

Mestrado Integrado em Medicina

Hepatite Crónica B: Novos marcadores e terapêuticas curativas

Cristina Simões das Casas

M

2022



Hepatite Crónica B: Novos marcadores e terapêuticas curativas

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Maio, 2022

Cristina Simões das Casas

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: cristinasdcasas@gmail.com

Orientador: Professor Doutor Rui Sarmento e Castro

Assistente Graduado Sénior de Doenças Infeciosas – Serviço de doenças infecciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Professor Catedrático Convidado – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: rsarmentocastro@netcabo.pt

Coorientador: Professor Doutor António Ludgero Vasconcelos

Assistente Graduado Sénior de Doenças Infeciosas – Serviço de doenças infecciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: Assistente convidado – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: aludgerovasconcelos@sapo.pt

Estudante:

Christiane

Orientador:

Mir. Francisco e Ceska

Coorientador:

Stefano

Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Ludgero Vasconcelos e ao Professor Doutor Rui Sarmento e Castro deixo o mais profundo agradecimento por toda a disponibilidade e tempo dedicado na orientação do meu trabalho.

Quero também deixar um agradecimento aos meus pais, pelo apoio e por tornarem isto possível.

Resumo

Introdução: A Hepatite B Crónica é uma doença hepática dinâmica, que continua a ser considerada um importante problema de saúde pública a nível mundial. A principal preocupação com esta doença é a possível progressão para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular, sendo de especial importância adotar medidas preventivas do seu contágio, pelo que a vacinação assume um papel primordial. Das várias formas de transmissão, a via perinatal é a mais importante dado que 90% dos recém-nascidos irão desenvolver infeção crónica. As abordagens terapêuticas atuais para a Hepatite B Crónica, apesar de serem capazes de parar a replicação viral, não conseguem erradicar o vírus, pelo que novas terapêuticas estão a ser desenvolvidas de forma a permitir a cura completa.

Objetivos: O objetivo deste trabalho é a realização de uma revisão da literatura mais atual sobre opções de tratamento curativo para a Hepatite B Crónica, explorando quais os possíveis alvos de atuação ao compreender o ciclo de vida do vírus e qual a história natural da doença.

Metodologia: A metodologia deste trabalho consistirá na pesquisa, leitura crítica e seleção de artigos, na base de dados online *PubMed*. Para os dados epidemiológicos em Portugal será utilizada a plataforma HEPIC.

Desenvolvimento: Apesar de Portugal ser classificado como um país de baixa endemicidade, a incidência de infeções pelo vírus da hepatite B continua elevada, correspondendo na maioria a infeções crónicas, nomeadamente entre os 25 e os 34 anos de idade. Este vírus trata-se de um vírus de DNA, que infeta os hepatócitos, nos quais estabelece o seu ciclo de replicação e se aloja no núcleo. O conhecimento do ciclo de vida do vírus da hepatite B assume especial importância, tendo em conta o grande número de alvos possíveis de atuar. O diagnóstico da infeção crónica pelo vírus da hepatite B é feito através da deteção de AgHBs com um intervalo de, pelo menos, 6 meses. Por outro lado, quando se trata do diagnóstico de hepatite B crónica esta requer, para além da persistência da infeção, a presença de marcadores de lesão hepática, a evidência de necro-inflamação e/ou fibrose hepática, bem como uma replicação viral marcada. Após diagnóstico, é importante avaliar a atividade e gravidade da doença, sendo de especial relevância o AgHBe (medida qualitativa) e os níveis de DNA do vírus da hepatite B (medida quantitativa), como indicadores de replicação viral e das fases de maior infecciosidade. As terapêuticas disponíveis para a hepatite B crónica, apesar de reduzirem a carga viral e atrasarem a progressão para estadios mais avançados, não permitem a erradicação completa do vírus. De forma a colmatar isto, as novas abordagens que estão a ser desenvolvidas têm esse foco.

Apesar de inúmeras propostas, a eficácia e segurança ainda não está completamente comprovada em cada uma.

Conclusão: Em relação à epidemiologia, nota-se que apesar das medidas preventivas, a hepatite B crónica ainda assume grande impacto na saúde populacional. No que diz respeito ao ciclo de vida do vírus, conclui-se que o cccDNA é o principal responsável pela incurabilidade da doença (juntamente com a capacidade imunológica de cada indivíduo). Apesar dos esforços realizados na pesquisa de novas terapêuticas, estas devem ser ainda mais investigadas e apuradas, para que se consiga atingir com sucesso a cura da hepatite B crónica.

