



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Terapia imunomoduladora e imunossupressora em doentes autoimunes portadores de hepatites víricas (hepatite B crónica e hepatite C crónica)

Ana Lúcia Ribeiro Dias

M

2018



Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Terapia imunomoduladora e imunossupressora em doentes autoimunes portadores de hepatites víricas (hepatite B crónica e hepatite C crónica)

Ana Lúcia Ribeiro Dias

allucia.ribeiro@gmail.com

Orientadora: **Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro**¹

Coorientadora: **Isabel Maria Pereira Alves de Almeida**²

1. Assistente no Instituto de Ciências biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Hospitalar de Doenças Infecciosas, Serviço de Urgência, Centro Hospitalar Universitário do Porto.

2. Professora Catedrática Convidada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduada Sênior de Medicina Interna, Unidade de Imunologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Porto, maio de 2018

Autor:

Ana Luiza Ribeiro Dias

Orientador:

Letiane Soares Cavallari Pires de Castro

Coorientador:

Isebel Maria Pires dos Anjos

maio, 2018

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora Dra. Soraia Almeida, pelo apoio na realização desta dissertação e por toda a dedicação, disponibilidade e paciência com que sempre me presenteou.

À Prof. Dra. Isabel Almeida, pelo apoio prestado neste trabalho e por ajudar a uma melhoria constante do mesmo.

À minha família, em particular aos meus pais, pelo carinho e apoio incondicional que auxiliaram na conclusão desta tese e do meu percurso académico. Por me incentivarem sempre a fazer melhor e a concluir todos os projetos a que me proponho.

Aos meus amigos, pela motivação e companheirismo com que me brindaram nestes últimos seis anos e, em particular, neste último ano.

Por fim, em suma, os meus sinceros agradecimentos a todos que me apoiaram e acompanharam neste meu percurso académico.

Resumo

Introdução: As hepatites B e C, a par com as doenças autoimunes, acarretam elevada morbidade e mortalidade. Um subgrupo da população apresenta sobreposição de hepatite B e/ou hepatite C e doenças autoimunes. Nestes doentes é necessária uma abordagem individual e dirigida, não definida na sua totalidade pelas recomendações atuais.

Objetivos: Pretende-se analisar o estado da arte na abordagem de doentes com hepatite B e/ou C crónicas e doença autoimune, de modo a encontrar as opções terapêuticas mais adequadas, tendo em conta o perfil de segurança e a eficácia farmacológica. De igual modo, procura-se avaliar a possível interação entre os diferentes fármacos coadministrados, para melhor conhecimento das consequências expectáveis.

Desenvolvimento: Foi feita uma revisão literária, entre 2000 e 2017, considerando artigos originais assim como várias recomendações publicadas. Analisou-se a abordagem da hepatite B, hepatite C e doenças autoimunes, para melhor compreensão das interações clínicas e farmacológicas esperadas quando presentes concomitantemente. Foi, ainda, avaliada a reativação vírica associada a terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora. Por fim, sugeriu-se uma abordagem a adotar nestes doentes, tendo em conta o perfil farmacológico em termos de segurança e eficácia.

Conclusões: Com o aparecimento das novas armas terapêuticas para uso na hepatite C, esta passou a ser uma doença aparentemente curável. Perante um doente com hepatite C e doença autoimune associada, se não for possível tratar a respetiva hepatite em primeiro lugar, deve ser iniciado tratamento concomitante, com monitorização da carga viral do vírus. Em doentes com vírus da hepatite B, sem critérios para fazer tratamento antivírico, a profilaxia antivírica deve ser instituída para evitar a sua reativação, caso se pretenda iniciar terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora. Em certos casos, uma atitude expectante pode ser adequada. Nos doentes seronegativos para o vírus da hepatite B aconselha-se a vacinação.

Palavras-Chave: Hepatite B Crónica; Hepatite C Crónica; Hepatite Viral; Doença Autoimune; Sistema Imune; Fármacos Imunossupressores

Abstract

Introduction: Hepatitis B and C, along with autoimmune diseases, imply an elevated morbidity and mortality. A subgroup of the population has an overlap of hepatitis B and/or hepatitis C and autoimmune diseases. In these patients it's necessary an individual and aimed approach, not totally defined by the current recommendations.

Objectives: It's intended to analyze the state of the art in the approach of patients with chronic hepatitis B and/or C and autoimmune disease, in order to find the most appropriate therapeutic options, having in account the safety profile and pharmacologic efficacy. It's also intended to evaluate the possible interaction between the different co-administered drugs, for a better knowledge of the expected consequences.

Development: A literary revision was made, between 2000 and 2017, reviewing original articles as well as guidelines from several published guidelines. The approach to hepatitis B, hepatitis C and autoimmune diseases was analyzed for a better comprehension of the expected clinical and pharmacologic interactions when present concomitantly. The viral reactivation related to immunosuppression or immunomodulatory therapy was also evaluated, having in mind the safety and efficacy of the pharmacologic profile.

Conclusions: With the emergence of new drugs for the treatment of hepatitis C, it has become an apparently curable disease. When approaching a patient with hepatitis C and associated autoimmune disease, if not possible to treat the hepatitis C in first place, the concomitant treatment should be initiated, with viral load monitoring. In patients with hepatitis B, without criteria to antiviral treatment, the prophylaxis should be instituted to avoid reactivation, before immunosuppression or immunomodulatory therapy initiation. If justifiable, an expectant approach could be adequate. In seronegative hepatitis B patients, the vaccination is advisable.

Keywords: Chronic Hepatitis B; Chronic Hepatitis C; Viral Hepatitis; Autoimmune Disease; Immune System; Immunosuppressive Drugs

Lista de Abreviaturas

AASLD - *American Association for the Study of Liver Diseases*

AAD - Antivíricos de Ação Direta

ABA – Abatacept

ACR - *American College of Rheumatology*

AINES – Anti-inflamatórios Não Esteróides

Ag - Antígeno

ALT - Alaninoaminotransferases

AR – Artrite Reumatoide

CsA - Ciclosporina

DGS – Direção Geral de Saúde

DMARDs – Fármacos Modificadores da Doença

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

IFN α -2 PEG – Interferão Peguilado

MTX - Metotrexato

RTX – Rituximab

TCZ – Tocilizumab

TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

VIH - Vírus de Imunodeficiência Humana

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Índice.....	v
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. Abordagem da Hepatite B, Hepatite C e Doenças Autoimunes.....	4
4. Reativação da Hepatite B e Hepatite C (Notas Introdutórias e Mecanismos).....	7
5. Revisão de Artigos e Ensaio Clínico – Terapêutica Imunossupressora e Imunomoduladora no Tratamento de Doenças Autoimunes.....	10
5.1. Reativação da Hepatite B e Hepatite C.....	10
5.1.1. Fármacos Modificadores da Doença Convencionais.....	10
5.1.2. Fármacos Modificadores da Doença Biológicos.....	11
5.2. Implicações no Tratamento da Hepatite B e Hepatite C e Coadministração de Imunossupressores ou Imunomoduladores.....	15
5.3. Abordagem na Reativação.....	16
6. Sugestão de Abordagem Clínica e Terapêutica.....	19
7. Conclusão.....	22
8. Referências Bibliográficas.....	23
9. Anexos.....	28

1. Introdução

As hepatites víricas, nomeadamente a B e a C, são um importante desafio atual a nível clínico e terapêutico. Estima-se que mais de 250 milhões e 170 milhões de indivíduos sejam portadores de infeção crónica pelo vírus de hepatite B (VHB) e pelo vírus de hepatite C (VHC), respetivamente^{1,2}.

As complicações associadas a estas hepatites foram referidas como sendo a sétima causa de morte a nível mundial, igualando assim a mortalidade causada por patologias como a tuberculose, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou malária³. A sua evolução para cronicidade representa um problema adicional, tanto no tratamento da infeção, como nas implicações que advêm na abordagem de outras comorbilidades.

O VHB é constituído por três sistemas antigénicos, o antígeno(ag) HBs, agHBc e agHBe, aos quais correspondem três tipos de anticorpos (anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe). Na hepatite B aguda, o agHBs está presente no sangue, podendo preceder em duas a quatro semanas a clínica, deixando de se detetar várias semanas após a normalização das transaminases. O anticorpo (atc.) anti-HBc surge uma a duas semanas após o agHBs, sendo a fração IgM sinónimo de infeção aguda, podendo persistir durante meses. O agHBe está associado à replicação do VHB. O desaparecimento do agHBs é seguido, em 80-90% dos casos, pela presença do atc. anti-HBs, cerca de um a três meses mais tarde, mantendo-se por vários anos após a cura da hepatite⁴.

