



INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE B: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EPIDEMIOLOGIA, MECANISMOS DE PERSISTÊNCIA VIRAL E O TRATAMENTO DO QUADRO

 <https://doi.org/10.56238/levv15n41-085>

Data de submissão: 22/09/2024

Data de publicação: 22/10/2024

Silvia Gomes Paranhos

Graduanda em Medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM)
E-mail: silviaparanhos2@gmail.com

Mateus de Sousa Brito

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)
E-mail: mateusousabrt@gmail.com

Mariana Sciampaglia de Carvalho

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: marianasciampaglia10@gmail.com

Anelise Barbosa Cassiano

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: anelisebarbosa01@gmail.com

Ana Beatriz Nascimento Chagas

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: anabeatriznchagas@icloud.com

Jamile de Castro Tavares

Graduanda em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: jamiletavaresc@gmail.com

Roberta de Souza Oliveira

Graduanda Centro Universitário Municipal de Franca - Uni-FACEF
E-mail: robertadesoliveira@outlook.com

Marcos Antonio Granero Ferrari Neto

Graduando em Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: graneromarcos@hotmail.com

Ruan Júnior Lopes Bicalho

Dr.
Orientador
Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília - SP, Clínico Geral e
Gastroenterologista
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br



RESUMO

Objetivo: O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica acerca da infecção crônica pelo vírus da Hepatite B, buscando identificar os principais métodos utilizados no tratamento dessa patologia. **Metodologia:** É uma revisão sistemática focada em entender os principais aspectos que permeiam a infecção crônica pelo vírus da Hepatite B. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são os principais aspectos que permeiam a infecção crônica pelo vírus da Hepatite B, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando cinco descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 408 artigos. Sendo selecionado 24 artigos para análise e utilizados 15 artigos para compor a coletânea. **Resultados:** A erradicação da hepatite B depende da combinação de esforços preventivos e terapêuticos. A persistência do cccDNA no fígado, mesmo após a supressão viral, dificulta a cura funcional completa. Antivirais como entecavir e tenofovir são eficazes na redução da carga viral, mas não conseguem erradicar o vírus na maioria dos pacientes, exigindo tratamentos prolongados. Além disso, a variabilidade nas respostas ao tratamento, influenciada por fatores como genótipo viral e estágio da doença, ressalta a necessidade de abordagens personalizadas para melhoria do manejo clínico. Em resumo, apesar dos avanços, ainda há desafios importantes a serem enfrentados na busca pela cura da hepatite B crônica. **Conclusão:** A revisão sistemática destacou os principais aspectos da hepatite B crônica (CHB), enfatizando seus desafios e avanços no manejo clínico. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) continua a ser um grave problema de saúde pública, com complicações como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Estratégias de prevenção, como vacinação universal e imunoprofilaxia, são eficazes na redução da transmissão vertical, especialmente em recém-nascidos, mas a adesão global ainda precisa melhorar, especialmente em áreas de alta prevalência.

Palavras-chave: Hepatite B Crônica. Tratamento. Diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pela hepatite B é causada pelo vírus da hepatite B (VHB), um vírus do ácido desoxirribonucleico (DNA) pertencente à família Hepadnaviridae e ao gênero Orthohepadnavirus. É transmitida via exposição a sangue ou fluidos corporais infectados, mais comumente pelo uso de drogas intravenosas, contato sexual ou transmissão vertical de mãe para filho. A carga do VHB está diminuindo no mundo desenvolvido devido à vacinação, mas a prevalência do VHB ainda é bastante alta em áreas endêmicas, principalmente devido à transmissão vertical entre mãe e filho e exposições no início da vida. A idade da infecção pelo VHB é o principal fator que determina o curso da doença; a esmagadora maioria dos pacientes infectados perinatalmente desenvolve hepatite B crônica, enquanto a maioria dos adultos infectados elimina o vírus prontamente (BELOPOLSKAYA et al., 2021).

Em 2006, estimou-se que 2 bilhões de pessoas tinham sido infectadas com HBV e que 360 milhões de pessoas viviam com hepatite B crônica em todo o mundo. Há variação geográfica na prevalência da hepatite B. Regiões endêmicas como o Sudeste Asiático, África Subsaariana e partes da América do Sul têm taxas de prevalência maiores que 8%, em comparação com 2% em áreas não endêmicas, incluindo a maioria da América do Norte. As rotas de transmissão diferem entre áreas endêmicas e não endêmicas e determinam o curso da infecção pelo VHB. Em áreas endêmicas, a transmissão vertical entre mãe e filho e a transmissão horizontal entre crianças pequenas são as rotas mais comuns de infecção pelo VHB, mas em áreas não endêmicas, o uso de drogas intravenosas e a transmissão sexual em adultos são os modos predominantes de infecção. Em 2016, uma estimativa atualizada indicou que o total global do vírus da hepatite B (VHB) a prevalência da infecção aumentou para 3,9% (intervalo de confiança de 95%, 3,4 a 4,6%), correspondendo a 292 milhões de pessoas em todo o mundo, sugerindo que a presença do VHB não era diminuindo. Além disso, apenas aproximadamente 29 milhões (10%) foram diagnosticados com Infecção pelo VHB (ODENWALD; PAUL, 2022) (NGUYEN et al., 2020).