Palavras-Chave

Hepatite B crónica; Vírus da Hepatite B; DNA circular; Testes serológicos; Tratamento; Agentes antivirais.

Abstract

Introduction: Chronic Hepatitis B is a dynamic liver disease, which continues to be considered a major public health problem worldwide. The main concern is the possible progression to liver cirrhosis and/or to hepatocellular carcinoma, being very important to adopt preventive measures, mainly through vaccination. Of the many forms of transmission, the most common is perinatal transmission and 90% of newborns will develop chronic infection. Current therapeutic approaches for Chronic Hepatitis B, despite being able to stop viral replication, are not capable to eradicate the virus. Thus, new therapies are being developed in order to overcome this inconvenience.

Objectives: The aim of this work is to conduct a review of the most current literature on curative treatment options for Chronic Hepatitis B, understanding the life cycle of the virus, exploring the possible targets to act and the natural history of the disease.

Methodology: The methodology on this work will focus on research, critical reading and selection of articles, in the online database *PubMed*. For epidemiological data in Portugal, the platform HEPIC will be used.

Development: Although Portugal is classified as a country of low endemicity, the incidence of hepatitis B virus infection remains high, corresponding mostly to chronic infections, mainly between 25 and 34 years of age. This virus is a DNA virus that infects hepatocytes, where it establishes its replication cycle and lodges in the nucleus. Knowledge of the life cycle of the hepatitis B virus is of special importance, given the large number of possible targets to act on. The diagnosis of chronic hepatitis B virus infection is made through the detection of HBsAg over a period of at least 6 months. On the other hand, when it comes to the diagnosis of chronic hepatitis B, it requires, in addition to the persistence of the infection, the presence of liver damage markers, evidence of necro-inflammation and/or hepatic fibroses, as well as high viral replication. After diagnosis, it is important to assess the activity and severity of the disease, being HBeAg (qualitative measure) and the levels of hepatitis B virus DNA (quantitative measure) of special relevance, as indicators of viral replication and of the phases of greater infectiousness. The therapies available for chronic hepatitis B, despite reducing the viral load and delaying the progression to more advanced stages, do not allow the complete eradication of the virus. In order to address this, the new approaches being developed have this focus. Despite numerous proposals, the efficacy and safety has still not been completely proven for each one.

Conclusion: Regarding epidemiology, it is noted that despite preventive measures, chronic hepatitis B still has a great impact on population health. With regard to the life cycle of the virus, it is concluded that cccDNA is primary responsible for the incurability of the disease (along with the immunological capacity of each individual). Despite the efforts made in the search for new therapies, these must be further investigated and refined, in order to successfully cure chronic hepatitis B.

Keywords

Hepatitis B, Chronic; Hepatitis B virus; DNA, circular; Serologic Tests; Therapy; Antiviral Agents.

Lista de Abreviaturas

AgHBc – Antígeno do *core* da Hepatite B
AgHBe – Antígeno “e” da Hepatite B
AgHBs – Antígeno “s” (de superfície) da Hepatite B
ALT – Alanina Aminotransferase
Anti-HBc – Anticorpo do *core* da Hepatite B
Anti-HBe - Anticorpo “e” da Hepatite B
Anti-HBs – Anticorpo de superfície da Hepatite B
AST – Aspartato Aminotransferase
cccDNA – DNA circular covalente fechado
CHC – Carcinoma Hepatocelular
CpAM – Modulador alostérico da proteína do *core*
DNA – Ácido desoxirribonucleico
FA – Fosfatase Alcalina
GGT – Gama-glutamil transferase
HBC – Hepatite B Crónica
HBX – Proteína X da Hepatite B
HSPG – Proteoglicano de Sulfato de Heparano
ICE-HBV - *International Coalition to Eliminate HBV*
IFN- α – Interferão- α
iRNA – RNA interferência
mRNA – RNA mensageiro
NA – Análogo do nucleos(t)ídeo
NTCP – Co-transportador polipeptídico de taurocolato de sódio
OMS – Organização Mundial de Saúde
PAN – Polímero de ácido nucleico
PD1 – Proteínas de morte celular programada
PDL-1 – Ligando de proteínas de morte celular programada
PegIFN- α – Interferão- α peguado
pgRNA – RNA pré-genómico