As formas agudas têm, geralmente, evolução benigna, com normalização das transaminases, desaparecimento do agHBs e aparecimento do atc. anti-HBs. A hepatite crónica por VHB caracteriza-se por alteração das transaminases, associada a replicação vírica mantida por um período superior a seis meses, com alterações histológicas (necrose, infiltrado inflamatório e fibrose, com ou sem cirrose). A infeção crónica pode ter duas variantes, sendo que a mais frequente apresenta agHBe+ (infeção pelo vírus nativo), enquanto a outra possui atc. anti-HBe+ (infeção por um vírus mutante, da região do pré-core do genoma do VHB). Um pequeno grupo de doentes pode ter infeção oculta, definida pela persistência do genoma vírico (ADN do VHB) nos tecidos hepáticos, em doentes agHBs-. A infeção latente traduz-se pela seroconversão do agHBe em atc. anti-HBe, com diminuição da virémia, tornando-se o ADN do VHB indetetável, normalização das alaninoaminotransferases (ALT) e resolução da inflamação e necrose hepáticas⁴. A infeção resolvida cursa com a

presença de atc. anti-HBc+, associado ou não ao anti-HBs+ e carga viral indetetável^{5,6}. A presente classificação é particularmente importante quando se afere o risco de reativação, que será discutido posteriormente.

A coinfeção por VHB e VHC é frequente em áreas endémicas ou em indivíduos com alto risco de transmissão parentérica, encontrando-se em cerca de 5-20% dos doentes agHBs+ e 2-10% dos doentes com atc. anti-VHC+⁷. O risco aumenta nos doentes do sexo masculino, com menos de 50 anos, positividade para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e história de risco de exposição parenteral, sendo a probabilidade de progressão para cirrose e hepatocarcinoma maior⁷.

As doenças autoimunes englobam um grupo de patologias heterogéneas que atingem cerca de 7,6%-9,4% da população mundial⁸. As suas formas graves causam importante mortalidade.

A presente dissertação fará uma abordagem do tratamento de doentes com patologia autoimune e infeção crónica por VHB e/ou VHC. Como a prevalência das infeções víricas é alta, é compreensível que haja convergência com as doenças autoimunes num número significativo de doentes. Pretende-se definir as melhores estratégias a adotar nestes doentes, analisando, com esse propósito, os fármacos imunomoduladores e imunossuppressores, quanto às suas interações e implicações na infeção por VHB e/ou por VHC.

2. Metodologia

Para a elaboração da presente dissertação foram utilizados os motores de busca *PubMed*, *ClinicalKey* e *ScienceDirect*, usando os termos “Chronic Hepatitis B”, “Chronic Hepatitis C” e “Viral Hepatitis”, combinados com “Autoimmune Disease”, “Immune System” e “Immunosuppressive Drugs”.

Foram considerados maioritariamente artigos originais e, excepcionalmente, artigos de revisão, redigidos em português e inglês, no período entre 2000-2017. Foram revistas as recomendações atuais da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e *American College of Rheumatology* (ACR) e Direção Geral de Saúde (DGS).

De exceção à metodologia destaca-se o artigo de revisão de Sjogren⁴ de 1998 que, apesar de estar fora do período referido, foi incluído na bibliografia pela sua relevância.

A dissertação inicia-se com uma breve introdução teórica da hepatite B, hepatite C e doenças autoimunes, explorando-se a sua abordagem atual. Seguem-se notas introdutórias e mecanismos da reativação da hepatite B e hepatite C. São analisados artigos e ensaios clínicos sobre a terapêutica imunossupressora e imunomoduladora e a sua interação com a infeção por VHB e VHC, explorando-se a intervenção na reativação vírica associada a essa terapêutica. Por fim, sugere-se uma abordagem clínica e terapêutica nestes doentes.

3. Abordagem da Hepatite B, Hepatite C e Doenças Autoimunes

O principal objetivo do tratamento da hepatite B é melhorar a sobrevida e a qualidade de vida do doente, prevenindo a progressão da infecção para cirrose ou hepatocarcinoma. Procura-se, ainda, prevenir a reativação vírica e o desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas. A probabilidade de atingir os objetivos dependerá do momento de início do tratamento, dos fármacos usados (Fármacos Modificadores da Doença - DMARDs - e antivíricos), das comorbilidades e da idade do doente. De notar que, devido aos reservatórios hepáticos e extra-hepáticos do VHB, a infecção crónica pode apenas ser controlada e não erradicada, pelo que o seguimento prolongado pode ser necessário. Ainda assim, a inibição da replicação viral demonstrou diminuir significativamente a necroinflamação provocada pelo VHB e a progressão da fibrose, na maioria dos doentes. Todos os doentes com virémia superior a 2.000UI/ml, ALT acima do limite da normalidade (cerca de 40UI/L) e/ou necroinflamação ou fibrose moderada ou grave (na biópsia) devem ser tratados⁹. Se a biópsia não for realizada, a elastografia hepática transitória (FibroScan®) pode auxiliar na decisão terapêutica, com valores superiores a nove kilopascal a traduzirem fibrose significativa. O tratamento é igualmente indicado nos doentes com cirrose, compensada ou descompensada e ADN do VHB detetável, independentemente do nível de ALT⁹. Os fármacos usados são os análogos de nucleosídeos, com baixo (lamivudina, adefovir, telbivudina) ou alto (entecavir, tenofovir) limiar de resistência, administrados com o objetivo de supressão virológica^{9,10}.

O objetivo da terapêutica para o VHC é erradicar o vírus, prevenindo a evolução da infecção para manifestações extra-hepáticas significativas (crioglobulinemia mista essencial, linfoma de células B, doença renal, glomerulonefrite membranoproliferativa, neuropatia, vasculite leucocitoclástica e porfíria cutânea tardia)¹¹, cirrose e hepatocarcinoma^{9,12}. A meta a atingir é uma resposta virológica sustentada com virémias indetetáveis no sangue, doze ou 24 semanas após o fim do tratamento¹³. Mesmo que o doente já tenha fibrose avançada ou cirrose estabelecidas, a erradicação vírica diminui a taxa de descompensação da cirrose e o risco de evolução para hepatocarcinoma^{9,12}. Devem ser avaliados para tratamento os doentes com idade igual ou superior a dezoito anos com infecção crónica por VHC, com ou sem experiência terapêutica. Excluem-se do tratamento doentes com co-morbilidades não relacionadas à doença hepática que acarretem elevada gravidade e condicionem a sobrevida, assim como doentes com carcinoma hepatocelular com indicação para tratamento paliativo¹³.

Em 2011 surgiram os antiviricos de ação direta (AAD) que atuam em etapas específicas do ciclo de vida do VHC, permitindo avanços no tratamento destes doentes, com aparente eliminação do vírus. Os AAD são usados, com ou sem ribavirina associada, durante um curto período de tempo, entre oito a 24 semanas¹³. É importante notar que acarretam custos elevados, não protegendo o doente de uma nova infecção por VHC. A seleção do tratamento, dose e sua duração depende do genótipo do vírus, da medicação habitual, da história terapêutica prévia, da presença ou ausência de fibrose e cirrose (determinadas por elastografia ou biópsia hepática) e da avaliação de parâmetros analíticos (hemograma, bilirrubina, albumina, fosfatase alcalina, aminotransferases e estudo da coagulação, por exemplo)¹¹.

Previamente, o interferão peguilado α -2 (IFN α -2 PEG) era a base do tratamento. Atualmente, o IFN α -2 PEG em associação com a ribavirina não é aconselhado pelas recomendações portuguesas, europeias ou americanas^{9,10,13}. No entanto, será referido ao longo da dissertação, tendo em conta a sua maior sustentação bibliográfica, e a disponibilidade restrita de AAD em certos estados do Estados Unidos da América e países em desenvolvimento¹⁴. Perante a previsão de disponibilidade dos AAD nestes países, certos autores advogam protelar a terapêutica até essa data, usando o IFN α -2 PEG apenas se extremamente necessário (presença de fibrose avançada, complicações extra-hepáticas graves ou preferência do doente)¹¹. Os AAD estão associados a maior risco de interações medicamentosas comparativamente ao IFN α -2 PEG.

