e F se observaram exclusivamente em indivíduos de nacionalidade portuguesa. Não se observaram na amostra indivíduos com genótipo G ou H.

Eram portadores inativos 41,7% dos doentes na última consulta.

Relativamente aos achados histológicos, 88 doentes foram submetidos a biópsia, sendo que destes, 60,2% correspondiam às classificações F0-F1 do score METAVIR e 39,8% as classificações F2-F4 respetivamente. – **Figura 5.**

Figura 5 – Score METAVIR dos doentes com hepatite B crónica com histologia.



A evolução cirrótica ocorreu em 7,9% dos doentes da amostra, o que corresponde a uma taxa de 7,2/1000 pessoas-ano.

Foi identificado hepatocarcinoma em 8 indivíduos, sendo que 6 deles eram doentes cirróticos e 2 não cirróticos. Pode concluir-se assim que o hepatocarcinoma ocorreu em 1,5/1000 pessoas-ano e que a incidência de CHC em cirróticos foi de 15,5/1000 pessoas-ano, enquanto em não cirróticos totalizou 0,4/1000 pessoas-ano.

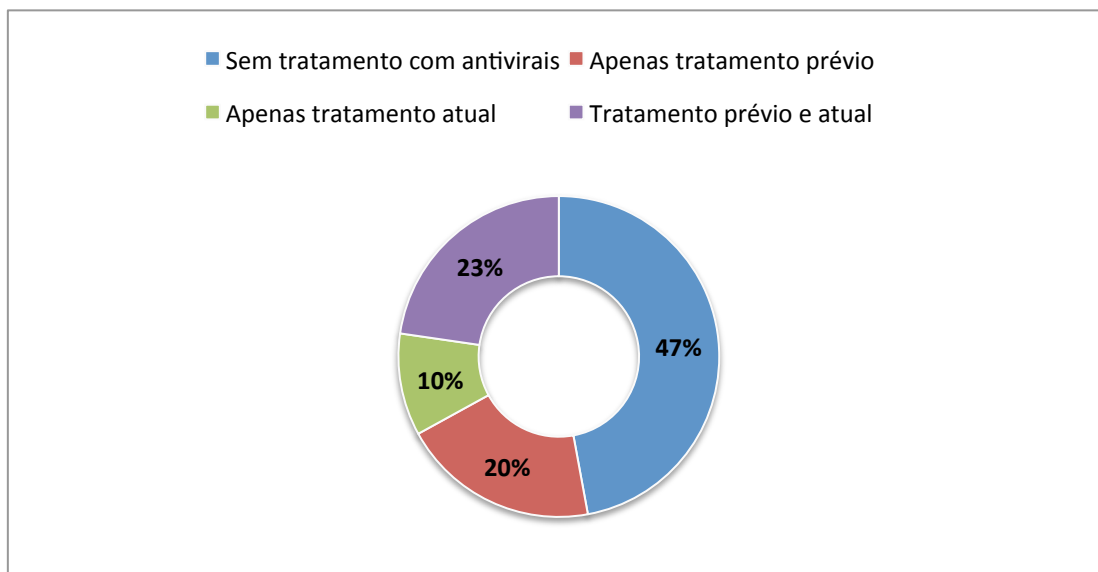
A co-infecção com os vírus das hepatites C e da hepatite D foi observada em 4,5 e 1,4% respetivamente. Na amostra considerada, 5 doentes apresentavam co-infecção VHB/VHC (22,72%) e superinfecção pelo VHD.

Dois doentes (0,4%) foram submetidos a transplante hepático, sendo que ambos eram doentes cirróticos. Quinze doentes estavam imunossuprimidos por transplante renal, três por tratamento quimioterápico de neoplasia não hepática e dois por tratamento com glucocorticoides ou azatioprina.