PSV – Partícula Subviral

rcDNA – DNA circular relaxado

RNA – Ácido ribonucleico

siRNA – RNA interferência sintético

TAF – Tenofovir Alafenamida

TCR – Recetor de Células T

TDF - Tenofovir Disoproxil Fumarato

TLR – Recetores *Toll-like*

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VHD – Vírus da Hepatite D

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Introdução	1
Objetivos	3
Metodologia	4
Desenvolvimento	5
Epidemiologia.....	5
Ciclo de vida do VHB e replicação viral	6
Diagnóstico	8
Avaliação Inicial dos doentes com infeção VHB.....	8
História Natural da Doença	11
Tratamento.....	14
Indicações para o tratamento	14
Tratamentos atuais	15
Objetivos das terapêuticas atuais vs terapêutica curativa	17
Definição de cura.....	18
Novas abordagens terapêuticas.....	19
O que se espera para o futuro?.....	28
Conclusão	29
Bibliografia	30

Introdução

A Hepatite B Crónica (HBC) é uma doença hepática dinâmica, que continua a ser considerada um importante problema de saúde pública a nível mundial, existindo em 2019 cerca de 296 milhões de pessoas infetadas cronicamente em todo o mundo e mais de 820 000 mortes causadas pelo Vírus da Hepatite B (VHB)¹.

A principal preocupação associada à infeção crónica pelo VHB é a possível progressão para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular (CHC), patologias às quais se encontra associado um grande risco de mortalidade.¹ Grande parte do número de mortes evidenciados nos dados referidos para 2019, devem-se a estas 2 complicações.¹ Neste sentido, torna-se fundamental incentivar à prevenção do contágio da infeção e à vigilância da progressão da doença nos indivíduos que já se encontram infetados cronicamente.

Existem 3 principais vias de transmissão do VHB: transmissão vertical (transmissão de mãe para filho), parentérica (por exemplo, por partilha de agulhas) e sexual (principalmente nas práticas sexuais desprotegidas e com múltiplos parceiros).^{2,3} Pode-se ainda falar numa quarta forma de transmissão, a transmissão oculta que ocorre quando existe uma carga vírica elevada no doente com infeção crónica por VHB, mas que se torna evidente aquando da transmissão intrafamiliar. Em países onde o VHB é endémico, a principal causa de infeção crónica continua a ser a transmissão perinatal, ocorrendo também em países não endémicos, nomeadamente nos recém-nascidos de mães infetadas que não receberam imunoprofilaxia para o VHB ao nascimento.³

No entanto, nem todos os que têm contacto com o vírus, irão desenvolver infeção crónica, havendo maior risco em determinado grupo de doentes, tendo em conta que esta patologia é essencialmente mediada via imunológica e, assim, a resposta do organismo será diferente consoante a maturidade/idade do doente.³ Assim, foi verificado que o risco de desenvolver infeção crónica após haver exposição aguda ao vírus, é de cerca de 90% em recém-nascidos de mães com antigénio “e” da Hepatite B positivo (AgHBe-positivas), enquanto que num adulto esse risco será de 5%.^{3,4} Isto deve-se ao facto de um adulto conseguir realizar “eliminação imunológica” com maior facilidade do que uma criança (devido à maturidade do seu sistema imunológico).⁵ Pela mesma razão, indivíduos imunocomprometidos também terão um risco acrescido de desenvolver infeção crónica.^{3,4}

Várias são as medidas preventivas que devem ser adotadas pela população, nomeadamente o contacto sexual protegido, a evicção de partilha de agulhas ou outros utensílios cortantes, o rastreio

de contactos de risco, bem como a sua vacinação.² De entre todas as medidas, a vacinação é a forma mais importante de prevenção, estando disponível no Plano Nacional de Vacinação desde 1994 e apresentando uma eficácia de 95-99%. Atualmente é feito um esquema de 3 doses, sendo a 1ª administrada logo após o nascimento, preferencialmente dentro de 24 horas, a 2ª aos 2 meses de idade e a 3ª aos 6 meses de idade.^{2,6} Se este esquema for cumprido na íntegra, não existem recomendações de doses de reforço, à exceção de indivíduos imunodeprimidos, nos quais os valores do anticorpo de superfície da hepatite B (Anti-HBs) sejam inferiores a 10 UI/ml.³

No que diz respeito à Hepatite B aguda, apenas se aplicam medidas terapêuticas em casos excecionais (idosos, imunodeprimidos, indivíduos com infeção simultânea pelo Vírus da Hepatite D [VHD] ou Vírus da Hepatite C [VHC]) uma vez que, na maioria dos casos, a infeção é autolimitada resolvendo em menos de 6 meses. Pelo contrário, na hepatite B crónica a terapêutica antiviral é necessária com maior frequência, quer pela alta replicação do vírus quer pela existência de fibrose hepática, tendo de ser realizada, muitas das vezes, de forma continuada por toda a vida. Esta abordagem atual consegue parar a replicação viral não conseguindo, no entanto, erradicar o vírus. Nesse sentido, novas formas terapêuticas têm vindo a ser desenvolvidas e investigadas em ensaios clínicos, de forma a se alcançar a cura da doença.²