As doenças autoimunes, ainda que sejam um grupo heterogéneo, partilham muitos dos fármacos utilizados no seu controlo, nomeadamente anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), glucocorticoides, ciclosporina (CsA), tacrolimus, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil, leflunomida, hidroxiclороquina e outros.^{15,16,17}. Nas últimas décadas, o aparecimento de DMARDs convencionais e, posteriormente, biológicos, trouxe inúmeros avanços no tratamento de doenças autoimunes, principalmente nos casos refratários à terapêutica de primeira linha. Entre os DMARDs convencionais encontram-se a azatioprina, metotrexato (MTX) e a sulfasalazina. Em relação aos DMARDs biológicos, existem quatro grandes grupos de fármacos com diferentes mecanismos de ação: (1) anti-TNF (p.e. adalimumab, golimumab, certolizumab, etarnecept e infliximab) – subgrupo mais antigo e com mais estudos sobre as suas indicações e segurança; (2) atc. monoclonal anti-CD20 (rituximab – RTX - e ofatumumab, entre outros) – responsável pela depleção de linfócitos B; (3) modulador da co-estimulação de linfócitos T (abatacept) – responsável pela inibição de linfócitos T; (4) antagonista do recetor IL-6 (tocilizumab-TCZ). Nos últimos anos surgiram

diversos fármacos dirigidos a outras citocinas (p.e. anti-IL17, inibidor da JAK, anti-BAF, anti-IL1, anti-IL12/23). No entanto, optou-se por abordar apenas as quatro classes acima referidas, pelo seu uso mais frequente e maior suporte bibliográfico.

4. Reativação da Hepatite B e Hepatite C (Notas Introdutórias e Mecanismos)

A reativação da infecção por VHB depende de fatores víricos, do hospedeiro e de doenças autoimunes ou neoplásicas subjacentes, assim como da natureza, duração e intensidade da terapêutica instituída. Alguns estudos associam maior risco de reativação a genótipos não-A¹⁸. O risco pode ser aferido pelo agHBs do doente, sendo significativamente superior em indivíduos agHBs+ (principalmente se agHBe+ ou elevados níveis basais de DNA do VHB¹⁹), comparativamente com agHBs-/atc. anti-HBc+^{5,20,21}. O vírus pode reativar na infecção oculta, latente ou resolvida e cursa com seroconversão do agHBs e aumento da virémia, podendo levar à suspensão do tratamento das doenças autoimunes^{5,6,22}. Assim, além de doentes com doenças autoimunes portadores de hepatite B crônica e/ou C, será abordada a reativação em doentes com infecção resolvida pela sua pertinência.

A reativação é frequentemente desencadeada pelo tratamento de neoplasias (especialmente quimioterapia para linfoma ou leucemia), mas também em doentes submetidos a transplante ou tratados com imunossupressores ou imunomoduladores para doenças autoimunes, ocorrendo durante o tratamento ou após semanas a meses do seu término²³. Já foram descritos casos de reativação espontânea²³. A reativação do VHB foi ainda documentada em doentes com coinfeção de VHB e VHC, atribuída ao uso de AAD^{24,25}.

A reativação do VHB divide-se em três fases, embora nem sempre seja possível uma distinção clara entre elas. A primeira fase, frequentemente clinicamente silenciosa, apresenta detecção de novo de ADN do VHB ou elevação da carga vírica de pelo menos dois log₁₀ em relação à carga viral basal. Os doentes com atc. anti-HBs podem voltar a ter agHBs. A segunda fase traduz-se em lesão hepatocelular, dias a semanas após a administração do tratamento imunossupressor ou imunomodulador, devido à reconstituição imune. Com a recuperação da imunossupressão, o sistema imune celular ataca as células hepáticas infetadas, levando ao aumento das ALT (mais de três vezes o nível basal). Esta fase é frequentemente assintomática, mas pode cursar com sintomas e sinais de hepatite aguda ou crônica, com icterícia e dor no hipocôndrio¹⁰. Pode ocorrer seroconversão do agHBs a atc. anti-HBs. Na segunda fase, o dano hepatocelular persiste em alguns doentes, com progressão da infecção a cronicidade, podendo cursar com hepatite fulminante, cirrose ou morte^{22,23}. Idealmente, o nível de ADN do VHB começa a diminuir ao chegar à terceira fase, onde pode ocorrer recuperação com normalização da ALT e o ADN do VHB pode reverter para níveis basais ou, até, indetetáveis^{22,23}.

O risco de reativação viral do VHB pode ser subdividido em muito alto (>20%), alto (11-20%), moderado (1-10%), baixo (<1%), muito baixo e indeterminado. Todos os doentes agHBs+ têm risco entre baixo a muito alto, variando consoante o fármaco imunossupressor ou imunomodulador utilizado (muito alto para anti-CD20, alto nos glucocorticoides em alta dose, moderado se anti-TNF α e baixo com MTX ou azatioprina). Doentes agHBs-/atc. anti-HBc+ apresentam baixo risco de reativação com o uso de alta dose de glucocorticoides ou fármacos anti-CD20 e muito baixo risco com anti-TNF α , MTX ou azatioprina¹⁹.

Num estudo retrospectivo de 35 reativações de infeção por VHB em doentes em tratamento com imunossuppressores ou imunomoduladores para doença autoimune, 88,6% foram clinicamente assintomáticas, dois doentes tiveram icterícia e dor no hipocôndrio direito. Dos 35 doentes, 48,6% desenvolveram hepatite aguda e 25,7% hepatite aguda grave com uma morte. A reativação ocorreu numa média de 35 semanas após o início da terapêutica²⁶.

Hoofnagle JH²³ relatou uma taxa de mortalidade associada à reativação da infeção por VHB de 10%, significativamente superior à de hepatite B aguda. Este valor foi definido para a reativação associada à terapêutica imunossupressora na sua globalidade, podendo o valor estar sobrevalorizado para doentes com doenças autoimunes.

A elevada taxa de reativações assintomáticas e a mortalidade associada torna essencial a identificação precoce destes doentes. A sua abordagem será referida posteriormente.

A reativação da infeção por VHC nos doentes com doenças autoimunes sob tratamento imunossupressor ou imunomodulador é menos frequente do que a reativação da infeção por VHB, tem uma evolução mais indolente e os casos descritos de hepatite severa são raros. No entanto, acredita-se que o mecanismo patológico subjacente seja semelhante. Lee HL. *et al* relataram replicação aumentada do VHC em 27% dos doentes tratados com imunossuppressores ou imunomoduladores. Contudo, este aumento não foi associado a sequelas graves. O aumento foi mais pronunciado em doentes com tumores hematológicos²⁷. A reativação da infeção por VHC é, ainda, alvo de poucos estudos, sendo os mais frequentes relativos ao tratamento quimioterápico de neoplasias. Assim, em doentes com infeção por VHC e com doenças autoimunes, a hepatotoxicidade potencial dos imunossuppressores e imunomoduladores é um fator crucial a ter em conta na escolha do tratamento.

Com o aparecimento dos AAD, com o potencial de curar a infeção por VHC, evitam-se as consequências acima referidas ao erradicar a infeção antes de iniciar a terapêutica

imunossupressora ou imunomoduladora^{13,28}. Os AAD podem ser usados na maioria dos doentes, com exceção de doentes com co-morbilidades graves, mal controladas, não relacionadas à doença hepática mas que condicionem a sobrevida e doentes com carcinoma hepatocelular com indicação para tratamento paliativo¹³. Além disso, a doença autoimune pode necessitar de resposta imediata, não sendo possível adiar o seu tratamento, temática que será abordada posteriormente.

5. Revisão de Artigos e Ensaio Clínicos – Terapêutica Imunossupressora e Imunomoduladora no Tratamento de Doenças Autoimunes

São vários os fármacos imunossupressores ou imunomoduladores que podem levar à reativação da infecção por VHB, nomeadamente corticosteroides, agentes citotóxicos e, de particular interesse nesta dissertação, DMARDs (convencionais e biológicos)²⁹. Alguns destes podem ainda causar reativação da infecção por VHC ou ser hepatotóxicos.

