

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES EM TRATAMENTO PARA HEPATITE B CRÔNICA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS HEPÁTICAS¹

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC RESPONSE OF PATIENTS IN TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS B IN A HOSPITAL OF REFERENCE FOR LIVER DISEASES¹

Lizomar de Jesus Maués Pereira MÓIA², Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL³, Adrienne Duarte RIBEIRO⁴, Wesley Farias do AMARAL⁵, Manoel do Carmo Pereira SOARES⁶ e Esther Castello Branco Mello MIRANDA⁷

RESUMO

Objetivo: descrever as respostas bioquímica, sorológica e virológica à terapêutica em pacientes com hepatite B crônica em um hospital de referência para doenças hepáticas. **Método:** estudo transversal, analítico, onde foram coletados dados de 25 pacientes com hepatite B crônica tratados com interferon α -2a 5MU/dia, lamivudina 100mg/dia, entecavir 1mg/dia e adefovir dipivoxil 10mg/dia. Estes pacientes foram atendidos no Ambulatório do Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de agosto de 2000 a dezembro de 2008. Os pacientes foram distribuídos em 2 grupos: HBeAg positivos e HBeAg negativos. Consideraram-se como respostas, a normalização de ALT, negatificação do VHB-DNA por PCR, para os grupos de HBeAg positivos e negativos; e soroconversão HBeAg/anti-HBe, para o grupo HBeAg positivo. **Resultados:** observou-se que no grupo dos pacientes HBeAg positivos, houve soroconversão HBeAg/anti-HBe em 53,3%. Houve normalização de ALT em 68%, onde 44% pertencia ao grupo HBeAg positivo e 24% ao grupo HBeAg negativo. A negatificação do VHB-DNA ocorreu em 68% dos pacientes, sendo 40% do grupo HBeAg positivo e 28% do grupo HBeAg negativo. **Conclusão:** todos os pacientes tratados com entecavir e adefovir, embora numa pequena casuística, apresentaram resposta bioquímica, sorológica e virológica. Aqueles tratados com interferon também apresentaram bons resultados. Porém, os que foram tratados com lamivudina, embora maior parte tenha apresentado resposta bioquímica e virológica favoráveis, tiveram respostas inferiores em relação aos demais esquemas terapêuticos avaliados nesta pesquisa.

DESCRITORES: Hepatite B crônica; Tratamento; Interferon alfa; Análogos núcleos(t)ídeos.

INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) é uma grande causa de morbidade e mortalidade no mundo, sendo uma das principais causas de descompensação hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular^{1,2}. A estimativa é que 400 milhões de indivíduos no mundo estejam infectados, o que corresponde a 5% da população mundial, e até um milhão evolua anualmente para o óbito^{3,4}.

No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (2002)⁵, estima-se que aproximadamente dois milhões de pessoas sejam portadores do vírus da hepatite B (VHB), sendo que a prevalência média é em torno de 8%⁶. No entanto, são

encontrados padrões de baixa endemicidade nas regiões Sul e Sudeste e alta endemicidade na região amazônica, Espírito Santo e Santa Catarina⁷. A bacia amazônica é a região, portanto, de mais alta prevalência desta infecção⁸, onde a proporção de indivíduos com marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (VHB) varia de 10% a 95%⁹.

Muitas drogas têm sido avaliadas no tratamento da infecção crônica pelo VHB nos últimos 10 anos, e a eficácia de cada uma delas em estudos controlados apresenta resultados bastante variáveis¹⁰. Assim, estão atualmente disponíveis para o tratamento da infecção crônica pelo VHB dois interferons e cinco drogas antivirais (análogos

¹Trabalho realizado no Ambulatório do Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará- FSCMPA;

²Prof^ª da disciplina de Clínica Médica I do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará e médica do Grupo do Fígado da FSCMPA;

³Prof^ª da disciplina de Clínica Médica do internato do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará e médica do Grupo do Fígado da FSCMPA;

⁴Discente do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará e bolsista de iniciação científica do PIBIC/CNPq;

⁵Discente do curso de medicina da Universidade do Estado do Pará e aluno voluntário do Programa de Iniciação Científica - PIBIC/CNPq;

⁶Pesquisador da Seção de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas e médico do Grupo do Fígado da FSCMPA;

⁷Prof^ª da disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade do Estado do Pará e médica do Grupo do Fígado da FSCMPA.

nucleosídeos/nucleotídeos): interferon α -2a (convencional), interferon peguilado α -2a, lamivudina, adefovir, telbivudine, entecavir e tenofovir, este último aprovado em 2008, para uso na hepatite B crônica, somente nos países da União Européia. Outros análogos núcleos(t)ídeos com atividade antiviral contra o VHB, como emtricitabine, clevudine, torcitabine, amdoxovir e alamifovir, estão atualmente em estudo¹¹.