Durante o período em estudo, faleceram 14 doentes (2,8% do total), 4 por hepatocarcinoma e os restantes por causas não relacionadas com a doença hepática. A mortalidade global foi estimada em 2,6/1000 pessoas-ano e a mortalidade atribuível em 0,9/1000 pessoas-ano. Recorrendo a regressão logística verificou-se que os preditores independentes de mortalidade global eram a presença de cirrose ($p=0,03$), CHC ($p=0,04$) e nível inicial de ALT superior ao limite superior do normal ($p=0,024$). Uma carga viral superior a 2.000 UI/mL não foi identificada como preditor independente de mortalidade. Pelo mesmo processo pode igualmente concluir-se que os preditores independentes para o desenvolvimento de cirrose na amostra em causa foram, os valores séricos de ALT à apresentação mais elevados que o limite superior da normalidade ($p=0,015$) e a idade ($p=0,000$). Sexo masculino, carga viral inicial, co-infeção com VHC e positividade do AgHBe não foram preditores independentes de cirrose.

Quanto à terapêutica utilizada, verificou-se que 47,1% dos doentes não foram submetidos a tratamento médico durante a evolução da doença e que 19,9% estiveram sob terapêutica em algum momento mas estão presentemente (à data da

Figura 6 – Distribuição temporal do tratamento da hepatite B crónica com antivirais.



última consulta) sem medicação. Por outro lado, 22,7% dos doentes estão em tratamento, tendo já sido sujeitos a outros tratamentos prévios; enquanto 10,3% estão atualmente sob antiviral pela primeira vez.

Considerando os doentes atualmente sem terapêutica antiviral, cerca de 61% são portadores inativos (PI) e a quase totalidade dos PI (97,1%) não está sob tratamento. Os PI que recebem tratamento coincidem com casos de imunossupressão devida a outras condições subjacentes.

Dos doentes que estiveram previamente sob tratamento, verificou-se que os antivirais mais utilizados foram o adefovir (61,40%) e a lamivudina (56,19%). De notar que cada doente pode ter usufruído de tratamento prévio com mais do que um antiviral, pelo que as percentagens de utilização ultrapassam os 100%. Ao analisar os mesmos parâmetros em relação aos doentes sob tratamento atual, verificou-se que o antiviral mais utilizado é o tenofovir (65,64%), seguido pelo entecavir (27,61%). Dos doentes com tratamento atual com tenofovir, a maioria não tinha sido submetida previamente a esse agente – doentes de novo (79,44%). O mesmo foi verificado para o tratamento atual com entecavir (86,66% *de novo*).

Tabela I – Características dos indivíduos estudados com infeção crónica pelo VHB. Portugal, 2013-2014.

| Distribuição por sexo | | |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| Sexo | <i>Feminino</i> | <i>Masculino</i> |
| | 40,57% (n=200) | 59,43% (n=293) |
| Idade | | |
| Média de idades (DP) | 49,26 anos (13,10) | |
| Média de idades por género (DP) | Feminino | Masculino |
| | 49,40 anos (13,09) | 49,17 anos (13,13) |
| Mediana de idades | 50 anos | |
| Mínimo | 18 anos | |
| Máximo | 80 anos | |
| Média de idades ao diagnóstico | 39,81 anos | |
| Tempo de Seguimento | | |
| Tempo médio de seguimento (DP) | 10,64 anos (6,73) | |
| Tempo mínimo de seguimento | 0,5 anos | |
| Tempo máximo de seguimento | 31,5 anos | |