Como já foi abordado, o uso recente de AAD veio revolucionar a abordagem da hepatite C, sendo possível aparente cura da infecção antes de iniciar o tratamento imunossupressor ou imunomodulador. A abordagem seguinte refere-se a doentes com hepatite C não tratada e doença autoimune com necessidade de tratamento imunossupressor ou imunomodulador urgente. Nestes casos, sendo necessários DMARDs convencionais ou biológicos, devem-se evitar fármacos hepatotóxicos (como MTX e leflunomida), optando-se por fármacos menos potentes³⁰.

5.1. Reativação da Hepatite B e Hepatite C

5.1.1. Fármacos Modificadores da Doença Convencionais

Há quase três décadas que se tem conhecimento que o uso de terapêutica imunossupressora pode causar reativação do VHB.

Como referido anteriormente, o risco de reativação viral do VHB pode ser dividido de muito alto a muito baixo. A terapêutica crónica (por mais de quatro semanas) com prednisolona em dose média ou alta (dez a vinte miligramas por dia ou mais de vinte miligramas por dia, via oral) está associada a alto risco de reativação do VHB. Os corticosteroides em dose mais baixa, inibidores de imunofilina, como CsA e tacrolimus, estão associados a risco moderado. Por outro lado, o MTX, ciclofosfamida e a azatioprina têm baixo risco de reativação do VHB^{18,31,32}, e o micofenolato de mofetil apresenta risco muito baixo de reativação do VHB³³.

A reativação no contexto destes agentes deve-se ao fato de os mesmos suprimirem diversas funções imunes. Os corticosteroides inibem a produção de interleucinas importantes para a proliferação dos linfócitos B e T, com consequente supressão da imunidade celular. Os inibidores de imunofilina inibem a produção de interleucina com supressão das funções dos linfócitos T¹⁸.

5.1.2. Fármacos Modificadores da Doença Biológicos

A segurança e a eficácia dos novos agentes biológicos em doentes com infeção crónica por VHB é controversa e não totalmente conhecida, existindo uma ligeira preferência pelo uso de fármacos anti-TNF α em relação aos outros DMARDs biológicos, face à maior experiência clínica¹⁵.

(1) Anti Fator de Necrose Tumoral Alfa (anti-TNF α)

O TNF α é uma importante citocina pro-inflamatória que, em conjunto com os linfócitos TCD4 auxiliares, TCD8 VHB-específicos, linfócitos B e interferão- γ mantêm a replicação do VHB em níveis mínimos, facilitando o controlo virológico³⁴. Tem papel igualmente importante na evolução da infeção crónica por VHC³⁵. O TNF α está, por um lado, implicado na via de sinalização apoptótica dos hepatócitos infetados e, por outro, parece promover a fibrose hepática através de indução de vias apoptóticas, com possível evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular³⁴. O desejável seria atingir uma dose ideal, promovendo a eliminação das infeções sem causar dano colateral.

Os fármacos anti-TNF α são, geralmente, os DMARDs biológicos de primeira linha após ineficácia de fármacos convencionais utilizados nas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (AR).

Em doentes com infeção crónica por VHB, esta classe farmacológica tem sido associada à reativação do vírus, com frequência estimada entre os 0-40%¹⁹. Como referido anteriormente, o seu uso em doentes agHBs+ está associado a risco moderado de reativação e, em doentes agHBs-/atc. anti-HBc+, a risco muito baixo.

Em 2011, Pérez-Alvarez R. *et al*²⁰, realizaram uma análise sistemática de 257 indivíduos com doenças autoimunes que foram tratados com anti-TNF α (infliximab, adalimumab e etanercept). Destes, 89 eram agHBs+ e 168 tinham infeção oculta. Verificou-se reativação do vírus em 35% e 5% dos subgrupos, respetivamente. A reativação foi superior em doentes com terapêutica imunossupressora prévia (96% vs. 70%) e menor com uso de profilaxia antivírica concomitante (23% vs. 62%). Das complicações registadas, destacou-se insuficiência hepática aguda em cinco doentes e uma hepatite fulminante com morte associada (do subgrupo com infeção oculta). Num outro estudo, foi acompanhado, durante um ano, um grupo de doentes com AR a receber anti-TNF α , com dezoito agHBs+, doze infeções ocultas e 58 infeções resolvidas. Administrou-se profilaxia antivírica em dez dos dezoito doentes agHBs+, sem reativação vírica documentada. A reativação aconteceu em cinco dos oito

doentes agHBs+ que não receberam profilaxia, e em um dos doze doentes com infecção oculta⁵.

Apesar da terapêutica com anti-TNF α ser maioritariamente segura na infecção por VHB resolvida²¹, tem sido demonstrada diminuição do título de atc. anti-HBs, o que poderá constituir um fator de risco para reativação^{5,21,36}. Num grande estudo japonês, esta taxa de reativação foi de 1,93/100 pessoas-ano com o uso de prednisolona e/ou imunossuppressores convencionais ou biológicos, sendo um risco não exclusivo do anti-TNF α ³⁷. Foi ainda reportado um caso de reativação fatal após diminuição do título de atc. anti-HBs e consequente seroconversão³⁸.

Dentro da classe dos anti-TNF α alguns estudos associaram maior reativação e pior prognóstico ao uso de infliximab²⁰.

Na prática clínica, os doentes naturais de países de média ou alta endemicidade de hepatite B, onde a probabilidade de doenças autoimunes e infecção crónica por VHB concomitante é mais elevada, espera-se um maior número absoluto de casos de reativação, devendo estes doentes receber maior atenção³⁹.

Contrastando com o que seria de esperar, o uso desta classe de fármacos em doentes com doença autoimune e infecção crónica por VHC, com ou sem tratamento antivírico, não mostrou amplificação da carga viral ou aumento das transaminases^{35,40,41}. Além do mais, o etanercept foi eficaz a prevenir a exacerbação de sintomas articulares de doenças autoimunes atribuídas ao IFN α -2 PEG durante o seu uso de 24 semanas até atingir resposta virológica completa. Melhorou os sintomas articulares e não interferiu na função hepática^{40,42}.

(2) Anticorpo Monoclonal Anti-CD20

Como referido previamente, tanto o RTX como o ofatumumab, foram associados a risco muito elevado de reativação vírica em doentes agHBs+ e risco baixo em doentes agHBs-/atc. anti-HBc+.

O RTX é um anticorpo monoclonal anti-recetor CD20 dos linfócitos B, responsável pela depleção sérica quase total destes últimos, sendo um dos imunossuppressores mais potentes. Entre outras doenças, é usado desde 2006 na AR⁴³. A sua ação interfere negativamente na resposta imune inata e adaptativa.

Se acompanhado de profilaxia antivírica, parece ser eficaz e seguro em doentes com doenças autoimunes e agHBs+, com taxas de reativação entre os 0-13%^{29,44}. A

ineficácia parcial da profilaxia antivírica está relacionada a fenômenos de resistência à lamivudina⁴⁵. No entanto, já foi observada reativação grave em doentes com infecção resolvida onde, à partida, a profilaxia não é indicada^{43,46}. O RTX é, inclusive, o fármaco mais associado a reativação vírica em doentes com infecção resolvida¹⁹.

Existem, na literatura, relatos de reativação de VHC após uso de RTX, mas são maioritariamente no âmbito de terapêutica oncológica, onde, a associação a outros fármacos (protocolo R-CHOP: RTX, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e glucocorticoides) aumenta o risco⁴⁷. No tratamento de doenças autoimunes, poucos estudos associam o RTX à reativação de VHC. Destaca-se um caso de reativação do VHC após três meses de RTX para tratar AR, com recuperação dos valores hepáticos após início de injeções semanais de IFN α -2 PEG e ribavirina oral diária⁴⁸.

Assim, a terapêutica com RTX não é considerada uma contraindicação em doentes com doenças autoimunes e hepatite C concomitante¹⁶. Além do mais, o RTX tem sido usado, com sucesso, na crioglobulinemia mista essencial, complicação possível da hepatite C. Salienta-se, no entanto, que é um fármaco potencialmente hepatotóxico, podendo causar dano hepático sem, necessariamente, causar reativação vírica⁴⁹.

(3) Outros DMARDs Biológicos - Abatacept e Tocilizumab

Existem escassos estudos relativos ao abatacept (ABA) e TCZ no contexto de infecção por VHB e/ou VHC e doenças autoimunes.