Segundo Cheinquer (2008)¹², a escolha do tratamento ideal para pacientes com hepatite B crônica, embora complexa, deve levar em consideração características individuais, incluindo níveis de ALT, carga viral, HBeAg positivo ou negativo, idade do contágio, co-morbidades, histopatologia hepática e genótipo do VHB, quando disponível. Desse modo, o uso de interferon ou análogos núcleos(t)ídeos como terapia de primeira linha, na maioria dos casos, leva em conta estes fatores citados, já que ambos têm sido efetivos e ambos têm vantagens e limitações.

O interferon obtém bons resultados em pacientes com altos níveis de ALT e baixos níveis de VHB-DNA no pré-tratamento. Porém, os frequentes efeitos secundários dificultam o tratamento, limitando o seu tempo de uso. Além disso, tem como desvantagem a administração por via subcutânea¹³.

Já os análogos núcleos(t)ídeos, têm a vantagem de ser administrados por via oral, além de serem extremamente bem tolerados em comparação ao interferon. São potentes inibidores da replicação viral, sendo que sua resposta é similar em pacientes com o vírus selvagem ou com mutantes do pré-core. Entretanto, tem como desvantagem altas taxas de recaída com a retirada da droga, sendo esta frequentemente necessária por tempo prolongado. Além disso, podem levar à resistência à droga quando usada em monoterapia por longos períodos, em geral após três anos de administração, devido a sua baixa barreira genética, característica da lamivudina, principalmente^{11,14,15}.

Assim, os principais objetivos para o tratamento da hepatite B crônica são o de conseguir a supressão da replicação viral de forma sustentada e a remissão da doença hepática, através da normalização dos níveis de ALT, perda do HBeAg, com ou sem surgimento do anti-HBe, bem como níveis indetectáveis do DNA viral (VHB-DNA) e melhora da histologia hepática¹⁶.

OBJETIVO

Descrever a resposta bioquímica, sorológica e virológica à terapêutica em pacientes com hepatite B crônica em um hospital de referência para doenças hepáticas.

MÉTODO

Estudo transversal, analítico, onde foram coletados dados de vinte e cinco pacientes com hepatite B crônica, submetidos a tratamento para tal enfermidade. Estes 25 pacientes foram selecionados de um total de 58 pacientes com hepatite B crônica, inseridos no banco de dados do Programa de Hepatopatia Crônica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), unidade de referência para doenças hepáticas no Estado do Pará.

Estes pacientes foram atendidos no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA e submetidos a tratamento com interferon α -2a 5MU/dia, lamivudina 100mg/dia, entecavir 1mg/dia e adefovir dipivoxil 10mg/dia, no período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

A casuística da pesquisa foi estudada segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto de pesquisa foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), obtendo aprovação e autorização para seu desenvolvimento na instituição (FSCMPA). Este estudo também obteve autorização dos sujeitos que foram pesquisados, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos na pesquisa os pacientes inseridos no banco de dados do Programa de Hepatopatias Crônicas da FSCMPA, de qualquer idade, de ambos os sexos, submetidos a exames sorológicos para o vírus da hepatite B, apresentando persistência de HBsAg por mais de seis meses e com indicação de tratamento para tal enfermidade. Todos os pacientes envolvidos na pesquisa apresentaram níveis elevados de ALT e de VHB-DNA por PCR antes do tratamento ser iniciado.

Foram excluídos os pacientes co-infectados com HIV, VHC e VHD, os que não concordaram em participar da pesquisa ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes cujos dados estavam incompletos, e aqueles que não tinham indicação para tratamento.

Foi necessária a busca de dados dos sujeitos da pesquisa nos prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) da FSCMPA. Estes dados foram registrados em protocolos elaborados pelos pesquisadores, contendo o tipo de medicamento usado pelo paciente, tempo de tratamento e o tipo de resposta obtida – bioquímica, sorológica e virológica.