A exposição ao VHB nos primeiros seis meses de vida confere um risco de quase 90% de desenvolver uma infecção crônica devido à tolerância imunológica, que diminui para aproximadamente 50% de risco se exposto antes dos 6 anos de idade. Adultos com infecção aguda e sistemas imunológicos intactos, no entanto, eliminam espontaneamente a infecção pelo VHB em notáveis 95% dos casos. Tomados em conjunto, esses dados indicam que a maioria dos casos crônicos de VHB no mundo está em áreas endêmicas. Em consonância com isso, estudos recentes demonstraram que mais de 90% dos casos de VHB crônico nos Estados Unidos ocorrem em imigrantes de áreas endêmicas (ODENWALD; PAUL, 2022). Os medicamentos antivirais podem interromper a replicação viral e os danos hepáticos subsequentes. Embora nenhum tratamento disponível possa eliminar a infecção pelo VHB, existem agentes experimentais interessantes que podem fornecer benefícios

terapêuticos no futuro. Além disso, há um amplo esforço global de saúde para eliminar o VHB por meio de uma combinação de programas agressivos de vacinação, diagnóstico e tratamento (ODENWALD; PAUL, 2022).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre a infecção crônica pelo vírus da hepatite B. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas desse quadro.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca da infecção crônica pelo vírus da hepatite B, bem como demonstrar os principais métodos farmacológicos utilizados no tratamento do quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais aspectos que permeiam a infecção crônica pelo vírus da Hepatite B, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 5 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Chronic Viral Hepatitis, Quality of Life, Treatment Adherence, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions e Pharmacological Treatment. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Chronic Viral Hepatitis AND Quality of Life, Chronic Viral Hepatitis AND Treatment Adherence, Chronic Viral Hepatitis AND Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions e Chronic Viral Hepatitis AND Pharmacological Treatment. Desta busca foram encontrados 408 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 408 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 15 estudos para compor a coletânea.

3 RESULTADOS

Tabela 1 – Criado Pelo Autor.

Autores Citados	Principais Contribuições para a Revisão Sistemática
BELOPOLSKAYA et al., 2021	Destacaram que a infecção crônica por hepatite B (CHB) é um problema de saúde pública global significativo, descrevendo as quatro fases distintas da CHB: imunotolerante, imunoativa, portador inativo e reativação. Explicaram a persistência do cccDNA nos hepatócitos e os desafios no tratamento antiviral.
ODENWALD; PAUL, 2022	Focaram na complexidade da infecção pelo VHB e na importância do sistema imunológico no processo inicial e crônico da infecção. Discutiram a necessidade de avaliação inicial da infecção pelo VHB com base em histórico médico, exame físico e marcadores de hepatite.
ZHENG; WANG; FENG, 2022	Abordaram o papel crucial do fígado como órgão imunológico, destacando a importância das células NK e NKT na defesa contra o VHB. Ressaltaram a necessidade de uma resposta imunológica eficiente para a eliminação do vírus.
DÉNY; ZOULIM, 2010	Descreveram a importância da avaliação inicial da infecção pelo VHB através de diferentes marcadores de hepatite e exames de sangue do fígado, como AST e ALT, além de métodos invasivos e não invasivos para a detecção de cirrose.
RIVEIRO-BARCIELA; PERICÀS; BUTI, 2022	Explicaram o papel do HBsAg na infecção pelo VHB e sua produção a partir do cccDNA e do DNA integrado. Discutiram a importância dos níveis de HBsAg como indicativo da atividade do VHB e da resposta imunológica do hospedeiro, bem como os desafios na quantificação precisa do cccDNA.
NGUYEN et al., 2020	Detalharam a progressão e tratamento da CHB, abordando a importância da soroconversão precoce anti-HBe e os riscos associados à doença anti-HBe-positiva. Discutiram as estratégias de vacinação e terapia antiviral para prevenir a transmissão e melhorar a saúde hepática dos pacientes.
KRAMVIS et al., 2022	Destacaram a importância da medição intra-hepática de cccDNA e RNA virais para a classificação da doença, bem como a necessidade de biomarcadores alternativos que possam refletir com precisão o pool de cccDNA intra-hepático e a atividade transcricional.
COLOMBATTO et al., 2022	Discutiram a eficácia dos tratamentos com interferons peguillados e análogos de nucleosídeos e nucleotídeos na supressão do DNA do VHB e na melhora da fibrose hepática. Destacaram os desafios de tolerabilidade e os efeitos adversos dos tratamentos com IFN.
TANG et al., 2022	Abordaram a eficácia do entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamida fumarato (TAF) no tratamento da CHB, detalhando os resultados dos ensaios clínicos e a importância da normalização da ALT e da supressão do DNA do VHB.
LOGGI et al., 2022	Enfatizaram a necessidade de tratamento antiviral a longo prazo com análogos de nucleosídeos e nucleotídeos para prevenir a progressão da CHB para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), além de destacar a importância da normalização das transaminases e da resposta virológica.
BROQUETAS; CARRIÓN, 2023	Focaram na eficácia dos tratamentos a longo prazo com ETV e TDF na supressão do DNA do VHB, normalização das transaminases e regressão da fibrose hepática. Discutiram a importância de terapias contínuas para prevenir a descompensação hepática e melhorar a sobrevida dos pacientes.
HALL et al., 2020	Descreveram a eficácia dos tratamentos com PegIFN em pacientes HBeAg-positivos e negativos, detalhando as taxas de resposta virológica e bioquímica, e os desafios de eventos adversos e efeitos colaterais associados à terapia com PegIFN.
LIGAT et al., 2021	Ressaltaram a persistência do cccDNA nos hepatócitos como um desafio significativo no tratamento da CHB, destacando a necessidade de novas