| Nacionalidade | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|----------|----------|
| Distribuição por nacionalidade | <i>Portuguesa</i> | <i>Não Portuguesa</i> | | | |
| | 93,9% (n=463) | 6,1% (n=30) | | | |
| Caraterísticas Viroológicas | | | | | |
| AgHBe | <i>Positivo</i> | <i>Negativo</i> | | | |
| | 14,80% (n=73) | 85,19% (n=420) | | | |
| Seroconversão AgHBe | 53,42% (n=39) | | | | |
| Seroconversão AgHBs | 3,65% (n=18) | | | | |
| Portadores Inativos | 41,7 % (n=206) | | | | |
| Distribuição de Genótipos por género | | | | | |
| <i>Genótipo</i> | <i>Feminino</i> | <i>Masculino</i> | <i>Total</i> | | |
| | (n=95) | (n=152) | (n=247) | | |
| A | 26,32% (n=25) | 30,92% (n=47) | 29,15% (n=72) | | |
| B | 1,05% (n=1) | 0% (n=0) | 0,41% (n=1) | | |
| C | 1,05% (n=1) | 1,32% (n=2) | 1,21% (n=3) | | |
| D | 62,11% (n=59) | 57,89% (n=88) | 59,51% (n=147) | | |
| E | 2,11% (n=2) | 5,26% (n=8) | 4,05% (n=10) | | |
| F | 7,37% (n=7) | 4,61% (n=7) | 5,67% (n=14) | | |
| Distribuição de Genótipos por nacionalidade | | | | | |
| <i>Genótipo</i> | <i>Portuguesa</i> | <i>Não Portuguesa</i> | <i>Total (n=247)</i> | | |
| | (n=232) | (n=15) | | | |
| A | 21,67% (n=70) | 13,33% (n=2) | 29,15% (n=72) | | |
| B | 0,43% (n=1) | 0% (n=0) | 0,41% (n=1) | | |
| C | 0% (n=0) | 20% (n=3) | 1,21% (n=3) | | |
| D | 61,20% (n=142) | 33,33% (n=5) | 59,51% (n=147) | | |
| E | 2,16% (n=5) | 33,33% (n=5) | 4,05% (n=10) | | |
| F | 6,03% (n=14) | 0% (n=0) | 5,67% (n=14) | | |
| Seroconversão AgHBe por genótipo | | | | | |
| (nº seroconversões/nº doentes do genótipo com hepatite AgHBe positiva) | | | | | |
| A | B | C | D | E | F |
| 0,66% | 0% | 0% | 0,51% | 0% | 0% |
| (8/12) | (0/1) | (0/1) | (22/43) | (NA) | (0/1) |
| Histologia (n= 88) | | | | | |

| Classificação | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|-------------|--------|
| METAVIR | 29,55% | 30,68% | 13,64% | 14,77% | 11,36% |
| Co-infecção | | | | | |
| Co-infecção VHC | 4,5% (n=22) | | | | |
| Co-infecção VHD | 1,4% (n=7) | | | | |
| Evolução cirrótica | | | | | |
| Cirrose | 7,91% (39/493) | | | | |
| Cirrose descompensada | 0% (0/493) | | | | |
| Carcinoma hepatocelular | | | | | |
| CHC | <i>Cirróticos</i> | <i>Não-Cirróticos</i> | <i>Total</i> | | |
| | 15,38% (6/39) | 0,44% (2/454) | 1,62% (8/493) | | |
| Imunossupressão | | | | | |
| Por Quimioterapia concomitante | 0,61% (n=3) | | | | |
| Por Transplante | <i>Renal</i> | | <i>Hepático</i> | | |
| | 3,04% (n=15) | | 0,41% (n=2) | | |
| Mortalidade | | | | | |
| Percentagem de óbitos | 2,8% (n=14) | | | | |
| Causa de morte | <i>CHC</i> | | <i>Não CHC</i> | | |
| | 28,57% (n=4) | | 71,43% (n=10) | | |
| Tratamento | | | | | |
| Tratamento Antiviral Prévio (n=210) | | Nº de doentes | | Percentagem | |
| Lamivudina | | 118 | | 56,19% | |
| Adefovir | | 129 | | 61,40% | |
| Entecavir | | 26 | | 12,38% | |
| Tenofovir | | 56 | | 26,66% | |
| IFN/IFN-PEG | | 71 | | 33,81% | |
| Combinação | | 36 | | 17,10% | |
| Tratamento Antiviral Atual (N=163) | | Nº de doentes | | Percentagem | |
| Lamivudina | | 11 | | 6,75% | |
| Adefovir | | 4 | | 2,45% | |
| Entecavir | | 45 | | 27,61% | |
| Tenofovir | | 107 | | 65,64% | |
| IFN/IFN/PEG | | 0 | | 0% | |
| Combinação | | 3 | | 1,84% | |

DP: Desvio-padrão

N: número total de indivíduos

Discussão e Conclusões

No coorte estudado os achados demográficos estão de acordo com os reportados na literatura. No entanto, verificou-se uma ligeira preponderância de indivíduos do sexo masculino entre os cronicamente infetados por VHB. A idade média na altura do diagnóstico (idade aquando da primeira consulta) relativamente tardia - 39,81 anos - sugerindo, como seria expectável, que a maioria das infeções crónicas em Portugal não decorre da evolução de uma hepatite B aguda clinicamente aparente, mas sim de um contacto com o vírus, sem qualquer expressão clínica.