Os pacientes foram distribuídos entre dois grupos: HBeAg positivos e HBeAg negativos. Para o grupo dos pacientes HBeAg positivo, as principais variáveis de interesse foram a normalização de ALT após o tratamento, bem como, a negatificação da carga viral, perda do HBeAg e surgimento do anti-HBe. Para os pacientes HBeAg negativos, as principais variáveis de interesse foram normalização de ALT e negatificação da carga viral.

Os exames bioquímicos (dosagem de AST - Aspartato aminotransferase; e ALT - Alanino aminotransferase) foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas da FSCMPA, cujo valor de referência adotado para AST é de 4-32 U/ml, e para ALT de 4- 36 U/ml.

Todas as sorologias, bem como os exames de biologia molecular (VHB-DNA quantitativos) foram realizadas pelo Instituto Evandro Chagas

(IEC). A análise da carga viral (VHB-DNA) foi realizada pelo método de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), preconizado pelo sistema Cobas Amplicor HBV Monitor Test. O teste apresenta linearidade de 60 a 38.000 UI/mL (300 a 200.000 cópias/mL). As sorologias foram realizadas através do método imunoenzimático (ELISA).

Considerou-se como resposta bioquímica, a normalização de ALT; como resposta virológica, negatificação do VHB-DNA por PCR e como resposta sorológica, a perda do HBeAg com ou sem aparecimento do anti-HBe, para os pacientes HBeAg positivos.

Os dados foram armazenados, inicialmente, no programa Microsoft Office Excel, versão 2007, e depois transferidos para o software BioEstat, versão 5.0, para posterior análise estatística, com elaboração de tabelas de contingência. As variáveis categóricas se apresentam em frequências absolutas e percentuais. O método estatístico Qui-quadrado foi utilizado para avaliar as associações entre as variáveis categóricas, sendo fixado em 5% ($p < 0,05$) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalado por um asterístico (*) o que for significativo.

RESULTADOS

TABELA I – Tipo de droga utilizada pelos pacientes com hepatite B crônica, tratados no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

DROGA	N	%
Lamivudina*	15	60
Interferon	6	24
Adefovir	2	8
Entecavir	2	8
TOTAL	25	100

FONTE: Protocolo de Pesquisa

* $p < 0,0001$ (Teste do Qui-quadrado)

FSCMPA: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

TABELA II – Níveis de VHB-DNA por PCR, após tratamento, dos pacientes com hepatite B crônica, tratados no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

NÍVEIS DE VHB-DNA POR PCR	N	%
Indetectável*	17	68
60 - 2000 UI/ml	6	24
>2000 - 20000 UI/ml	1	4
>20000 UI/ml	1	4
TOTAL	25	100

FONTE: Protocolo de Pesquisa

* $p < 0,0001$ (Teste do Qui-quadrado)

TABELA III – Níveis de transaminases, após tratamento, dos pacientes com hepatite B crônica, em seguimento clínico no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

NÍVEIS	TRANSAMINASES			
	ALT*	%	AST*	%
Normal*	17	68	15	60
1-2x LSN	6	24	6	24
>2x-5x LSN	2	8	4	16
>5x LSN	0	0	0	0
TOTAL	25	100	25	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

* p < 0,05 (Teste do Qui-quadrado)

AST: Aspartato aminotransferase ALT: Alanino aminotransferase LSN: Limite superior de normalidade

TABELA IV – Soroconversão HBeAg/anti-HBe, após o tratamento, segundo o tipo de droga utilizada, em pacientes HBeAg positivos, tratados no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

Soroconversão HBe-Ag/ anti-HBe	DROGAS									
	IFN*	%	LAM	%	ADV*	%	ETV*	%	Total	%
Sim	1	100	4	36.4	1	100	2	100	8	53.3
Não	0	0	7	63.6	0	0	0	0	7	46.7
Total	1	100	11	100	1	100	2	100	15	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

* p < 0,0001 (Teste do Qui-quadrado)

IFN: Interferon LAM: Lamivudina ADV: Adefovir ETV: Entecavir

TABELA V – Negativação do VHB-DNA por PCR, após o tratamento, segundo o tipo de droga utilizada, em pacientes HBeAg positivos e negativos, tratados no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

Sorologia	Negativação VHB-DNA	Tipo de Droga									
		IFN	%	LAM	%	ADV	%	ETV*	%	Total	%
HbeAg+*	Sim	1	16,7	6	40	1	50	2	100	10	40
	Não	0	0	5	33,4	0	0	0	0	5	20
HBeAg -	Sim	3	50	3	20	1	50	0	0	7	28
	Não	2	33,3	1	6,6	0	0	0	0	3	12
	Total	6	100	15	100	2	100	2	100	25	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

* p < 0,0001 (Teste do Qui-quadrado)

TABELA VI – Normalização de ALT, após o tratamento, segundo o tipo de droga, em pacientes HBeAg positivos e negativos, tratados no Ambulatório do Grupo do Fígado da FSCMPA, período de agosto de 2000 a dezembro de 2008.