Objetivos

O objetivo deste trabalho é a realização de uma revisão da literatura mais atual sobre as opções terapêuticas que têm vindo a ser desenvolvidas com intuito curativo para a Hepatite B Crónica. Neste sentido, pretende-se explorar quais os novos alvos envolvidos, qual a definição de cura nestes doentes, quais os fármacos que podem ser utilizados e qual a função de cada um, confrontando com as opções atualmente disponíveis e compreendendo que mudanças trariam à abordagem da doença.

Para melhor integrar o tópico principal, pretende-se também rever o ciclo de vida do vírus da hepatite B, a história natural da doença (explorando as diversas fases), de que forma é feito o seu diagnóstico e o que significa a positividade de cada marcador serológico. Ao explorar estes tópicos, visa-se realçar os diferentes pontos de atuação, aos quais os novos fármacos se podem dirigir.

Metodologia

A metodologia deste trabalho consistirá na pesquisa, análise e seleção minuciosa de artigos na base de dados online *PubMed*, utilizando combinações das seguintes palavras chave, de acordo com o *MeSH* do *Index Medicus*: “*Hepatitis B, Chronic*”; “*Hepatitis B virus*”; “*DNA, circular*”; “*Serologic Tests*”; “*Therapy*”; “*Antiviral Agents*”; “*Future Therapies*”. Para além destas ainda foi utilizada a combinação entre “*New aproaches*”; “*Targets*”; “*Curative Treatments*”; “*Cure*”, também consideradas pertinentes, dado o tema do trabalho.

Será dada preferência a artigos posteriores a 2015 recorrendo, no entanto, a artigos mais antigos quando considerado necessário para reunir informação relevante. Todos estes, serão selecionados após análise do título, abstract, local e ano da publicação, dando privilégio aos mais citados. Quando considerado oportuno, também serão consultadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados, por forma a complementar a informação obtida. Irão ser excluídos artigos que não sejam na língua inglesa ou portuguesa, bem como artigos que não estejam diretamente relacionados com o tema.

Para além do referido, serão consultadas as *guidelines* mais atuais da *European Associaton for the Study of the Liver*, as *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia, diretrizes da Organização Mundial de Saúde, bem como normas da Direção Geral de Saúde. Para análise de dados epidemiológicos em Portugal será utilizada a plataforma HEPIC e, para o esclarecimento do aconselhamento dado à população portuguesa, também serão consultados dados do Sistema Nacional de Saúde.

Para gestão organizada das referências bibliográficas será utilizado o programa Zotero®.

Desenvolvimento

Epidemiologia

Apesar de todas as medidas de prevenção adotadas, incluindo o esquema vacinal em vigor, a Hepatite B Crónica continua a ser um grande problema de saúde pública a nível mundial.⁷⁻¹⁰ Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019, estima-se que 296 milhões de pessoas viviam com HBC, havendo aproximadamente 1,5 milhões de novas infeções por ano. Devido principalmente às complicações associadas à HBC (cirrose hepática e carcinoma hepatocelular) a mortalidade também tem sido elevada, com um valor de aproximadamente 820 000 mortes no ano de 2019.¹

A HBC encontra-se distribuída por todo o mundo, variando a sua prevalência consoante as diversas regiões geográficas.^{6,11} Para melhor compreender a endemicidade de cada região, a OMS desenvolveu um sistema de classificação, dividindo as regiões conforme tenham alta, intermédia ou baixa endemicidade. Esta classificação foi feita com base na prevalência de portadores crónicos nessa área, considerando-se endemicidade alta se a prevalência for $\geq 8\%$, intermédia se varia entre 2% e 8% e baixa se for $< 2\%$.⁶ O Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge, realizou o último Inquérito Serológico Nacional em 2015-2016, o que evidenciou uma prevalência de 0,7% no género masculino e 0,2% no género feminino.⁶ Assim, Portugal pode ser classificado como uma região de baixa endemicidade.⁶ Alguns dos países considerados de intermédia-alta endemicidade são: todos os países de África; os países do Sul, Norte e Este Asiático; Austrália e países do Pacífico Sul; entre outros.³

Embora se considere Portugal, um país de baixa endemicidade, o número de novas infeções por VHB continua elevado correspondendo, na maioria, a infeções crónicas (58%), as quais atingem nomeadamente indivíduos entre os 25 e os 34 anos.^{6,11} Por outro lado, a taxa de infeções agudas continua a diminuir, refletindo provavelmente o impacto da vacinação.⁶