	estratégias terapêuticas para atingir a cura funcional, definida pela soroclearância do HBsAg.
HBV, 2018	Recomendou a triagem de todos os adultos para HB com o painel de marcadores sorológicos triplo, envolvendo HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total, como parte das diretrizes para uma avaliação inicial abrangente da infecção pelo VHB.
LEE; LEE; AHN, 2020	Analisaram os níveis de HBsAg e a atividade transcricional do cccDNA, destacando a importância da depuração imunológica do hospedeiro e a seleção de pacientes para descontinuação precoce de pegIFN com base nos níveis de HBsAg.

4 DISCUSSÃO

A infecção pelo VHB pode levar à hepatite aguda ou crônica. A infecção crônica por hepatite B (CHB) é definida como detecção sérica de HBsAg por pelo menos seis meses. A hepatite B crônica (CHB) é um problema de saúde pública significativo em todo o mundo. De acordo com a estimativa atual da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015, cerca de 257 milhões de pessoas no mundo viviam com CHB. A distribuição geográfica da CHB é altamente heterogênea. Existem regiões com níveis altos (mais de 8%), médios (2%-8%) e baixos (menos de 2%) de prevalência de hepatite B (HB). O curso da CHB varia de portador assintomático do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) a variantes ativas graves com progressão de fibrose, formação de cirrose hepática e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) (BELOPOLSKAYA et al., 2021).

O vírus causador da hepatite B é um pequeno vírus de DNA com 10 genótipos conhecidos. O vírus da hepatite B envelopado é reconhecido via HBsAg e entra na célula via endocitose mediada por receptor. Ao entrar na célula, o HBV não é revestido e passa por reparo do DNA fita simples para se integrar ao genoma do hospedeiro ou formar DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), ambos servindo como moldes para transcrição e tradução. O cccDNA persiste nos hepatócitos mesmo após outros sinais de atividade decrescente do vírus, incluindo perda de BsAg, e é a principal causa da persistência do HBV apesar do tratamento antiviral. O genoma de 3,2 kb tem quatro quadros de leitura abertos que codificam para primeiro, para gene Core (importante para o empacotamento viral e produção de e-antígeno (eAg); segundo gene de superfície (codifica proteínas de superfície); terceiro gene X (que mantém a expressão de cccDNA); e quarto gene polimerase (codifica múltiplas proteínas importantes para a replicação do DNA, incluindo uma transcriptase reversa e polimerase). Uma vez transcritas do cccDNA, as moléculas de RNA imaturas são empacotadas em nucleocapsídeos que podem ser reciclados para o núcleo ou posteriormente empacotados e trafegados para locais de brotamento de uma maneira dependente de HBsAg (ODENWALD; PAUL, 2022).

A hepatite B crônica tem quatro fases distintas: a fase imunotolerante, a fase imunoativa, a fase de portador inativo e a reativação. Na fase imunotolerante, há altas cargas virais de HBV sem evidências laboratoriais de inflamação hepática. A fase imunoativa é evidenciada por cargas virais mais baixas com transaminases elevadas. Se não forem tratados, os pacientes na fase imunoativa têm

uma chance muito alta (aproximadamente 20%) de progredir para doença hepática crônica com cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) em aproximadamente 25%-30% dos pacientes com a presença de replicação viral ativa e doença hepática necroinflamatória sendo preditores de progressão da doença. Na ausência de terapia antiviral, os pacientes com cirrose HBsAg-positiva têm uma sobrevida de 5 anos de 84% quando compensados, mas uma taxa de sobrevida sombria de 14% em 5 anos após o evento de descompensação inicial. Embora os antivirais atuais possam ajudar a melhorar a histologia do fígado, diminuir a descompensação hepática e melhorar a sobrevida a longo prazo, atingir uma cura funcional (ou seja, perda de HBsAg) é um evento incomum com fatores preditivos desconhecido. No estado de portador inativo, os pacientes apresentam normalização das transaminases, níveis indetectáveis do vírus HBV e, em alguns pacientes, melhora da fibrose. No entanto, esses pacientes podem reativar devido à perda do controle imunológico, seja espontaneamente ou induzida por terapias imunossupressoras. Apesar dos tratamentos disponíveis, a carga do HBV crônico ainda é muito alta e estima-se que seja responsável por 700.000 mortes a cada ano por cirrose descompensada (ODENWALD; PAUL, 2022).