Sorologia	Normalização de ALT	Tipo de Droga									
		IFN*	%	LAM	%	ADV	%	ETV	%	Total	%
HbeAg +	Sim	1	16,7	7	46,7	1	50	2	100	11	44
	Não	0	0	4	26,6	0	0	0	0	4	16
HBeAg -	Sim*	4	66,6	1	6,7	1	50	0	0	6	24
	Não	1	16,7	3	20	0	0	0	0	4	16
	Total	6	100	15	100	2	100	2	100	25	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

* p < 0,0001 (Teste do Qui-quadrado)

DISCUSSÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um sério problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular no mundo^{1,2}. Estima-se que existam cerca de 400 milhões de indivíduos infectados pelo VHB em todo o planeta, dos quais cerca de um milhão evolua, anualmente, para o óbito, em função de doenças relacionadas à agressão hepática induzida pelo VHB³.

Assim, este estudo analisou o tipo de droga antiviral utilizada pelos pacientes, sendo, portanto, observado uma maior proporção daqueles que foram submetidos ao tratamento com lamivudina (TABELA I), droga que segundo os principais consensos deve ser evitada como primeira opção para tratamento de longo prazo, em função da alta probabilidade de resistência^{17,18,19}.

No entanto, a lamivudina é o único antiviral desta classe liberado no Brasil pelo Ministério da Saúde para o manejo da hepatite B crônica, conforme portaria nº 860/2002/SAS/MS⁵. Os pacientes que foram submetidos a tratamento com adefovir ou entecavir tiveram seu tratamento custeado pela Secretaria de Saúde do Estado do Pará. Entretanto, os análogos antivirais adefovir e entecavir, somente são liberados pela Secretaria de Saúde do Estado do Pará para tratamento da hepatite B crônica, seja de primeira escolha ou não, mediante solicitação e justificativa. Porém, muitos pacientes precisam esperar até 1 ano para que estes medicamentos sejam liberados.

Contudo, recentemente foi aprovado pelo Ministério da Saúde um novo protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para o manejo da hepatite B crônica, onde está inserido a incorporação dos medicamentos adefovir, entecavir e tenofovir, baseada no uso racional do arsenal terapêutico e na melhor relação de custo-efetividade, de forma a garantir o acesso universal ao tratamento no Sistema Único de Saúde, segundo a portaria Nº 2.561/GM, de 28 de outubro de 2009²⁰.

Em relação aos pacientes HBeAg positivos que negataram o antígeno “e” e que soroconverteram para anti-HBe, pouco mais da metade (53,3%) obteve estas respostas sorológicas, sendo que apenas 4 dos 11 pacientes (36,4%) tratados com lamivudina, apresentaram clareamento do HBeAg e soroconversão para anti-HBe. A maioria destes pacientes foi tratada por três anos ou mais com lamivudina. Todos os pacientes da pesquisa HBeAg positivos, submetidos a tratamento com interferon, adefovir ou entecavir

obtiveram esta resposta sorológica citada (TABELA IV).

Os valores encontrados para a perda do HBeAg e soroconversão para anti-HBe em relação ao uso da lamivudina, foram semelhantes aos resultados de um estudo europeu realizado por Manns et al (2008)¹⁴, o qual encontrou dados que revelaram que as taxas de soroconversão para anti-HBe em pacientes tratados com lamivudina foi de 33% naqueles após três anos de uso.

Em relação às taxas de desaparecimento do HBeAg e soroconversão para anti-HBe com o uso do interferon convencional, metanálises de estudos randomizados e controlados evidenciaram diferença significativa entre os pacientes tratados em relação ao grupo-controle, com perda do HBeAg em 33% versus 12% do grupo sem tratamento e soroconversão HBeAg em 18% versus 8%²¹.