Entre os casos de infeção crónica, as formas de transmissão que predominam são a transmissão vertical (41%) e a transmissão oculta (28%), havendo um atingimento superior do género masculino, comparativamente ao género feminino, numa proporção de 1,6:1. Em contrapartida, nas infeções agudas predomina a transmissão sexual, nomeadamente por contacto heterossexual (27% dos casos).⁶

A vacinação tem tido um papel fundamental na prevenção do contágio, estando incluída no Plano Nacional de Vacinação desde 1994, atualmente num esquema de 3 doses (logo após o nascimento, aos 2 meses de idade e aos 6 meses de idade). Para além disso, a vacinação também poderá ser administrada em indivíduos que estejam em risco e que ainda não tenham sido vacinados

ou, naqueles que tendo sido vacinados, são imunodeprimidos e que poderão ter benefício com doses de reforço.^{2,3,6} O Inquérito Serológico Nacional de 2015-2016, demonstrou que 40,1% da população nacional tem imunidade comprovada, havendo um maior número de não vacinados nos indivíduos com idade superior a 44 anos.⁶

Assim, apesar de existirem várias medidas protetoras e apesar de Portugal ser um país de baixa endemicidade, a prevalência da infeção continua elevada, pelo que será importante a realização de mais esforços, nomeadamente na vacinação daqueles que não foram abrangidos pelo Plano Nacional de Vacinação e pela vigilância da progressão da doença, naqueles que já têm infeção crónica, por forma a realizar tratamento e atrasar o aparecimento de complicações.

Ciclo de vida do VHB e replicação viral

É de especial importância, conhecer o ciclo de replicação do VHB, tendo em conta que algumas das terapêuticas atuais e futuras, tem como alvo as diferentes etapas desse ciclo.⁷

O VHB é um vírus de DNA (ácido desoxirribonucleico) com invólucro, pertencente à família Hepadnaviridae, que infeta os hepatócitos, onde estabelece o seu ciclo de replicação e se aloja no núcleo.⁹ O genoma viral é extremamente compacto e é constituído por um DNA circular (rcDNA) com 3,2kb de comprimento, parcialmente de dupla cadeia, o que significa que uma destas é completa, sendo a outra incompleta.^{5,12}

Todo este processo de replicação inicia-se com a entrada do VHB no interior dos hepatócitos, através de 2 recetores: inicialmente liga-se aos proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs), os quais apresentam baixa afinidade e, assim, reversibilidade na ligação; depois ligam-se ao co-transportador polipeptídico de taurocolato de sódio (NTCP), havendo maior afinidade e especificidade na ligação.^{7,12} Após a ligação aos recetores, o VHB é interiorizado no hepatócito por endocitose, ocorrendo o desencapsulamento/desenvolvimento, com libertação do seu genoma para o citoplasma, o rcDNA. Este será transportado para o interior do núcleo do hepatócito, onde será reparado e convertido em DNA circular covalente fechado (cccDNA).^{5,7,12} O cccDNA é um minicromossoma, que serve de molde para a transcrição viral, gerando 5 mRNA que depois serão traduzidos nas diversas proteínas virais e gerando também o RNA pré-genómico (pgRNA), que servirá de molde para a replicação viral.^{5,7,9} Para além disso, o cccDNA é também o reservatório do vírus, que fica alojado no núcleo dos hepatócitos,

sendo um dos responsáveis pela cronicidade da infecção e por ainda não se conseguir obter a cura real da infecção (obtendo-se apenas a cura funcional).⁸

O genoma viral codifica 4 estruturas de leitura abertas, correspondendo às regiões pré-core, core, X e regiões codificadoras dos antígenos de superfície viral (pré-S1, pré-S2 e S). Após a transcrição no interior do núcleo, cada uma destas será exportada para o citoplasma onde serão traduzidas nos diversos antígenos e proteínas, envolvidas na replicação viral: a região pré-core irá codificar o AgHBe; a região core, o antígeno do core da hepatite B (AgHBc); a região X, a proteína X da hepatite B (HBx); as regiões pré-S1, pré-S2 e S que codificarão o antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) nos seus diferentes tamanhos S (pequeno), M (intermédio) e L (grande); e, por fim, o pgRNA que servirá como molde também para as proteínas core e para a polimerase viral.^{5,12} Para além destes, no interior do núcleo, o cccDNA também serve de molde para a transcrição da RNA polimerase II, que tem um papel importante na síntese de DNA e na “encapsidação” do RNA (ácido ribonucleico).^{5,12}