Este coorte demonstrou uma prevalência elevada de indivíduos negativos para o AgHBe, à semelhança do relatado noutro estudo português⁽¹⁸⁾, o que suporta a eventual mutação na região *pre-core* ou *core promotor*.

Quanto à distribuição genotípica, verificou-se um predomínio dos genótipos A e D, sendo o genótipo D o mais prevalente. Esta distribuição genotípica é também sobreponível à observada em outros estudos Europeus^(20, 21) e estudos prévios em coorte portuguesa – “padrão mediterrânico”^(4, 18, 22).

De facto, apesar de as diferenças na patogenia do VHB de acordo com o genótipo serem pouco claras, diversos estudos demonstraram que o genótipo D é predominante em áreas onde a transmissão é essencialmente horizontal, nomeadamente na Europa, sobretudo na região mediterrânica, no Médio Oriente e no sul do continente asiático^(21, 23).

É importante realçar que, de acordo com vários autores, o genótipo do VHB é considerado um fator preditivo de prognóstico dos doentes, assim como da resposta aos tratamentos baseados no interferão^(21, 23, 24). Sendo este genótipo mais comum em doentes com hepatite B AgHBe negativa, nos casos em que é identificado em doentes com hepatite B AgHBe positiva, a seroconversão do AgHBe é mais tardia⁽²¹⁾. A seroconversão do AgHBs é por sua vez menos frequente em relação aos restantes genótipos.

De facto, o genótipo D está associado a uma evolução mais grave, com maior atividade histológica e taxas de progressão de progressão para cirrose e CHC mais elevadas.^(21, 25) Concomitantemente, o genótipo D está também relacionado com uma resposta inferior ao tratamento com interferão⁽²¹⁾.

Por outro lado, o genótipo A ocorre principalmente em doentes com hepatite AgHBe positiva, associa-se a taxas superiores de seroconversão do AgHBs e seroconversão mais precoce de AgHBe. Tanto o prognóstico como a resposta a terapêuticas baseadas em interferão são mais favoráveis^(21, 25).

No nosso estudo, aproximadamente 60% dos indivíduos em estudo estão cronicamente infetados com genótipo D, sendo que a grande maioria é AgHBe negativa. Na presente amostra, a taxa de seroconversão foi superior no genótipo A do que no genótipo D, o que está em acordo com a literatura^(21, 24).

Dos doentes com genótipo testado, a evolução cirrótica ocorreu apenas em doentes com genótipo A ou D, embora este achado não seja muito significativo, tendo em conta o baixo número de indivíduos que desenvolveram cirrose e o facto de esses dois genótipos estarem presentes na grande maioria dos doentes. O desenvolvimento de CHC foi quase exclusivo dos doentes cirróticos. A cirrose e o CHC foram mais frequentes nos doentes com genótipo A, o que não seria expectável com base nos achados de outros autores^(21, 24, 25). Estes resultados podem dever-se ao número relativamente pequeno de genótipos testados em relação ao número total de doentes.

Por outro lado, cerca de 60% dos doentes que realizaram biópsia hepática encontram-se nos estadios F0 e F1 do *score* METAVIR, indicando ausência ou um grau ligeiro de fibrose. Os doentes com *score* F3 e F4 (grandes áreas de fibrose em ponte ou cirrose) pertencem, na sua maioria, a indivíduos com genótipos A ou D. No entanto, os casos com cirrose com genótipo testado correspondem a doentes com genótipo A, enquanto aqueles com grande atividade mas ainda sem cirrose ou com cirrose incompleta correspondem a doentes com genótipo D, existindo ainda um doente com genótipo D e um com genótipo F com este estadiamento histológico.

Uma pequena percentagem da coorte expressa o genótipo F, que se encontra igualmente descrito como uma classe com pior evolução clínica.

Com estes dados pode eventualmente inferir-se que a população portuguesa cronicamente infetada por VHB terá, na sua grande maioria, tendência para um *outcome* clínico menos benigno do que noutras áreas europeias com uma distribuição genotípica distinta.

Estudos recentes demonstram que o genótipo C está associado a maior lesão hepática e mais frequentemente a doença avançada e CHC em comparação com o

genótipo B⁽²¹⁾. Na nossa coorte em estudo, o genótipo C ocorreu exclusivamente em indivíduos de nacionalidade não-portuguesa, nomeadamente, de países asiáticos, pelo que se pode inferir que é a imigração proveniente dessas áreas que introduz o genótipo em Portugal. Um estudo Português prévio corrobora estes resultados, sugerindo a importância da triagem do AgHBs nos imigrantes e imunização dos indivíduos não vacinados^(18, 26).