Como um órgão imunológico crucial do corpo humano, o fígado é rico em células assassinas naturais (células NK), células T assassinas naturais (células NKT), bem como macrófagos (por exemplo, células de Kupffer), das quais as células NK e as células NKT constituem metade em termos de números de linfócitos no fígado. Como a primeira linha de defesa contra o VHB, o sistema imunológico natural é muito importante no processo inicial e crônico da infecção pelo VHB. No processo de eliminação precoce do vírus e resposta imune específica, o sistema imunológico a resposta é muito importante, cuja deficiência é uma razão importante para a infecção persistente pelo VHB (ZHENG; WANG; FENG, 2022).

A avaliação inicial da infecção pelo VHB começa com o histórico do paciente, exame físico, avaliação da atividade da doença hepática e interpretação de diferentes marcadores de hepatite e/ou suas combinações, como HBsAg, antígeno do núcleo HB (HBcAg), HBeAg, anticorpo de superfície HB (anti-HBs/HBsAb), anticorpo do núcleo HB (anti-HBc), IgM anti-HBc, anticorpo HB e (anti-HBe) e foco na detecção de antígenos e anticorpos. A Hepatitis B Foundation (HBF) recomenda a triagem de todos os adultos para HB com o painel de marcadores sorológicos triplo que envolve HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total (HBF 2018b). Para classificar as fases da infecção em pacientes infectados pelo VHB, os seguintes devem ser realizados: i) os ensaios para HBsAg, HBeAg/anti-HBe, DNA do VHB; ii) exames de sangue do fígado, incluindo aspartato aminotransferase (AST), alanina transaminase (ALT) e iii) elastografia transitória (Fibroscan) como um teste não invasivo ou biópsia hepática por agulha como um método invasivo para a presença de cirrose (DÉNY; ZOULIM, 2010).

O HBsAg é a proteína do envelope glicosilada do vírion maduro do VHB, composta por três proteínas do HBsAg. Além dos vírions, o soro de pacientes virêmicos inclui dois tipos de partículas

não infecciosas, que são 1000 vezes mais numerosas do que os vírions e acredita-se que sirvam como chamarizes para a imunidade humoral. Essas partículas subvirais são derivadas tanto do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) quanto do DNA integrado, especialmente em pacientes HBeAg-negativos. Portanto, o HBsAg também é produzido a partir do DNA do VHB integrado ao genoma do hospedeiro (RIVEIRO-BARCIELA; PERICÁS; BUTI, 2022).

Em crianças e adultos jovens, a fase de alta replicação e baixa inflamação é caracterizada por concentrações séricas detectáveis de HBsAg e HBeAg e altos níveis séricos de HBV. Concentrações de DNA, mas apenas níveis séricos de ALT levemente aumentados, e a histologia do fígado é frequentemente relativamente benigna (ou seja, inflamação ou fibrose mínima ou nenhuma). No entanto, nesta fase, a doença está em andamento, com expansão de hepatócitos e integração do HBV que pode, em última análise, progredir para doença ativa. A progressão para cirrose em pacientes HBeAg-positivos ocorre a uma taxa de 2 a 5,5% ao ano, tornando-se 8 a 20% em 5 anos. A fase de alta replicação pode ser seguida por infecção ativa por HBV com desenvolvimento de necroinflamação (também conhecida como hepatite HBeAg ou fase imunoativa) ou por soroconversão e remissão de HBeAg em uma proporção de pacientes (infecção HBeAg-negativa ou estado de portador inativo). Portadores inativos exibem caracteristicamente níveis normais de aminotransferase, e o nível de DNA do HBV é geralmente encontrado em menos de 2.000 UI/ml. Uma pequena proporção de pacientes experimenta regressão da doença a uma taxa de 0,5 a 2% ao ano. A soroconversão precoce anti-HBe antes do início de fibrose hepática acentuada pode sinalizar remissão e pode indicar um bom prognóstico, dependendo do grau de dano hepático (NGUYEN et al., 2020).

Por outro lado, a doença anti-HBe-positiva HBeAg-negativa (também chamada de hepatite HBeAg-negativa ou fase de reativação) é um estágio progressivo da doença crônica. Embora o HBeAg não seja aparente nesses pacientes devido ao HBV pré-core mutante, o HBcAg é detectado nas células do fígado e a evidência de doença ativa ainda está presente. Pacientes com CHB anti-HBe-positivo geralmente são mais velhos, têm mais alterações inflamatórias contínuas e apresentam variações no curso da doença hepática, com níveis inconsistentes de aminotransferase sérica e diferentes concentrações de DNA do HBV. Pacientes anti-HBe-positivos apresentam uma progressão mais rápida para cirrose a uma taxa anual de 8 a 20%, e os níveis de HBsAg e DNA do HBV nesses pacientes tendem a ser menores do que aqueles em pacientes que são HBeAg positivos (NGUYEN et al., 2020).