O ABA é utilizado em patologias autoimunes como a AR. É uma proteína de fusão do domínio extracelular CTLA-4 e da porção Fc da IgG1. Nos linfócitos T, o CTLA-4 tem funções reguladoras, assim, o ABA exerce o seu efeito ao inibir a co-estimulação dos linfócitos T.

Estão descritas reativações do VHB em doentes agHBs-/atc. anti-HBc+ e AR, que não receberam profilaxia. Em dois destes casos, a reativação foi controlada com o início de terapêutica antivírica, com ou sem descontinuação do ABA^{50,51}.

Favorecendo um perfil mais seguro do ABA, num estudo recente com 72 doentes com infecção por VHB e AR (47 portadores inativos, 21 portadores ocultos e quatro com infecção ativa) tratados com ABA, apenas treze (18%) receberam profilaxia antivírica (nove de 47 portadores inativos e quatro de 21 portadores ocultos) com os quatro doentes com infecção ativa a receberem tratamento antivírico. No final de um *follow-up* de dois anos, 49 doentes (68%) mantinham o tratamento, sem reativação

documentada. Nos restantes, o fármaco foi suspenso por falta de eficácia ou efeitos secundários não relacionados com o vírus. Vinte e oito continuaram o tratamento até 54 meses, sem reativação⁵².

O fármaco aparenta, assim, ser mais seguro do que a classe dos anti-TNF α , sendo necessários mais estudos.

Existe, até à data, apenas um estudo sobre o tratamento com ABA em dois doentes com AR e hepatite C crónica concomitante⁵³. Ambos toleraram bem o imunomodulador, com boa resposta da AR e sem variações significativas dos níveis de transaminases. A carga viral de um doente mostrou flutuações, mas sem reativação vírica documentada. Estes dados sugerem segurança do ABA neste contexto, sendo necessários mais estudos.

O TCZ é um anticorpo monoclonal humanizado anti recetor IL-6, sendo o seu uso recomendado quando não há resposta a DMARDs convencionais ou, principalmente, a anti-TNF α em doenças autoimunes como AR^{15,16}.

Num doente com AR e hepatite B crónica, sem profilaxia, foi administrado por mais de cinco anos sem evidência de reativação⁵⁴. Outra doente, com AR e agHBs-/atc. anti-HBc+ foi tratada com TCZ durante dois anos, sem reativação vírica⁵⁵. Um estudo mais alargado seguiu, durante três anos, onze doentes com AR e hepatite B crónica a receberem TCZ (média de tratamento de 66 semanas) com terapêutica profilática (lamivudina ou entecavir) e nenhum teve reativação de VHB⁵⁶. A carga viral ainda diminuiu com a profilaxia, em dez dos onze doentes. Este resultado controverso poderá ser explicado pelo papel do IL-6, que exibe funções pró e anti-inflamatórias, dependendo do seu nível de expressão em determinado tecido. Na infeção por VHB, os níveis séricos de IL-6 encontram-se aumentados na infeção aguda e grave, comparativamente à crónica e altos níveis parecem induzir proliferação e diferenciação de células T citotóxicas, com conseqüente dano hepático⁵⁷.

Nakamura *et al*⁵⁸ relataram a reativação de infeção por VHB em dois de dezoito doentes agHBs-/atc. anti-HBc+ tratados com TCZ sem profilaxia antivírica. No entanto, ainda que o ADN do VHB tenha reaparecido, a carga viral permaneceu em níveis muito baixos e, após alguns meses, voltou a ser indetetável, sem nunca interromper o tratamento com TCZ.

Assim, parece ser um fármaco seguro, cujo mecanismo de ação poderá, além de tratar doenças autoimunes refratárias a outras abordagens de primeira linha, ser importante no caso de infeção por VHB concomitante, sendo necessários mais estudos.

Até à data, na infeção por VHC, existem poucos estudos sobre a segurança do TCZ. No entanto, apontam maioritariamente para um perfil seguro, sem alteração das cargas virais ou aumentos significativos das transaminases. Um deles, associou TCZ à CsA, com controlo da AR e diminuição significativa da carga viral do VHC⁵⁹. Noutros dois foi necessário o uso de glucocorticoides para controlo sintomático^{60,61}. Em apenas um caso foi relatada reativação da infeção por VHC. De notar que, neste caso, existia de base uma alta carga viral⁶².

5.2. Implicações no Tratamento da Hepatite B e Hepatite C e Coadministração de Imunossuppressores ou Imunomoduladores

Os fármacos imunossuppressores e imunomoduladores podem interferir no tratamento da hepatite B e hepatite C por estarem implicados na reativação vírica, abordada anteriormente e, pela sua potencial hepatotoxicidade. Este efeito adverso habitualmente reverte com retirada do fármaco⁶³.

Um dos fármacos que está associado a hepatotoxicidade, particularmente durante o primeiro ano de tratamento é o MTX, um DMARD convencional com papel relevante no tratamento da AR, usado em combinação com outros DMARDs, convencionais ou biológicos. Assim, a ACR recomenda monitorização de enzimas hepáticas a cada três meses em doentes com terapêutica de manutenção que inclua MTX. A leflunomida partilha muitas potenciais toxicidades e recomendações do MTX⁵⁸.

Perante a necessidade de imunossupressão ou imunomodulação é importante reconhecer o potencial hepatotóxico dos fármacos a utilizar. Além dos fármacos referidos, existe maior evidência de hepatotoxicidade com a azatioprina/6-mercaptopurina⁴⁹.

Enquanto os DMARDs convencionais têm sido associados a aumento da hepatotoxicidade, uma exceção parece ser a CsA. É um agente imunossupressor dirigido a doenças autoimunes que tem demonstrado importante relevo como antivírico na hepatite C, *in vitro* e *in vivo*. A dupla ação autoimune e antivírica resulta, por um lado, do efeito inibitório da calcineurina, responsável pela imunossupressão e, por outro, da inibição da ciclofilina B que leva à diminuição altamente específica da replicação do VHC⁵⁹. A ação da inibição da ciclofilina B está associada a duas regiões do VHC – NS5A e NS5B – sendo que mutações nestas regiões podem conferir resistência ao fármaco⁶⁴. Num doente com dermatite atópica severa e infeção por VHC com carga viral elevada, o uso de CsA permitiu, inclusive, a resolução das lesões

cutâneas, bem como a redução significativa da carga vírica e ALT. Tais resultados foram obtidos mesmo com baixas doses⁶⁵.

Pelo seu efeito duplo poderá ser utilizada com maior segurança em doentes com infecção por VHC e doença autoimune, como psoríase e AR, podendo ser combinada com fármacos anti-TNF α , permitindo um melhor controlo da virémia^{35,59}.

Além das reativações e da hepatotoxicidade, as manifestações clínicas podem se sobrepor e dificultar o diagnóstico, etapa essencial ao correto tratamento. As manifestações articulares, típicas de muitas doenças autoimunes, podem ser as manifestações primárias da infecção aguda ou crónica por VHB ou VHC⁶⁶. Na infecção por VHC, o tratamento com IFN α -2 PEG está associado a artralguas e mialgias. Quando existe doença autoimune concomitante, pode levar ao agravamento das artralguas e mialgias e ser motivo de descontinuação do tratamento antivírico. O IFN α -2 PEG tem, ainda, o potencial de desenvolver ou desmascarar doenças autoimunes⁴⁰. Com o uso alargado de AAD, estas complicações tornaram-se menos frequentes.

5.3. Abordagem na Reativação

Na prática clínica atual, existem apenas recomendações com vista a reduzir a reativação da infecção por VHB, sem abordagem recomendada para a infecção por VHC. Dado a possível cura do VHC com os AAD, estas últimas teriam apenas interesse para um subgrupo de doentes que, por diversos motivos, não podem receber AAD ou que devem iniciar de imediato terapêutica para a doença autoimune.

Apesar da frequência mais baixa de reativação vírica e da sua menor gravidade no VHC, o rastreio universal desta infecção nos doentes candidatos a terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora deve ser realizado. É uma intercorrência importante, que poderá interferir com o tratamento da doença autoimune, tanto por descompensação, diagnóstico diferencial das manifestações articulares, como por interferir na escolha do fármaco imunossupressor ou imunomodulador. Acresce que oferece a possibilidade de erradicar o vírus, antes do tratamento da doença autoimune, em doentes selecionados.