Embora os achados na literatura demonstrem que as taxas de soroconversão para anti-HBe sejam semelhantes tanto com o uso de lamivudina quanto com o de interferon convencional^{11,17}, o presente estudo evidenciou uma maior proporção de pacientes que obtiveram essa resposta com o uso de interferon, porém em virtude da pequena amostra de pacientes HBeAg positivos que submeteram-se ao tratamento com interferon nesta pesquisa, torna-se necessário um estudo com maior casuística para que esta análise comparativa seja melhor elucidada.

Em relação aos níveis de VHB-DNA por PCR após o tratamento, verificou-se que 92% da casuística obteve a supressão viral, com níveis abaixo de 2000 UI/ml (aproximadamente 10.000 cópias/ml), sendo que 68% dos pacientes apresentaram níveis indetectáveis de DNA viral (TABELA II). Dentre os pacientes que apresentaram níveis séricos de VHB-DNA por PCR indetectáveis, nove dos quinze pacientes (60%) tratados com lamivudina alcançaram essa resposta. Os dois pacientes HBeAg positivos tratados com entecavir também apresentaram níveis não detectáveis de VHB-DNA por PCR ($p < 0,0001$). No grupo dos HBeAg negativos, todos os pacientes tratados com adefovir ($n=1$) e 3 dos 5 pacientes tratados com interferon apresentaram a melhor resposta, isto é, não foi detectado nestes pacientes níveis de VHB-DNA por PCR após o tratamento (TABELA V).

Segundo estudos controlados realizados por Zonneveld et al. (2004)²¹, a redução dos níveis de VHB-DNA (por técnica de hibridização) em

pacientes com hepatite B crônica ocorreu em 37% dos pacientes tratados com interferon convencional versus 17% dos pacientes que não receberam tratamento. Já em relação aos que foram tratados com lamivudina, 96% apresentaram níveis indetectáveis de DNA viral por técnica de hibridização.

Estes dados são discrepantes ao que foi encontrado neste estudo, já que a proporção de pacientes tratados com lamivudina que apresentou negatificação dos níveis de VHB-DNA nesta pesquisa, foi inferior ao que é encontrado na literatura. Entretanto, a técnica de PCR é mais sensível na detecção do VHB-DNA em relação à técnica de hibridização, fato que pode ter contribuído para a apresentação de maiores taxas de VHB-DNA detectável nesta pesquisa. Ainda, a casuística do presente estudo é menor em relação à pesquisa de Zonneveld et al (2004)²¹, o que também pode justificar esta diferença encontrada em ambas as pesquisas.

Em relação aos níveis de transaminases após o tratamento, observou-se que a maioria dos pacientes envolvidos neste estudo (68%) apresentou normalização de ALT (TABELA III). Destes, 44% foi de pacientes HBeAg positivos e 24% de HBeAg negativos. Mais de 80% dos pacientes tratados com interferon e 53,3% dos tratados com lamivudina, obtiveram resposta bioquímica. Os dois pacientes que usaram adefovir e os outros dois que usaram entecavir também alcançaram a normalização de ALT (TABELA VI).

De acordo com estudo de Souto e col. (2007)²², a proporção de pacientes que normalizou ALT e que foi tratada com lamivudina foi de 67%, o que foi superior ao encontrado no presente estudo com o uso da lamivudina. Este fato pode estar relacionado aos níveis de ALT no pré-tratamento, já que pacientes que apresentam maiores elevações, freqüentemente respondem melhor à terapia^{10,11,17}. Além disso, outros fatores preditivos de resposta podem estar relacionados aos diferentes resultados encontrados em ambos os estudos. Porém, não foi possível fazer essa comparação de dados entre uma pesquisa e outra, já que os níveis de ALT no pré-tratamento não foram apresentados pela pesquisa de Souto e col.

A Associação Americana de Pesquisa das Doenças Hepáticas (AASLD) publicou estudos realizados por Lok e McMahon (2007)¹⁷ que constataram que em pacientes tratados com

adefovir e entecavir, a resposta bioquímica ocorreu em 72% e 78% dos pacientes, respectivamente. Porém, embora todos os pacientes estudados nesta pesquisa para estas drogas tenham apresentado uma resposta bioquímica favorável, as grandes diferenças amostrais entre os pacientes tratados com adefovir e entecavir analisados pelo presente estudo e a população estudada por Lok e McMahon (2007)¹⁷, impossibilitam que uma análise comparativa seja realizada.