Após a tradução, ocorre um processo chamado de “encapsidação”, onde se dá a junção do AgHBc com o pgRNA e a polimerase viral, originando o nucleocapsídeo viral.^{5,7} Posteriormente, ocorre a transcrição reversa (por ação da transcriptase reversa), onde o pgRNA é convertido em DNA, seguindo os nucleocapsídeos maduros para o processo de envelopamento/encapsulamento, de forma a serem exportados para fora da célula como virões infecciosos ou para que sejam reciclados, voltando novamente ao núcleo, de forma a repor a *pool* de cccDNA.^{5,8}

Cada uma das proteínas e antígenos formados durante todo este ciclo, terão uma função própria. O AgHBs, como verificado, funciona como proteína de superfície, sendo essencial para a ligação do vírus aos recetores das células hospedeiras. O AgHBc é fundamental para a montagem do capsídeo e para a regulação da replicação, principalmente no que diz respeito à “encapsidação” do RNA, à síntese do DNA, ao transporte do rcDNA para o núcleo para que seja feita a reciclagem e para que seja novamente convertido em cccDNA e, ainda, para a maturação e libertação do vírus. O AgHBe, apesar de não desempenhar nenhum papel na montagem do vírus, tem um papel importante na modulação da resposta imune do hospedeiro ao vírus, sendo positivo nas fases de maior infecciosidade. Por fim, o HBx é responsável pela modulação da transdução do sinal da célula hospedeira, podendo afetar a expressão do gene viral e do hospedeiro.⁵

Diagnóstico

Para melhor compreender como é feito o diagnóstico torna-se fundamental compreender a evolução temporal do aparecimento dos diversos marcadores serológicos. Os marcadores a considerar para a infeção pelo VHB são: AgHBs, anti-HBs, AgHBe, anti-HBe (anticorpo “e” da hepatite B) e anti-HBc (anticorpo do *core* da hepatite B) IgM e IgG.¹³

Após infeção pelo VHB, o primeiro marcador a ser detetado é o AgHBs que surge geralmente após o período de incubação do vírus, definido pela OMS como 30 a 180 dias.¹ Cerca de 1 a 2 semanas após o aparecimento do AgHBs, surge o anti-HBc IgM, que coincide com o momento em que as transaminases começam a aumentar. Compreende-se assim, que o anti-HBc IgM, trata-se de um marcador de fase aguda, apesar de poder surgir em períodos de exacerbação num doente com hepatite B crónica.^{13,14} Na infeção aguda, a seroconversão do AgHBs num período inferior a 6 meses, indicará resolução e aquisição de imunidade à infeção (cura funcional da infeção).¹³ De notar que a presença isolada de anti-HBs, traduz imunização por vacinação, ao passo que se tivermos anti-HBs com anti-HBc, tratar-se-á de um caso de infeção prévia, traduzindo cura funcional da infeção.¹³

Por outro lado, a positividade de AgHBs por um período superior a 6 meses, indica infeção crónica pelo VHB.^{3,14} Concomitantemente, teremos presente o anti-HBc.¹³

Ao longo desta evolução, o AgHBe surge como um marcador de infecciosidade e de fase de maior replicação viral.¹³

Em suma e, com base no que foi descrito, o diagnóstico de infeção crónica pelo VHB é feito através da deteção de AgHBs, durante um período de, pelo menos, 6 meses.^{3,14} Para que isto seja detetado, são feitas medições em duas amostras de sangue, intervaladas exatamente com essa duração. Por outro lado, o diagnóstico de hepatite B crónica (diferente de infeção crónica por VHB), para além da persistência da infeção, requer a presença de marcadores de lesão hepática, evidência de necro-inflamação e/ou fibrose hepática, bem como uma replicação viral marcada.⁹

Avaliação Inicial dos doentes com infeção VHB

Após realização do diagnóstico de infeção pelo VHB, a avaliação inicial do doente deverá incluir, para além da história clínica detalhada e exame físico, a avaliação da atividade e gravidade da doença hepática, bem como os marcadores de infeção VHB.⁹

Neste sentido, vários testes serológicos e moleculares devem ser realizados, por forma a definir em que fase da história natural da doença se encontra cada indivíduo.¹⁴ Adicionalmente aos já utilizados para o diagnóstico, também se torna importante nesta fase, avaliar os níveis de DNA do VHB bem como o AgHBs quantitativo. Cada um destes encontra-se de seguida, brevemente descrito:

- AgHBs quantitativo e anti-HBs

A avaliação quantitativa do AgHBs é uma forma indireta de quantificar o cccDNA que se encontra no interior do núcleo dos hepatócitos, sendo por isso um bom biomarcador da replicação viral (apesar de não ter uma especificidade máxima, tendo em conta que parte deste poderá corresponder ao DNA integrado no DNA do hepatócito).³ Estudos mostraram que o AgHBs se encontra mais elevado em indivíduos AgHBe positivo e ainda que os seus níveis elevados estão associados à progressão para cirrose e CHC.¹⁵ O aparecimento de anti-HBs, num doente anteriormente infetado, indicará que ocorreu cura funcional da doença.