Pacientes com cirrose apresentam insuficiência hepática a uma taxa de 16% ao longo de 5 anos. Em 366 pacientes HBsAg-positivos com cirrose compensada, a probabilidade cumulativa de sobrevivência foi de 84% e 68% em 5 e 10 anos, respectivamente (117–120). Foi determinado que os fatores de risco para uma alta taxa de progressão e menor sobrevivência foram idade, sexo masculino, altos níveis de enzimas hepáticas, altos níveis de DNA do VHB, altos níveis de HBsAg, infecção com uma cepa do genótipo C, bem como expressão do promotor do núcleo basal (NGUYEN et al., 2020).

A medição intra-hepática de cccDNA e RNAs virais pode melhorar a classificação da doença, mas envolve o uso de amostras de biópsia hepática, que são invasivas, não são cuidados rotineiros de CHB e não estão disponíveis em cenários com recursos limitados. Além disso, apenas uma pequena seção do fígado é amostrada por biópsias hepáticas. Embora reações em cadeia da polimerase quantitativas específicas (PCRs) para cccDNA tenham sido desenvolvidas a coexistência de intermediários de DNA replicativo do VHB em células infectadas 16, incluindo moléculas de DNA do VHB circulares relaxadas e integradas, interfere na quantificação precisa do cccDNA. A esse respeito, um projeto colaborativo global iniciado pelo ICE-HBV visa otimizar e harmonizar os protocolos de detecção e quantificação do CCCDNA em tecido hepático e cultura de células. Consequentemente, há uma necessidade urgente de biomarcadores alternativos que não apenas reflitam com precisão o pool de CccDNA intra-hepático e a atividade transcricional, mas também caracterizem melhor os diferentes estágios da doença CHB e o risco de complicações, detectem a integração do HBV, melhorem a determinação do risco de carcinoma hepatocelular (HCC) e monitorem o estado imunológico e a resposta à terapia (KRAMVIS et al., 2022).

Em 2011, a Organização Mundial da Saúde aprovou uma resolução reconhecendo a hepatite viral como uma preocupação global de saúde. Em outubro de 2015, esse órgão divulgou seu primeiro relatório oficial estratégia para o controle da hepatite viral, que visa reduzir significativamente a morbidade e mortalidade consideráveis encontradas em indivíduos com hepatite B crônica e infecções crônicas pelo vírus da hepatite C (CHC) até o ano de 2030. Agências governamentais (194 países) subscreveram esta estratégia, que inclui metas ambiciosas de uma redução de 90% na incidência de hepatite viral, uma adesão ao tratamento de 80% por parte dos elegíveis pacientes e uma redução de 65% na mortalidade (NGUYEN et al., 2020).

A eliminação global do VHB pode se tornar uma realidade graças ao uso de uma vacina eficaz e de baixo custo, que está disponível há quase 30 anos. A vacina contra hepatite B demonstrou prevenir o carcinoma hepatocelular (CHC). Atualmente, a maioria dos países implementou programas universais de vacinação neonatal contra o VHB, que são baratos e podem erradicar a infecção pelo VHB no próximo século. Melhorar as taxas de vacinação no nascimento e fornecer terapia pré-parto para mães altamente virêmicas para prevenir a transmissão de mãe para filho poderia acelerar a erradicação da hepatite B (NGUYEN et al., 2020).

Dados recentes demonstram que a imunoprofilaxia com imunoglobulina contra hepatite B e a vacina contra hepatite B em recém-nascidos pode reduzir a taxa de transmissão de mãe para filho (MTCT) de 90% para 10%. No entanto, se a mãe tiver um nível de DNA do VHB maior que 200.000 UI/ml, a imunoprofilaxia tem uma taxa de falha de 10 a 30% em bebês nascidos dessas mães. A transmissão pode ser efetivamente eliminada pela administração de terapia antiviral à mãe durante o terceiro trimestre, conforme demonstrado por um estudo controlado e randomizado da China. A análise

mostrou que a taxa de transmissão caiu de 7% no grupo de controle para 0% no grupo de tratamento na 28ª semana pos-parto. Assim, atualmente, as principais sociedades hepáticas nos Estados Unidos e na Europa recomendam que todas as mulheres grávidas com níveis de DNA do VHB maiores que 200.000 UI/ml sejam consideradas para tratamento com tenofovir disoproxil fumarato (TDF) começando perto do final do segundo trimestre e no início do terceiro trimestre (24 a 28 semanas de gravidez). É importante ressaltar que a amamentação e o tratamento com TDF podem continuar no pós parto em mulheres não tratadas HBsAg-positivas (NGUYEN et al., 2020).