Não se verificaram porém casos de cirrose ou CHC nos indivíduos com este genótipo na amostra considerada. Tal achado pode ser explicado pelo facto de os doentes com genótipo C terem idades jovens (entre a segunda e a terceira décadas de vida) e um período de seguimento relativamente curto, dado que o carcinoma hepatocelular no genótipo C tem uma expressão tardia, ocorrendo na sua grande maioria após os 50 anos de idade^(21, 25).

É importante ter em conta os casos em que existe infeção concomitante com outros vírus. No coorte retrospectivo considerado, foi possível identificar doentes com hepatite B crónica co-infetados ou superinfetados por VHC e pelo vírus da hepatite D (VHD). Grande parte dos doentes VHB/VHC apresenta múltiplas áreas de fibrose confluyente à histologia (*score* F3) e 27,3% dos casos apresenta cirrose. No entanto nenhum destes doentes desenvolveu CHC até à data.

Efetivamente, considera-se que a infeção dual VHB/VHC é relativamente frequente, particularmente em regiões onde ambos os patogéneos são endógenos⁽⁵⁾. Apesar de a prevalência mundial real ser desconhecida, estima-se que 2-10% dos doentes positivos para o anticorpo do VHC (anti-VHC) apresentem positividade para o AgHBs. Por outro lado, a prevalência de anti-VHC nos doentes com infeção crónica por VHB é de 5-20%.⁽²⁷⁾

A co-infeção por VHC cursa com maior risco cumulativo de cirrose hepática (48% aos 10 anos) e CHC (32% aos 20 anos)⁽²⁷⁾. Não devemos esquecer a possibilidade de infeção oculta (AgHBs indetetável mas presença de ADN viral no soro) por VHB em doentes com hepatite crónica VHC, dada a possibilidade de um agravamento do curso clínico e de poder condicionar a resposta terapêutica⁽²⁷⁾. A maioria dos casos de co-infeção possui níveis detetáveis de carga viral de VHC e valores muito baixos de ADN VHB, o que está de acordo com o pressuposto que sugere que a interação entre os dois vírus se caracteriza mais frequentemente por uma inibição do VHB exercida pelo

VHC. A terapêutica aconselhada nestes casos é também distinta da utilizada para a monoinfeção por qualquer dos vírus^(5, 27).

Quanto à superinfecção por VHD, esta está presente em 1,4% dos casos considerados, tratando-se na maioria de casos de infeção tripla (VHB+VHC+VHD). Está descrito que o agravamento da doença hepática é a consequência expectável, sendo a hepatite crónica relativamente grave e progressiva com ou sem cirrose a regra⁽⁵⁾; contudo, na amostra considerada nenhum dos doentes nestas condições desenvolveu CHC até à data. As proporções de doentes com e sem cirrose são semelhantes, como seria de esperar.

Relativamente ao tratamento, as diferenças verificadas quanto aos agentes mais utilizados em tratamentos prévios e aos agentes mais utilizados em tratamentos recentes, refletem a mudança de paradigma em relação aos conhecimentos sobre a eficácia, segurança e o desenvolvimento de resistências. Assim, atualmente, o agente oral mais utilizado na coorte estudada é o tenofovir, seguindo-se o entecavir. De facto, o tenofovir e o entecavir são os antivíricos com maior barreira genética para o desenvolvimento de resistências, sendo potentes na supressão da carga viral e na indução de respostas ao AgHBe^(5, 11) e apresentando um bom perfil de segurança, constituindo por isso a primeira linha no tratamento da hepatite B crónica no adulto^(5, 8, 28).

Atualmente, nenhum doente da amostra se encontra sob tratamento com interferão peguilado. De facto, segundo a literatura, as vantagens do interferão (ausência de mutações que induzem resistência, elevada taxa de resposta do AgHBe no primeiro ano de tratamento e de duração limitada) são equiparáveis às obtidas com agentes orais com terapêutica prolongada^(11, 12). Para além disso, os agentes orais não exigem injeções subcutâneas, são bem tolerados, promovem uma melhoria histológica em 50-90% dos doentes, suprimem mais profundamente a carga viral que o interferão e são efetivos mesmo em doentes não respondedores ao interferão^(5, 8).