A EASL e a AASLD recomendam que todos os doentes candidatos a terapêutica imunossupressora sejam rastreados para a presença de infecção por VHB (com agHBs, atc. anti-HBc e atc. anti-HBs segundo a EASL e os dois primeiros marcadores segundo a AASLD)^{9,10}. Alguns autores não recomendam o rastreio habitual de anti-

HBs por não considerarem útil para avaliar a necessidade de terapêutica profilática e pelo seu papel na reativação do VHB não ser totalmente compreendido¹⁹.

Na infecção confirmada por VHB, quando existe risco de reativação vírica, pode-se optar pela profilaxia com análogos de nucleosídeos ou pelo tratamento expectante. Neste último, recomenda-se monitorização do agHBs e/ou ADN do VHB a cada um a três meses, durante e até doze meses após a imunossupressão (dezoito meses se uso de RTX)⁶⁷, iniciando o tratamento antivírico de imediato se aumento dos níveis de ADN do VHB circulantes ou seroconversão do agHBs^{9,10,68}.

A atitude terapêutica também diverge nos doentes agHBs+, agHBs-/atc. anti-HBc+ de baixo ou alto risco e nos doentes seronegativos para agHBs. Nos primeiros, a EASL recomenda profilaxia antivírica com entecavir ou tenofovir. A profilaxia deve ser suspensa após doze meses do fim da terapêutica imunossupressora ou após dezoito meses se uso de RTX⁹. A AASLD recomenda um mínimo de seis meses de terapêutica antivírica, independentemente do fármaco usado, dando preferência à lamivudina ou telbivudina se a duração do tratamento não exceder os doze meses e tenofovir ou entecavir se for um tratamento mais prolongado¹⁰. De notar que a lamivudina, apesar de ser um fármaco mais disponível e económico está associada a um elevado risco de desenvolvimento de resistência⁹. No entanto, a duração da terapêutica profilática não está bem estabelecida^{9,10}.

Por seu lado, nos doentes agHBs-/atc. anti-HBc+ a EASL recomenda a profilaxia antivírica (com lamivudina, entecavir ou tenofovir) apenas nos casos de alto risco de reativação, não especificando as características deste subgrupo. Para os doentes de baixo ou muito baixo risco recomenda uma abordagem clínica expectante (quadro I)⁹, enquanto a AASLD recomenda a todos os doentes deste subgrupo uma abordagem clínica expectante¹⁰.

Por fim, nos doentes seronegativos para o agHBs, a EASL e a ACR recomendam um esquema convencional de vacinação para a hepatite B, com doses aos zero, um e seis meses^{9,38}. Existem estudos que comprovam a segurança da vacina em crianças com artrite juvenil idiopática sob terapêutica imunossupressora⁶⁹, podendo-se aferir que a vacinação poderá ser iniciada assim que possível, independentemente da terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora em curso ou esperada. Deve-se, contudo, estar alerta para a possibilidade da resposta à vacina ser ineficaz em doentes imunodeprimidos¹⁹.

Nas recomendações da ACR, o rastreio de hepatite B está apenas recomendado em doentes com fatores de risco para infecção por VHB, particularmente doentes com uso

parenteral de drogas ou atividade sexual de alto risco³⁷. No entanto, uma abordagem baseada na determinação do risco está sujeita à avaliação subjetiva do médico. Como demonstrou Visram *et al*⁸⁹, os clínicos têm dificuldade em categorizar os doentes em alto risco, com 83% dos doentes de áreas endêmicas do vírus a não ser considerados de risco.

A eficácia da profilaxia antivírica em doentes agHBs+ foi comprovada por vários estudos, sendo o seu uso controverso em doentes agHBs-/atc. anti-HBc+. Como referido anteriormente, em doentes a receber anti-TNF α , a profilaxia antivírica resultou em taxas de reativação do vírus de 23% (*versus* 62% sem profilaxia)²⁰.

Ainda que o rastreio tenha aumentado na última década, permanece em níveis subótimos. Uma solução possível seria uma maior sensibilização dos clínicos sobre esta temática e uniformização das recomendações atuais.

6. Sugestão de Abordagem Clínica e Terapêutica

Como foi discutido previamente, a presença concomitante de infecção por VHB e/ou VHC e doenças autoimunes tem implicações importantes na abordagem terapêutica e no prognóstico. É essencial perceber se as manifestações clínicas, nomeadamente articulares, são consequência de doença autoimune ou vírica, prevenir reativações víricas e complicações das infecções, e evitar fármacos com maior perfil hepatotóxico.

Assim, num doente em que não seja conhecido o perfil vírico e a quem se propõe uma terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora sugere-se a abordagem referida anteriormente e sumarizada na figura 1.

As serologias de rastreio agHBs, atc. anti-HBc, atc. anti-HBs e atc. anti-VHC devem ser realizadas assim que possível, preferencialmente antes de iniciar a terapêutica.

Num doente seronegativo para ambas as infeções é adequado vacinar para o VHB com o esquema convencional de vacinação, com doses aos zero, um e seis meses, iniciando assim que possível. Não existe vacina para o VHC, devendo-se consciencializar o doente para evitar comportamentos de risco, como uso de drogas por via endovenosa.

Perante baixo ou muito baixo risco de reativação do VHB pode-se optar por uma abordagem clínica expectante, com monitorização regular do agHBs e ADN do VHB a cada um a três meses durante e até doze meses após a imunossupressão (dezoito meses para o RTX), iniciando o tratamento antivírico de imediato se aumento dos níveis de ADN do VHB ou seroconversão do agHBs. Se for esperado um risco maior de reativação (de moderado a muito alto) deve-se instituir profilaxia antivírica com entecavir ou tenofovir, antes ou concomitantemente com o início da terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora, mantendo-a até doze meses após o seu término (dezoito meses se uso de RTX). Se existir uma carga viral elevada é sensato obter, antes de iniciar o tratamento imunossupressor ou imunomodulador, níveis inferiores de ADN do VHB a três \log_{10} ¹⁹. A lamivudina é uma opção mais económica e disponível, no entanto, está associada a maior taxa de reativação, o que pode aumentar os gastos secundários¹⁹.

Se existir suspeita de reativação é importante excluir possíveis diagnósticos diferenciais, como hepatite B aguda, fase de seroconversão de agHBe para atc. anti-HBe, aparecimento de resistência a tratamento antivírico, toxicidade medicamentosa, infecção por outros vírus (hepatite A, C, D, E, citomegalovirus, VIH), e outras causas de doença hepática (como doença veno-oclusiva hepática e colecistite não litiásica)¹⁹.

Caso haja reativação, quer por ausência de profilaxia antivírica, quer por aparecimento de resistências, recomenda-se iniciar o tratamento antivírico em todos os doentes, com entecavir ou tenofovir, com preferência pelo entecavir se insuficiência renal e pelo tenofovir se uso prévio de lamivudina¹⁹. A terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora deve ser mantida, visto que a reconstituição imune pode cursar com rápida destruição imunomediada dos hepatócitos infetados pelo vírus, com possível evolução para hepatite aguda. No entanto, poderá ser vantajoso mudar a classe de imunossupressor ou imunomodulador utilizado. Os antivíricos de terceira geração (entecavir e tenofovir) parecem ser mais efetivos do que os de primeira e segunda geração⁷⁰. Nestes doentes, deve-se optar, sempre que possível, por imunossupressores ou imunomoduladores associados a menor risco de reativação. A escolha do fármaco é especialmente importante quando se opta pelo tratamento expectante. Os DMARDs convencionais parecem estar associados a menor risco de reativação do que os biológicos¹⁸. Apesar dos anti-TNF α poderem ser preferidos sob as outras classes de DMARDs biológicos, dado a maior experiência clínica associada, o ABA e o TCZ parecem cursar com menor risco de reativação. O risco de reativação associado a cada fármaco está demonstrado na tabela I.

Na infeção por VHC, que não tenha sido erradicada com AAD, o risco de reativação é inferior, seguindo um curso mais indolente, necessitando de monitorização da virémia, com ARN do VHC e instituição de terapêutica antivírica se reativação. Se possível, deve-se parar o tratamento imunossupressor/imunomodulador e iniciar um curso de oito a 24 semanas com uma combinação de dois AAD, consoante o genótipo e terapêuticas prévias, até obter cura da infeção, retomando depois o tratamento para a doença autoimune. Se não for possível parar o tratamento, deve-se optar ou por AAD ou por IFN α -2 PEG, de acordo com a disponibilidade dos primeiros. O imunossupressor ou imunomodulador, se possível, deverá ser trocado por um fármaco com menos potencial hepatotóxico e menor probabilidade de reativação vírica. Um fármaco que começa a ganhar importância nestes doentes é a CsA, pela sua dupla ação, autoimune e antivírica.