A terapia antiviral atual visa prevenir a progressão da CHB para cirrose e, em cirróticos, evitar ou retardar complicações em estágio terminal de doença hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Os tratamentos aprovados atuais para o VHB crônico podem ser amplamente classificados em agentes imunomoduladores (interferon- γ padrão e peguilado, PegIFN- γ) e agentes antivirais (análogos de nucleosídeos e nucleotídeos-NA). Os agentes imunomoduladores são administrados em um curso finito e podem levar à “cura” funcional, ou seja, perda de HBsAg. No entanto, isso é alcançado em uma porcentagem escassa de pacientes, não excedendo 10%, independentemente do status do HBeAg. Além disso, essa escolha de tratamento é limitada pela baixa tolerabilidade e altos riscos de eventos adversos, com uma aceitação relativamente baixa do IFN por médicos e pacientes como consequência. Os análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (NA) inibem a síntese de DNA do VHB por meio de uma interação competitiva com os substratos naturais da polimerase do VHB, alcançando a supressão do DNA do VHB na grande maioria dos pacientes em conformidade. No entanto, o mecanismo de ação do NA não evita a formação a replicação se recupera após a terapia antiviral ser descontinuada na maioria dos pacientes, exigindo terapia de longo prazo indefinida ou mesmo para toda a vida. Nesse cenário, a chance de descontinuar o tratamento com NA em pacientes cuidadosamente selecionados representa um ponto crucial (LOGGI et al., 2022) (COLOMBATTO et al., 2022).

Atualmente, há nove medicamentos aprovados para o tratamento de CHB, incluindo duas formulações de interferon (IFN) — IFN convencional e peguilado (PegIFN) — e sete análogos de nucleos(t)ídeos (NAs): lamivudina (LAM), telbivudina, adefovir (ADV), entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida fumarato (TAF) e besifovir dipivoxil (apenas na Coreia) (LEE; LEE; AHN, 2020). Foi demonstrado que os NAs reduzem a progressão para cirrose, insuficiência hepática e HCC (CORNBURG et al., 2020).

O IFN- γ foi a primeira opção de tratamento para CHB e mostrou atividade antiviral em pacientes com CHB positivo e negativo para HBeAg: o DNA do VHB sérico tornou-se indetectável (<1–10 pg/mL) em 37–56% dos pacientes com CHB positivo para HBeAg com perda de 33% de HBeAg, cerca de 70% de normalização da ALT no final do curso de terapia de 4–6 meses, mais de 80% das soroconversões de HBeAg para anti-HBe mantidas por 4–9 anos após a descontinuação do tratamento e até 65% de perda de HBsAg em respondedores sustentados. Os mesmos esquemas de

tratamento (5–10 MU em dias alternados por 16–24 semanas) quando usados em CHB HBeAg negativo/anti-HBe positivo foram associados a altas taxas de recidiva (70–90%) apesar da boa (70%) resposta ao tratamento. Assim, cursos de tratamento mais longos (12–24 meses) foram tentados em CHB HBeAg negativo/anti-HBe positivo com maior taxa de resposta sustentada (22–30% vs. 10–15%) e perda de HBsAg de 32–67% em respondedores sustentados dentro de 4–7 anos após o tratamento (COLOMBATTO et al., 2022).

Nos últimos 15 anos, o IFN- γ padrão foi substituído por formulações peguiladas cujo fármaco ativo conjugado com moléculas de polietilenoglicol (Peg) tem uma meia-vida prolongada e pode ser administrado uma vez por semana. Havia duas formulações de interferon peguilado (Peg-IFN) disponíveis: Peg-IFN alfa-2b ligado a uma molécula Peg linear de 12 kD e Peg-IFN alfa-2a ligado a uma molécula Peg ramificada maior de 40 kD. Em pacientes HBeAg positivos em 6–12 meses pós-tratamento, a soroconversão de HBeAg para anti-HBe foi alcançada em 29–32% dos HBeAg positivos. O PegIFN é administrado por injeção subcutânea e eventos adversos são comuns, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe, citopenias, problemas neuropsiquiátricos e disfunção da tireoide. A terapia com PegIFN é usada apenas em uma minoria selecionada de pacientes devido à eficácia limitada de longo prazo e preocupações sobre tolerabilidade. Em pacientes HBeAg negativos com CHB, a normalização da ALT e HBV-DNA <2000 UI/mL em 6 meses de acompanhamento foram observados em 38% dos casos; no geral, a resposta foi mantida em 25% dos pacientes até 5 anos com uma taxa de depuração de HBsAg de 12%. Portanto, o tratamento com IFN- γ pode de fato induzir uma cura funcional, mesmo em um número limitado de casos: vale a pena notar que a taxa geral de perda de HBsAg em pacientes tratados é muito maior do que a alcançada espontaneamente na infecção HBeAg negativa (COLOMBATTO et al., 2022) (HALL et al., 2020).