- AgHBe e anti-HBe

Apesar de não quantificável, a positividade do AgHBe é um excelente indicador de replicação viral e das fases de maior infecciosidade. Embora os níveis de DNA do VHB sejam medidas mais eficazes na avaliação dessas fases (por ser uma medida quantitativa), o AgHBe continua a ser utilizado como indicativo da fase da doença em que cada doente se encontra.¹⁴ A seroconversão do AgHBe, com o aparecimento de anti-HBe, indica uma fase importante de *clearance* do vírus, através da resposta imunológica do indivíduo.¹⁴

- Anti-HBc total

O anti-HBc total, deteta tanto anti-HBc IgG como anti-HBc IgM. Enquanto que o anti-HBc IgM é determinante na hepatite B aguda, o anti-HBc IgG pode indicar que estamos perante uma infeção crónica ou passada. A presença de AgHBs há mais de 6 meses, juntamente com o anti-HBc IgG, confirmam que estamos perante uma infeção crónica; por outro lado, o anti-HBc IgM traduz, em regra, infeção aguda mas também se poderá tornar positivo em surtos agudos e severos no contexto de uma hepatite B crónica.¹⁴

- Níveis de DNA do VHB

A quantificação dos níveis séricos do DNA do VHB é um componente essencial para o diagnóstico e estabelecimento da fase da infeção.^{3,9} O facto deste ser um marcador direto da replicação viral, faz

com que os seus níveis sejam importantes de considerar para estabelecer o início da terapêutica.¹⁴ Para esse fim, a medição em série dos níveis de DNA do VHB é extremamente importante, bem como para prever um prognóstico para o doente.³ Os seus valores variam desde indetectáveis até valores superiores a 130.000.000 UI/mL.³ Estudos demonstraram que os níveis de DNA do VHB tem uma forte relação com o desenvolvimento futuro de cirrose e CHC.¹⁶

Para além destes marcadores, é fundamental avaliar a gravidade da doença hepática (presença de necro-inflamação e/ou fibrose), de forma a identificar os doentes que necessitam de tratamento e/ou vigilância de eventual progressão para cirrose ou CHC. Neste sentido, diversos parâmetros bioquímicos deverão ser avaliados: níveis séricos de transaminases (alanina aminotransferase [ALT] e aspartato aminotransferase [AST]), gama-glutamilttransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas, albumina sérica, gamaglobulinas e alfa-fetoproteína.⁹ Ainda deverá ser realizado hemograma completo, com contagem de plaquetas e avaliação do tempo de protrombina.⁹ Em todos estes doentes deve ser realizada uma ecografia do abdómen superior, devendo ser ponderadas formas de avaliação da fibrose hepática com recurso a métodos invasivos (biópsia hepática) ou não invasivos (como a elastografia hepática transitória).^{3,9,14} Alguns destes encontram-se de seguida descritos:

- Níveis séricos de transaminases

A classificação das cinco fases da história natural da doença, entra em linha de conta com os níveis de ALT, apesar de tanto o ALT como AST se correlacionarem com o grau de lesão dos hepatócitos.^{3,9,14} Segundo a AASLD 2018 Hepatitis B Guidance³, os valores do limite superior do normal para ALT em adultos saudáveis são de 29 a 33 U/L nos homens e de 19-25 U/L nas mulheres.