Muitos estudos, como o de Mauss et al (2009)²³ demonstraram que o uso de entecavir e adefovir é preferível em relação ao uso de lamivudina, já que o entecavir apresenta uma maior potência antiviral do que a lamivudina e o adefovir apresenta menores taxas de resistência em relação à lamivudina, já que a mesma possui uma baixa barreira genética.

Um grande progresso no tratamento da hepatite B crônica a nível mundial ocorreu nesta última década. Entretanto, o aparecimento de cepas mutantes do VHB resistentes às drogas e a baixa taxa de resposta virológica sustentada representam ainda um grande desafio. Assim, o desenvolvimento de novas terapias e/ou a adição de análogos às drogas imunomoduladoras já existentes poderão ser estratégias úteis a serem avaliadas em investigações clínicas futuras.

CONCLUSÃO

Todos os pacientes tratados com entecavir e adefovir, embora numa pequena casuística, apresentaram respostas bioquímica, sorológica e virológica em 100% dos casos. Aqueles que foram tratados com interferon convencional apresentaram resposta bioquímica em 83,3% dos casos. A resposta sorológica ocorreu no paciente HBeAg positivo e não foi observada nos HBeAg negativos; e a resposta virológica ocorreu em 66,7%. Porém, aqueles que foram submetidos a tratamento com lamivudina, embora maior parte tenha apresentado respostas bioquímica (53,4%) e virológica (60%) favoráveis, tiveram respostas inferiores em relação aos demais esquemas terapêuticos avaliados nesta pesquisa. A resposta sorológica ocorreu apenas em 36,4% destes pacientes.

SUMMARY

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC RESPONSE OF PATIENTS IN TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS B IN A HOSPITAL OF REFERENCE FOR LIVER DISEASES

Lizomar de Jesus Maués Pereira MÓIA, Ivanete do Socorro Abraçado AMARAL, Adrienne Duarte RIBEIRO, Wesley Farias do AMARAL, Manoel do Carmo Pereira SOARES, Esther Castello Branco Mello MIRANDA

Objective: to describe the therapeutic response biochemical, serologic and virologic in patients with chronic hepatitis B in a reference hospital for liver diseases. **Method:** cross-sectional study, analytical, where data were collected from 25 patients with chronic hepatitis B treated with interferon α -2a 5MU/day, lamivudine 100 mg/day, entecavir 1mg/day and adefovir dipivoxil 10 mg/day. These patients were treated at the Clinic of the Liver's Group of the Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, from August 2000 to December 2008. The patients were divided into 2 groups: HBeAg-positive and HBeAg-negative. It is considered as responses, the normalization of ALT levels and undetectable HBV-DNA levels by PCR, for the groups of positive and negative HBeAg; and seroconversion HBeAg/anti-HBe, for the HBeAg-positive group. **Results:** it was observed that in the patients' group HBeAg-positive, there were seroconversion HBeAg/anti-HBe in 53,3%. There was normalization of ALT levels in 68%, while 44% belonged to the HBeAg positive and 24% of HBeAg negative group. Non-detectability of HBV-DNA by PCR occurred in 68% of the patients, being 40% of the HBeAg-positive group and 28% of the HBeAg-negative group. **Conclusion:** concluded that all the patients treated with entecavir and adefovir, although in a small casuistry, achieved biochemical, serologic and virologic responses. Those treated with standard interferon also showed good results. However, those who were treated with lamivudine, although larger part has obtained biochemical and virologic favorable response, they had lower results in relation to the other drugs evaluated in this study.

KEY WORDS: Chronic hepatitis B; Treatment; Interferon alpha; Nucleoside analogs.