O NA pode ser classificado como de baixa (LAM, ADV e LdT) ou alta (ETV, TDF e TAF) barreira de resistência. As diretrizes internacionais atuais recomendam o uso de NA com alta barreira de resistência para prevenir a progressão da doença hepática, descompensação da cirrose, necessidade de transplante de fígado, desenvolvimento de CHC e para melhorar a sobrevivência. O entecavir (ETV) e o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) são agentes antivirais potentes e seguros, têm uma alta barreira à resistência. A supressão do HBV-DNA para níveis indetectáveis (resposta virológica) é normalmente associada a uma normalização das transaminases (resposta bioquímica) e uma melhora na sobrevivência. (BROQUETAS; CARRIÓN, 2023) (HALL et al., 2020).

O ETV é um análogo da ciclopentanoilguanossina, que tem forte atividade anti-HBV e reduz rapidamente a carga viral de pacientes com CHB. Em dois ensaios clínicos de fase III, para pacientes negativos para antígeno da hepatite E (HBeAg) e positivos para HBeAg com 48 semanas de tratamento com ETV, 90% e 67% apresentaram DNA do HBV sérico indetectável, 78% e 68% atingiram normalização da ALT, enquanto 0% e 2% atingiram perda do HBsAg, respectivamente. Para pacientes

positivos para HBeAg com tratamento com ETV de 5 anos, 94% atingiram DNA do HBV <300 cópias/mL, 80% atingiram normalização da ALT, enquanto 5% atingiram perda do HBsAg. O TDF é uma adenina NA acíclica que inibe a polimerase do VHB de forma eficiente. Em dois ensaios clínicos de fase III, pacientes HBeAg-negativos e HBeAg-positivos com 8 anos de terapia com TDF, 99% e 98% tiveram DNA do VHB indetectável, 88% e 84% atingiram normalização da ALT, enquanto 1,1% e 13% atingiram perda de HBsAg, respectivamente. O TAF, um pró-fármaco do tenofovir, fornece metabólitos ativos aos hepatócitos de forma mais eficaz do que o TDF. Em dois ensaios clínicos de fase III, para pacientes HBeAg-negativos e HBeAg-positivos com terapia de 3 anos com TAF, 87% e 74% atingiram níveis de DNA do VHB menores que 29 UI/mL, 71% e 64% atingiram a normalização da ALT, enquanto 0,4% e 1,4% atingiram a perda de HBsAg, respectivamente (TANG et al., 2022).

Na presença de cirrose, todos os pacientes com HBV-DNA detectável devem ser tratados. As indicações para o tratamento de pacientes com CHB HBeAg-positivos e HBeAg-negativos são geralmente baseadas na combinação de três critérios principais: gravidade da doença hepática, unidades de HBV-DNA e níveis de ALT. Em pacientes com CHB HBeAg-positivo, a terapia de NA de longo prazo pode induzir perda de HBeAg e soroconversão, levando a uma fase replicativa baixa com controle imunológico parcial. Nesses pacientes, o tratamento antiviral com ETV demonstrou uma probabilidade cumulativa de 5 anos com uma resposta virológica de 99%, perda de HBeAg de 53%, mas perda de HBsAg de apenas 1,4%. Da mesma forma, o TDF por 10 anos demonstrou uma perda de HBeAg de 52%, mas apenas 4,9% de perda de HBsAg (BROQUETAS; CARRIÓN, 2023).

O tratamento a longo prazo com NA demonstrou uma regressão significativa da fibrose hepática e até mesmo da cirrose. Um estudo com biópsias hepáticas pareadas, após um tempo médio de 6 anos, em 57 pacientes recebendo ETV mostrou melhora histológica (diminuição \dot{y} 2 pontos no escore necroinflamatório de Knodell) em 96% dos pacientes, e melhora da fibrose (diminuição \dot{y} 1 ponto no escore de fibrose de Ishak) em 88% deles. Em um estudo com TDF, incluindo 348 pacientes com biópsias hepáticas pareadas (no início e na semana 240), 87% mostraram melhora histológica e 51% regressão da fibrose (diminuição \dot{y} 1 ponto no escore de fibrose de Ishak). Entre os 96 pacientes com cirrose no início, 74% atingiram algum grau de regressão da fibrose (BROQUETAS; CARRIÓN, 2023). Uma resposta virológica durante a terapia com NA é definida como DNA do VHB indetectável com base em ensaios com um limite inferior de detecção de 10–20 UI/ mL no sangue. Com o tratamento baseado em IFN, uma resposta virológica é definida como um nível sérico de DNA do VHB de menos de 2000 UI/mL quando avaliado 6 meses após o início do tratamento e no final da terapia. Uma resposta bioquímica é definida como normalização da alanina aminotransferase sérica. Uma normalização da alanina aminotransferase com uma redução da carga viral do VHB é uma meta importante a ser alcançada (LEE; LEE; AHN, 2020).