Adicionalmente, pode igualmente verificar-se uma redução significativa na utilização de terapêuticas combinadas, sendo que atualmente apenas três doentes estão sob terapêutica com mais do que um fármaco (dois sob combinação de lamivudina com adefovir e um doente sob combinação de tenofovir e entecavir).

De acordo com o estado da arte considera-se que, apesar de a combinação de agentes sem resistência cruzada apresentar potencial de redução do risco de surgimento de resistências, as combinações de nucleosídeos não proporcionam maior eficácia virológica, bioquímica ou serológica quando comparados com os agentes de primeira linha em monoterapia^(5, 29).

O tratamento com antivíricos parece ter um efeito positivo nos *outcomes* clínicos, na medida em que se verificou uma redução significativa e relativamente sustentada dos níveis de ADN do VHB sob terapêutica. Para além disso, a seroconversão do AgHBe – que constitui um *endpoint* importante do tratamento da hepatite B AgHBe reativa - ocorreu em mais de metade dos doentes com positividade AgHBe (4% ao ano), tendo a maioria dessas seroconversões ocorrido em doentes seguidos há mais de 5 anos. Ocorreu ainda seroconversão do AgHBs em 3,65% dos doentes, o que corresponde a uma taxa de seroconversão de 3,3/1000 pessoas-ano.

Quanto à evolução cirrótica e ao CHC, verificou-se que, tanto a progressão para cirrose como a mortalidade por causas relacionadas com a doença hepática foram relativamente baixas e identificaram-se como preditores independentes de mortalidade global a idade, presença de cirrose, CHC e nível inicial de ALT. Uma virémia superior a 2.000 UI/mL não foi um fator independente determinante do prognóstico. Apesar de a cirrose ser um preditor de mortalidade, é importante dizer que, de acordo com a análise dos dados, os doentes com cirrose medicados parecem ter um bom prognóstico caso não desenvolvam CHC (ausência de doentes com episódios de descompensação da cirrose hepática).

Os fatores preditores independentes para o desenvolvimento de cirrose foram os valores basais de ALT e a idade. A partir deste achado podemos eventualmente inferir que os doentes com níveis superiores de ALT à apresentação podem beneficiar de um seguimento mais apertado e intervenção terapêutica precoce.

Por último, importa ressaltar que a metodologia utilizada para obter a amostra estudada constitui uma limitação ao estudo e às suas conclusões dado que refletem apenas a realidade de uma consulta externa de um hospital central da região Norte do País. Também a análise retrospectiva e a ausência de algum registo clínico podem constituir fatores de enviesamento. Mas, de facto, pensamos que estas condicionantes têm um peso muito relativo nos resultados encontrados dado termos verificado que a

monitorização clínica era homogénea e sistemática e que o tempo de seguimento médio é longo.

Os dados dos doentes com infeção por mais do que um vírus assim como dos doentes imunossuprimidos poderiam ter introduzido algum viés; no entanto, constituem uma fração reduzida da amostra e estes dados foram analisados separadamente dos restantes, tendo sido unicamente considerada a terapêutica para a infeção por VHB.

A genotipagem e histologia hepática têm indicações específicas, pelo que os doentes com estas informações registadas compreendem um número bastante inferior ao da amostra total, limitando as conclusões relacionadas com estes dados.

Outro viés pode advir da existência de imigrantes em Portugal, eventualmente infetados pelo VHB e originários de regiões de elevada endemicidade, que não foram avaliados e que poderiam ter alterado o perfil da amostra. Porém, como denotado em estudos prévios⁽¹⁸⁾, este fenómeno tem baixo impacto dada a existência de um Sistema Nacional de Saúde com acesso generalizado e tendencialmente gratuito e à imigração reduzida na região Norte do país.

Em conclusão, dada a relevância da hepatite B crónica em termos da morbimortalidade e do seu peso relativo na saúde pública portuguesa, importa reforçar a importância e necessidade de um estudo do perfil epidemiológico e de uma avaliação dos métodos e resultados do tratamento a nível nacional, de forma a otimizarmos o diagnóstico e a gestão clínica integrada desta infeção.