Na infeção concomitante por VHB e VHC, os AAD podem cursar com reativação do VHB, sendo este um efeito do grupo farmacológico e não específico de fármaco⁷¹. Nos doentes com maior risco de reativação (critérios anteriormente mencionados) adequa-se a profilaxia com análogos dos nucleosídeos até doze semanas após o fim do tratamento da hepatite C. Se o risco for baixo, pode-se optar por uma atitude expectante. Doentes com ambas as infeções ativas podem ser tratados

concomitantemente com análogos de nucleosídeos e AAD⁹. O IFN α -2 PEG poderá ser uma opção nestes casos.

Perante a presença de infeção por VHB e/ou VHC, devem-se evitar fármacos com alto potencial hepatotóxico, nomeadamente o MTX, leflunomida e azatioprina/6-mercaptopurina.

Os doentes agHBs+ com carga viral superior a 2.000UI/ml, ALT acima do limite da normalidade ou necroinflamação moderada na biópsia hepática devem ser tratados com análogos de nucleosídeos com início o mais precocemente possível, mesmo que se preveja início de terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora. Novamente, os análogos de nucleosídeos de terceira geração são preferidos em relação aos de primeira e segunda.

Em Portugal, nos doentes com hepatite C estabelecida, todos os doentes adultos devem ser tratados, com combinação de dois AAD (p.e. grazoprevir/elbasvir; glecaprevir/pibrentasvir), com ou sem ribavirina, de preferência antes de iniciar terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora.

7. Conclusão

O tratamento de doentes com infeção por VHB e/ou VHC e doença autoimune continua a ser uma problemática atual, cuja resposta se vai modificando à medida que surgem novas classes terapêuticas.

A abordagem destes doentes deve ser realizada por uma equipa multidisciplinar, pesando os riscos e benefícios de cada fármaco, optando-se pelo melhor momento de início do tratamento. Deve-se escolher preferencialmente fármacos com menor potencial hepatotóxico e menor risco de reativação vírica.

Na infeção por VHB, respeitando as recomendações da AASLD e EASL, o tratamento é crónico. Nos doentes que não têm critérios para fazer tratamento antivírico, mas são portadores de VHB, deve ser instituída terapêutica profilática para evitar a reativação, que pode surgir com o uso concomitante de imunossuppressores ou imunomoduladores. Se justificável, pode-se optar por uma atitude expectante, com monitorização do agHBs e/ou ADN do VHB a cada um a três meses, durante e até dezoito meses após a imunossupressão. O tratamento antivírico deve ser instituído de imediato se ocorrer aumento dos níveis de ADN do VHB circulantes ou seroconversão do agHBs. A vacinação é indicada se o doente não estiver infetado.

A infeção pelo VHC, sempre que possível, deve ser tratada antes da abordagem da doença autoimune, sendo a primeira linha terapêutica os AAD. A escolha do tratamento deve ser individualizada, tendo em conta os efeitos laterais, incluindo a hepatotoxicidade, e as interações farmacológicas. Se, pela gravidade da doença autoimune, o seu tratamento não puder ser adiado, devem-se tratar ambas as doenças em simultâneo, com a terapêutica possível e mais ajustada. A infeção VHC deve ser monitorizada, com ARN do VHC, para vigiar um possível agravamento da doença de base, com suspensão da terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora se necessário.

Conclui-se que a temática abordada é caracterizada pela ausência de protocolos e pelo baixo número de estudos dirigidos, sendo necessária a realização de mais investigação nesta área para otimizar a abordagem destes doentes.

8. Referências Bibliográficas

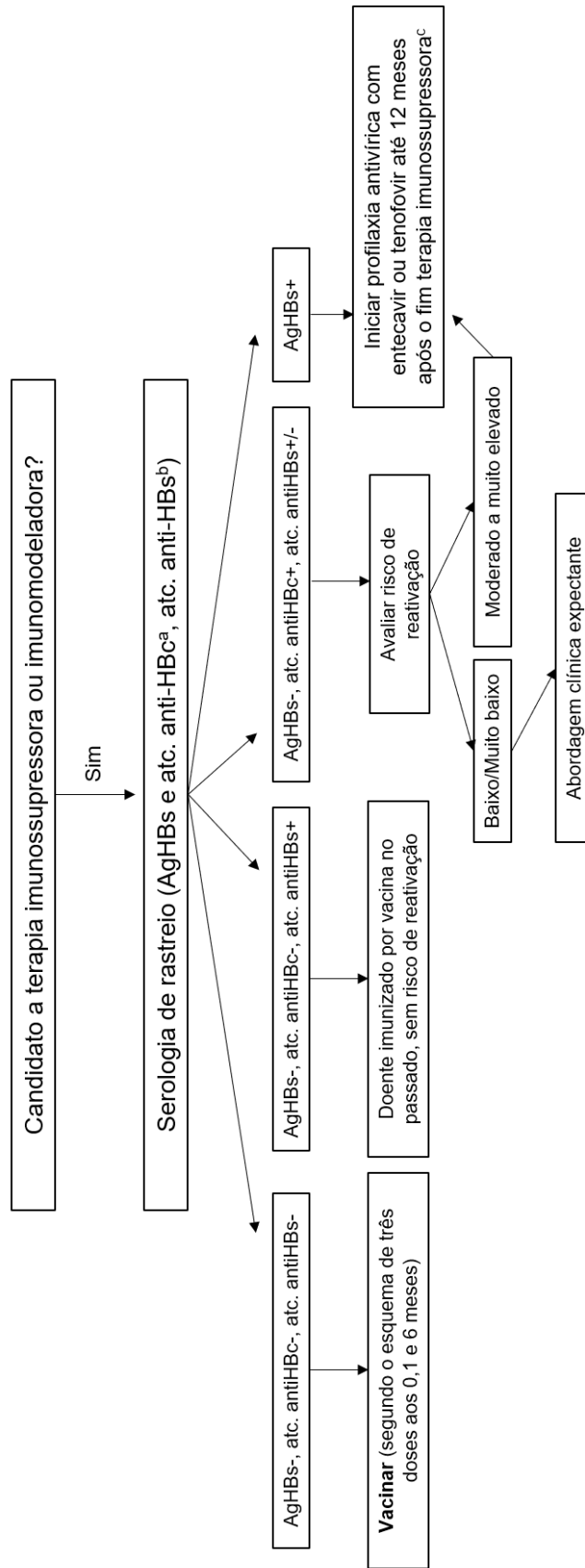
1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD WS. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-1342.
2. World Health Organization. Hepatitis B fact sheet 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>. Consultado pela última vez a 2018/01/19.
3. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-1088.
4. Sjogren M. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1994;23(3):457-477.
5. Lan J, Chen Y, Hsieh T, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1719-1725.
6. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and Efficacy of Abatacept in Eight Rheumatoid Arthritis Patients With Chronic Hepatitis B. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1265-1268.
7. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G, Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14559-14567.
8. Cooper G, Bynum M, Somers E. Recent Insight in the Epidemiology of Autoimmune Disease: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Disease. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207.
9. Guidelines CP. Clinical Practice Guidelines EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection q. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
10. Lok ASF, McMahon BJ. *AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE Chronic Hepatitis B : Update 2009.*; 2009.
11. UpToDate. Patient evaluation and selection for antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-and-selection-for-antiviral-therapy-for-chronic-hepatitis-c-virus-infection>. Cons.
12. Control D. PRACTICE GUIDANCE Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing , Managing , and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-954.
13. Saúde DG de. Tratamento da Hepatite C Crônica no Adulto. 2017;2017:5-7.
14. Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infect Agent Cancer*. 2016;11(1):1-8.
15. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus . Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including

- Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195-205.
16. Singh JA, Saag KG, Jr SLB, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
 17. Tubach F, Guern L, Richez C, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):650-657.
 18. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-1309.
 19. UpToDate. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy.
 20. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Analysis of 257 Cases. *Med*. 2011;90(6):359-371.
 21. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1352-1355.
 22. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV Reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):167-177.
 23. Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S156-65.
 24. Loggi E, Gitto S, Galli S, et al. Hepatitis B virus reactivation among hepatitis C patients treated with direct- acting antiviral therapies in routine clinical practice. *J Clin Virol*. 2017;93(May):66-70.
 25. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Manolakopoulos S, Triantos C. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. 2017;23(24):4317-4323.
 26. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res*. 2013;65(9):1504-1514.
 27. Lee HL, Bae SH, Jang B, et al. Reactivation of Hepatitis C Virus and Its Clinical Outcomes in Patients Treated with Systemic Chemotherapy or Immunosuppressive Therapy. *Gut Liver*. 2017;11(6):870-877.
 28. Burstow N, Mohamed Z, Gomaa A, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017;10:39-52.
 29. Vassilopoulos D. European Journal of Internal Medicine Should we routinely treat patients with autoimmune / rheumatic diseases and chronic hepatitis B virus infection starting biologic therapies with antiviral agents ? Yes. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):572-575.
 30. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(6):348-357.
 31. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. 2012:1169-1175. doi:10.1007/s10067-012-1988-2

32. Laohapand C, Arromdee E. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int.* 2015;9(2):202-208.
33. Wang J, Wang B, Huang S, et al. Immunosuppressive drugs modulate the replication of hepatitis B virus (HBV) in a hydrodynamic injection mouse model. *PLoS One.* 2014;9(1):e85832.
34. Valaydon Z, Pellegrini M, Thompson A, Desmond P, Revill P, Ebert G. The role of tumour necrosis factor in hepatitis B infection: Jekyll and Hyde. *Clin Transl Immunol.* 2016;5(12):e1115.
35. Salvi M, Macaluso L, Luci C, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factors α in patients with psoriasis and chronic hepatitis C. *World J Clin Cases.* 2016;4(2):49-56.
36. Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: Evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):556-564.
37. Saag KG, Gim GT, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2008;59(6):762-784.
38. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Dell JO, Winthrop K, Beukelman T. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;64(5):625-639.
39. Visram A, Chan KKW, McGee P, Boro J, Hicks LK, Feld JJ. Poor recognition of risk factors for hepatitis b by physicians prescribing immunosuppressive therapy: A call for universal rather than risk-based screening. *PLoS One.* 2015;10(4):1-13.
40. Jazwinski AB, Jezsik J, Ardoin SP, McCallum RM, Tillmann HL. Etanercept treatment to enable successful hepatitis C virus clearance in a patient with rheumatoid arthritis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(11):772-774.
41. Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F. Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):104-106.
42. Paradisi A, Caldarola G, Capizzi R, et al. Safety of etanercept in patients with psoriasis and hepatitis C virus assessed by liver histopathology: Preliminary data. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):1067-1069.
43. Gigi E, Georgiou T, Sarantopoulos A, Mouggiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia.* 2013;17(1):91-93.
44. Mitroulis I, Hatzara C, Kandili A, Hadziyannis E, Vassilopoulos D. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis.* 2012;00:1-3.
45. Pырpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(3):403-404.

46. Sudre A, Figueredo IT, Lukas C, Combe B, Morel J. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: Effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Jt Bone Spine*. 2012;79(1):99-100.
47. Sagnelli E, Pisaturo M, Sagnelli C, Coppola N. Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares. *Clin Dev Immunol*. 2012.
48. Lin KM, Lin JC, Tseng WY, Cheng TT. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46(1):65-67.
49. Björnsson ES. Hepatotoxicity by drugs: The most common implicated agents. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):224.
50. Fanouriakis A, Vassilopoulos D, Repa A, Boumpas DT SP. Hepatitis B reactivation following treatment with abatacept in a patient with past hepatitis B virus infection. *Rheumatol*. 2014;53(1):195-196.
51. Talotta R, Atzeni F, Sarzi Puttini P. Reactivation of occult hepatitis B virus infection under treatment with abatacept: A case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):16-18.
52. Padovan M, Filippini M, Tincani A, et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):738-743.
53. Mahajan TD, Hooker R, Maher L, Brown G, Reimold A. Abatacept Therapy for Rheumatoid Arthritis in the Setting of Hepatitis C Infection. *JCR J Clin Rheumatol*. 2010;16(7):332-334.
54. Raghavendran RR, Peart F, Grindulis KA. Subcutaneous calcification following injection of triamcinolone hexacetonide for plantar fasciitis. *Rheumatology*. 2008;47(12):1838.
55. Chmielinska M, Olesinska M, Felis-Giemza A. Interleukin 6 blockage-induced neutropenia in a patient with rheumatoid arthritis and resolved hepatitis B. *Reumatologia*. 2015;53(6):337-340.
56. Lin CT, Huang WN, Hsieh CW, et al. Safety and effectiveness of tocilizumab in treating patients with rheumatoid arthritis - A three-year study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017:in press.
57. Lan T, Chang L, Wu L, Yuan Y. IL-6 Plays a Crucial Role in HBV Infection. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(4):271-276.
58. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(5):470-475.
59. Giannitti C, Benucci M, Caporali R, et al. Efficacy and safety of anti-TNF-alpha therapy combined with cyclosporine a in patients with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):543-546.
60. Dragonas C, Ehrenstein B, Fleck M. Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(8):1520-1521.
61. Nagashima T, Maruyama A, Kamata Y, Minota S. Unchanged serum viral load

- and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):2231-2232.
62. Harmsen CA. Comment on: Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. *Heal Environ Res Des J (Vendome Gr LLC)*. 2012;5(3):145-146.
 63. Floyd J, Kerr Archibald T. UpToDate. Chemotherapy hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease.
 64. Fernandes F, Ansari IUH, Striker R. Cyclosporine inhibits a direct interaction between cyclophilins and hepatitis C NS5A. *PLoS One*. 2010;5(3):1-11.
 65. Gnarra M, De Simone C, Garcovich M, Garcovich S. Low-Dose Cyclosporine A in the Treatment of Severe Atopic Dermatitis Complicated by Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):374-376.
 66. Conway R, Doran MF, O'Shea FD, Crowley B, Cunnane G. The impact of hepatitis screening on diagnosis and treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(12):1823-1827.
 67. Mori S, Fujiyama S. 2015 Advances in Hepatitis B virus Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10274-10289.
 68. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. PRACTICE GUIDELINE AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. 2015:1-23.
 69. Kasapcopur O. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1128-1130.
 70. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-219.
 71. Pockros PJ. Black Box Warning for Possible HBV Reactivation During DAA Therapy for Chronic HCV Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(9):536-540.



a: recomendação da EASL e AASLD

b: recomendação da EASL

c: prolongar terapia até 18 meses se uso de rituximab ou, se hepatite B crónica, até esta ficar controlada

Fig. 1. Abordagem recomendada antes de iniciar terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora

Tabela I. Risco de Reativação da Hepatite B Associada a Terapêutica Imunossupressora¹⁸

Immunosuppressive therapies	
Risk of reactivation in HBsAg-positive patients	
High risk of reactivation	B-cell-depleting agentes including rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, and ibritumomab High-dose corticosteroids Anthracyclines including doxorubicin and epirubicin More potente TNF- α inhibitors including infliximab, adalimumab, certolizumab and golimumab Local therapy for HCC including TACE
Moderate risk of reactivation	Systemic chemotherapy Less potent TNF- α inhibitors including abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab Immunophilin inhibitors including imatinib and nilotinib Proteasome inhibitors such as bortezomib HDIs Moderate-dose corticosteroids
Low risk of reactivation	Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine and methotrexate Short-term low-dose corticosteroids Intra-articular steroid injections (extreme low risk)
Risk of reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc positive patients (a)	
High risk of reactivation	B-cell-depleting agentes including rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab
Moderate risk of reactivation	High-dose corticosteroids Anthracyclines including doxorubicin and epirubicin More potent TNF- α inhibitors including infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab Systemic cancer chemotherapy including HCC Cytocine-based therapies including abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, and vedolizumab Immunophilin inhibitors including cyclosporine Tyrosine-kinase inhibitors including imatinib and nilotinib Proteasome inhibitors such as bortezomib HDIs
Low risk of reactivation	Moderate- and low-dose prednisone Antimetabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate

HCC, hepatocelular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolization.

(a) The risk of HBV reactivation in patients who are HBsAg-negative and anti-HBc positive receiving B-cell-depleting therapies is the highest. For the moderate- and low-risk groups, the evidence for risk of HBV reactivation is considerably controversial.