Os níveis de HBsAg diminuem muito lentamente em pacientes com supressão viral em NAs, particularmente pacientes HBeAg-negativos, pois os genomas HBV integrados mantêm a transcrição de HBsAg. Uma minoria de indivíduos HBeAg-positivos mostra declínios drásticos em HBsAg (>1 log na semana 24 da terapia com NA), o que está associado a uma maior depuração de HBsAg. A perda de HBsAg é incomum, particularmente na população HBeAg-negativa. Em pacientes tratados com pegIFN, o nível de HBsAg na semana 12 ou semana 24 permite a seleção de pacientes para descontinuação precoce de pegIFN devido à alta probabilidade de não resposta. O HBsAg mede as atividades do HBV-DNA integrado e do cccDNA, e o baixo HBsAg em pacientes recebendo NAs indica depuração imunológica do hospedeiro (RIVEIRO-BARCIELA; PERICÀS; BUTI, 2022).

A CHB é caracterizada pela persistência da forma de DNA circular covalentemente fechado episossomal (cccDNA) do genoma do VHB que persiste como um minicromossomo estável nos núcleos dos hepatócitos infectados. Após a retirada da terapia ou perda do controle imunológico, algumas cópias de cccDNA por hepatócitos podem reativar a replicação viral completa. Portanto, o cccDNA teria que ser eliminado das células hepáticas infectadas para atingir a cura do VHB. Essa cura esterilizante, ou seja, a erradicação viral completa do hospedeiro, é o objetivo final, mas atualmente dificilmente atingível. Um objetivo mais viável é a "cura funcional", com a soroclearância do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) como um parâmetro definidor. Para qualquer tipo de cura do CHB, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas continua sendo uma necessidade médica não atendida (LIGAT et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A revisão sistemática abordou os principais aspectos da hepatite B crônica (CHB), ressaltando sua complexidade e desafios no manejo clínico. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B continua a ser um grave problema de saúde pública mundial, com consequências graves, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. As estratégias preventivas, como a vacinação universal e a imunoprofilaxia, são mostradas eficazes na redução da transmissão vertical do VHB, especialmente em recém-nascidos, mas a adesão global a essas medidas ainda necessita de melhorias, particularmente em áreas de alta prevalência. A erradicação da hepatite B, embora possível a longo prazo, depende de esforços coordenados entre estratégias de prevenção e avanços terapêuticos que levem à cura funcional, o que atualmente está melhorando em uma pequena fração

A persistência do cccDNA no fígado, mesmo após a supressão viral, dificulta a cura funcional completa, limitando os avanços terapêuticos, embora antivirais como entecavir e tenofovir tenham demonstrado eficácia na redução da progressão da doença. Os tratamentos disponíveis, embora eficazes em muitos casos para controlar a replicação viral e retardar complicações, ainda são incapazes de erradicar completamente o vírus em grande parte dos pacientes, solicitando tratamentos



prolongados e, em alguns casos, indefinidos. Além disso, a variabilidade nas respostas ao tratamento, influenciada por fatores como genótipo viral e estágio da doença, reforça a necessidade de abordagens personalizadas.



REFERÊNCIAS

- BELOPOLSKAYA, Maria et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 23, p. 3279, 2021.
- BROQUETAS, Teresa; CARRIÓN, José A. Past, present, and future of long-term treatment for hepatitis B virus. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 25, p. 3964, 2023.
- COLOMBATTO, Piero et al. Management and treatment of patients with chronic hepatitis B: towards personalized medicine. *Viruses*, v. 14, n. 4, p. 701, 2022.
- CORNBERG, Markus et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B—report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology*, v. 71, n. 3, p. 1070-1092, 2020.
- DÉNY, P.; ZOULIM, F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathologie Biologie*, v. 58, n. 4, p. 245-253, 2010.
- HALL, Samuel et al. The yin and the yang of treatment for chronic hepatitis b—when to start, when to stop nucleos (t) ide analogue therapy. *Viruses*, v. 12, n. 9, p. 934, 2020.
- KRAMVIS, Anna et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, n. 11, p. 727-745, 2022.
- LEE, Hye Won; LEE, Jae Seung; AHN, Sang Hoon. Hepatitis B virus cure: targets and future therapies. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 1, p. 213, 2020.
- LIGAT, Gaetan et al. Hepatitis B virus–host interactions and novel targets for viral cure. *Current opinion in virology*, v. 49, p. 41-51, 2021.
- LOGGI, Elisabetta et al. Virological Treatment Monitoring for Chronic Hepatitis B. *Viruses*, v. 14, n. 7, p. 1376, 2022.
- NGUYEN, Mindie H. et al. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical microbiology reviews*, v. 33, n. 2, p. 10.1128/cmr. 00046-19, 2020.
- ODENWALD, Matthew August; PAUL, Sonali. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World journal of gastroenterology*, v. 28, n. 14, p. 1405, 2022.
- RIVEIRO-BARCIELA, Mar; PERICÀS, Juan M.; BUTI, Maria. How to interpret viral markers in the management of chronic hepatitis B infection. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, n. 3, p. 355-361, 2022.
- TANG, Yanhua et al. Advances in new antivirals for chronic hepatitis B. *Chinese Medical Journal*, v. 135, n. 05, p. 571-583, 2022.
- ZHENG, Jia-Rui; WANG, Zi-Long; FENG, Bo. Hepatitis B functional cure and immune response. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 1075916, 2022.