Agradecimentos

“Tell me and I will forget.

Show me and I will remember.

Involve me and I will understand.”

Chinese Proverb

Á Dra. Isabel Pedroto, por toda a dedicação, ajuda e conselhos. Por ser a Professora que é e por me ter inspirado a querer fazer sempre mais e melhor.

Ao Dr. Luís Maia, pela orientação e apoio incansáveis. Por ser um aliado e um excelente profissional.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto.

Á minha Irmã Inês, aos meus Pais e amigos por todas as razões pequeninas que não cabem aqui.

Referências Bibliográficas

1. Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. *Swiss Med Wkly*. 2011 13 September:1-7.
2. Nardone A, Anastassopoulou C, Theeten H, Kriz B, Davidkin I, Thierfelder W, et al. A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. *Epidemiol Infect*. 2009;137:961 - 9. PubMed PMID: doi:10.1017/S0950268808001672.
3. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2007;82(8):967-75.
4. Mota A, Areias J, Cardoso MF. Chronic liver disease and cirrhosis among patients with hepatitis B virus infection in northern Portugal with reference to the viral genotypes. *Journal of Medical Virology*. 2011;83(1):71-7.
5. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: Mcgraw-hill; 2011.
6. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29. PubMed PMID: 15014185.
7. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(14):1486-500. PubMed PMID: 18832247.
8. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
9. Lok A. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346:1682 - 3. PubMed PMID: doi:10.1056/NEJM200205303462202.

- 10.** El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1118-27. PubMed PMID: 21992124.
- 11.** Devi U, Locarnini S. Hepatitis B antivirals and resistance. *Current opinion in virology*. 2013 10/;3(5):495-500.
- 12.** Antonelli G, Turriziani O. Antiviral therapy: old and current issues. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;40(2):95-102.
- 13.** Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral therapy*. 2004 10/;9(5):679-93.
- 14.** Pawlotsky JM. Is Hepatitis Virus Resistance to Antiviral Drugs a Threat? *Gastroenterology*. 2012;142(6):1369-72.
- 15.** Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2013. p. 220.
- 16.** Meneses HJFGLd. Hepatite vírica : Epidemiologia e diagnóstico: Universidade do Porto; 1983.
- 17.** Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efetividade. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2004.
- 18.** Mota A, Guedes F, Areias J, Pinho L, Cardoso MF. Perfil epidemiológico e genotípico da infecção pelo vírus da hepatite B no Norte de Portugal. *Revista de Saúde Pública*. 2010;44:1087-93.
- 19.** Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P, Monteiro E. Liver disease-related admissions in Portugal: clinical and demographic pattern. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 09/01;16(9):873-7. eng.

- 20.** Campello C, Poli A, Dal M, Besozzi-Valentini F. Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Infection*. 2002;30:7 - 12. PubMed PMID: doi:10.1007/s15010-001-1197-4.
- 21.** Lin C-L, Kao J-H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26:123-30.
- 22.** Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *Journal of hepatology*. 2011;55(1):183-91.
- 23.** Sun J, Jia ZY, Chang JX, Liu W. [The preliminary study of HBV genotype distribution and the relationship with clinical manifestation]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical virology*. 2013 Feb;27(1):39-41. PubMed PMID: 23855127.
- 24.** Kao J-H, Chen P-J, Lai M-Y, Chen D-S. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000 3//;118(3):554-9.
- 25.** Guirgis BSS, Abbas RO, Azzazy HME. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14(11):e941-e53.
- 26.** Hahne S, Wormann Nee M, Kretzschmar M. Migrants and hepatitis B: new strategies for secondary prevention needed. *Eur J Publ Health*. 2009;19:439. PubMed PMID: doi:10.1093/eurpub/ckp066.
- 27.** Chu C-J, Lee S-D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;23(4):512-20.

- 28.** Kanwal F, Gralnek I, Martin P, Dulai G, Farid M, Spiegel B. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2005;142:821 - 31. PubMed PMID: doi:10.7326/0003-4819-142-10-200505170-00007.
- 29.** McMahon BJ. Selecting Appropriate Management Strategies for Chronic Hepatitis B: Who to Treat. *Am J Gastroenterol.* 2006 02//print;101(S1):S7-S12.

Anexos