REFERENCIAS

- 1 - FONSECA JC, História natural da hepatite crônica B. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v.40, p. 672-677, 2007.
- 2 - CARRILHO F. Epidemiologia. In: SILVA, L.C. Hepatites agudas e crônicas. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2003.
- 3 - CASTELO A, PESSOA MG, BARRETO TCBB, ALVES MRD, et al. Estimativas de custo da hepatite crônica B no sistema único de saúde Brasileiro em 2005. Rev. Assoc. Med. Bras. v.53, n.6, São Paulo, 2007.
- 4 - TANAKA J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. Vaccine 2000; v. 18, p. 17-9, apud El Khouri M; Santos, VA. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. Rev. Hosp. Clin. v.59, n.4, São Paulo, 2004.
- 5 - Ministério da Saúde do Brasil. Divisão de hepatologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica B: Lamivudina, Interferon - alfa. Programa Nacional de Hepatites Virais. Série C. Brasília (DF): 2002. Disponível em http://www.emv.fmb.unesp.br/docs/protocolo_hepB.pdf. Acessado em: 22 de outubro de 2008.
- 6 - KHOURI M, SANTOS VA. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. Rev. Hosp. Clin. v.59, n.4, São Paulo, 2004.
- 7 - FERREIRA MS, BORGES AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v.40, n.4, Uberaba (MG) jul./ago. 2007.
- 8 - SOUTO FJD, SANTO GAE, PHILIP JC, PIETRO BRC, et al. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil central. Rev Panam Salud Publica. v.10, n.6, Washington Dec. 2001.
- 9 - FERREIRA MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B: artigo de atualização. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v.33, n.4, Uberaba (MG) - jul./ago, 2000.
- 10 - GALIZZI FILHO J. Hepatite B: como tratar. J. bras. gastroenterol., Rio de Janeiro, v.6, n.1, p.6-11, jan./mar. 2006.

- 11 - ZOULIM F, PERRILLO R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J. Hepatol*, v.48, p. 2-19, 2008.
- 12 - CHEINQUER H. Atualização no tratamento da hepatite B crônica. In: Araújo ESA. O abc das hepatites: manual clínico para manuseio e prevenção da hepatite B. 1 ed. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, p. 71-92, 2008.
- 13 - RUDIN D, SHAH SM, KISS A, WETZ RV, ET AL. Interferon and lamivudine vs. Interferon for hepatitis B e antigen-positive hepatitis B treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Liver International*, p. 1185-93, 2007.
- 14 - MANN S, JEFFERS L, DALEKOS G, et al. The antiviral response to tenofovir disoproxil fumarate (TFD) is comparable in lamivudine (LAM)-naïve and LAM-experienced subjects treated for chronic hepatitis B. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, abstract 1587, 2008.
- 15 - BORGIA G, Gentile I. Treating chronic hepatitis B: today and tomorrow. *Current Medicinal Chemistry*, v.13, p.2839-55, 2006.
- 16 - MAÑAS MDG, BARDAJÍ, FD, ALBÚJAR AH, Alcol BP, et al. Respuesta al tratamiento con lamivudina em pacientes con hepatitis crónica por virus B. *An Med Interna (Madrid)*, v.22, p. 485-88, 2005.
- 17 - LOK ASF, MCMAHON BJ. AASLD Practice Guidelines - hepatitis B. *Hepatology*, v.45, p. 507-39, feb. 2007.
- 18 - EASL JURY. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J. Hepatol.*, v.38, p. 533-40, 2003.
- 19 - LIAW YF, LEUNG N, GUAN R, LAU GK, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int.* v.25, p. 472-89, 2005.
- 20 - Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Programa Nacional para a Prevenção e Controle das Hepatites Virais. Brasília (DF): 2009. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2561_28_10_2009.html. Acessado em: 12 de novembro de 2009.
- 21 - ZONNEVELD M, HONKOOP P, SCHALM,S, et al. Long term follow up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, v.39, p. 804-10, 2004.
- 22 - Souto FJD, Pirajá ACS, Silva GS, Bottecchia, M, et al. Lamivudina por tempo prolongado no tratamento da hepatite B crônica no estado de Mato Grosso. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.40, n.1, Uberaba (MG), Jan. /Feb. 2007.
- 23 - MAUSS S, BERG T, ROCKSTROH J, SARRAZIN C, et al. *Hepatology: a clinical textbook*. 1 ed. Germany: Flying Publisher, 2009.

Endereço para correspondência:

Lizomar de Jesus Maués Pereira Mória
Trav. Bom Jardim, Nº. 658, Bairro: Jurunas
CEP: 66025-180
Belém – PA - Brasil
Fone: (91) 8844-4844
E-mail: lizmoia@hotmail.com

Adrienne Duarte Ribeiro
Rua Carlos Gomes, Nº 138, Aptº 103-A,
Bairro: Campina
CEP: 66017-080 – Belém – PA – Brasil
Fone: (91) 8163-7858 / (96) 9119-4080
Email: adrienne_ribeiro@yahoo.com.br

Recebido em 6.10.09 Aprovado em 28.01.2010