- Ecografia abdominal superior

A ecografia abdominal superior, é um exame complementar indicado em todos os doentes com HBC de forma a permitir a avaliação da existência de fibrose e, sobretudo, para excluir a presença de nódulos hepáticos característicos de CHC.⁹

- Biópsia hepática

A biópsia hepática percutânea é o melhor método de avaliação de fibrose hepática, tal como para a determinação de prognóstico e de abordagem terapêutica do doente. No entanto, por ser um exame invasivo e acarretar possíveis complicações, a sua utilização hoje em dia é limitada.¹⁴

- Elastografia hepática transitória

A elastografia hepática transitória é um método não invasivo que permite avaliar o grau de fibrose hepática.¹⁴ No entanto, a precisão diagnóstica deste método, tem maior utilidade na exclusão do que na confirmação de fibrose ou cirrose, sendo que os resultados da elastografia podem estar alterados na presença de ascite, elevações acentuadas das transaminases, entre outras causas.⁹

Em suma, os níveis de ALT sérico e de DNA do VHB, tal como o grau de fibrose hepática, são importantes preditores de *outcome* a longo prazo, o que permite decidir e prever o início do tratamento, tal como a resposta à terapêutica. Neste sentido, a avaliação destes parâmetros deverá ser realizada de forma seriada, de modo a que seja feita a melhor orientação possível de cada doente.

3

História Natural da Doença

A infeção VHB crónica, constitui um processo dinâmico que reflete a interação entre a replicação do vírus e a resposta imune do hospedeiro. Este é um vírus que não é citopático e, por isso, tanto o dano hepático como o controlo viral são imunomediados.¹³ Tendo isto em conta, nem todos os pacientes com infeção crónica pelo VHB terão hepatite crónica B.⁹ Para além disso, nem todos os indivíduos que contactam com o vírus irão desenvolver infeção crónica, ocorrendo em 90% dos recém-nascidos de mães AgHBe-positivas, mas somente em 5% dos adultos que tenham adquirido a infeção por outras vias.^{3,4} Isto deve-se à maior capacidade que o indivíduo adulto tem, para “eliminar” espontaneamente o vírus do sangue, não chegando a desenvolver infeção crónica, apesar de poder ficar com níveis residuais de AgHBs e cccDNA.^{4,5}

Para que o VHB cause infeção crónica, é necessário o recurso a estratégias que o habilitem a evadir-se à resposta imune do hospedeiro ou a modificá-la de forma a prevenir a sua eliminação.⁵ Consoante a idade e diversos fatores do hospedeiro, o grau de resposta poderá ser distinto.⁵

Quando a infeção é adquirida na fase perinatal, há maior tendência para evoluir para uma fase de “alta-replicação e baixa-inflamação”, caracterizada por AgHBe positivo, elevados níveis de DNA do VHB e níveis normais de transaminases. Por outro lado, quando a infeção é adquirida na idade adulta, a fase inicial é mais agressiva, havendo uma grande atividade da doença, transaminases elevadas e possível conversão do AgHBe em anti-HBe.^{4,5}

Para melhor compreender a evolução e a história natural da doença, a *EASL HBV clinical practice guidelines 2017* propôs a divisão desta patologia em cinco fases, apesar deste tema ainda se encontrar sob investigação.^{9,14} Isto permite que seja feita a diferenciação entre infeção e hepatite, recorrendo-se a marcadores como a presença de AgHBe, níveis de DNA do VHB, valores de ALT e à presença ou ausência de inflamação hepática.⁹ De referir que estas fases não são necessariamente sequenciais, havendo a possibilidade de mudarem de uma fase para outra em qualquer direção, bem como o facto de nem todos os indivíduos terem critérios evidentes que os encaixem na perfeição numa determinada fase, ficando numa chamada “área-cinza”.⁹ Posto isto, a *EASL* propõe a divisão segundo as seguintes fases, que serão brevemente descritas⁹:

- Fase 1 – Infeção VHB crónica AgHBe-positiva

Esta fase, anteriormente denominada de “fase imunotolerante”, ocorre mais frequentemente em pacientes que adquiriram a infeção no período perinatal.^{4,5} Caracteriza-se por ter níveis séricos detetáveis de AgHBs e AgHBe, níveis muito elevados de DNA do VHB e ALT persistentemente dentro da normalidade, havendo nenhuma ou pouca necro-inflamação hepática.^{9,14} Assim, esta fase também costuma ser descrita como uma etapa de “alta replicação e baixa inflamação”.^{5,9} Foi notado também, que existe um alto nível de integração do DNA do VHB, bem como a expansão clonal dos hepatócitos, o que poderá indicar que a carcinogénese hepática já estará em curso nesta fase inicial da infeção.^{9,14} De referir que os pacientes que se encontram nesta fase são altamente contagiosos, tendo em conta os elevados níveis de DNA do VHB e a presença de AgHBe.⁹

No seguimento desta, ocorre frequentemente progressão para doença ativa, com o aparecimento de necro-inflamação hepática, descrita na fase seguinte.¹⁴

- Fase 2 – Hepatite crónica B AgHBe-positiva

Anteriormente denominada de fase “imuno-ativa”, a fase 2 é caracterizada pela presença de AgHBe, níveis elevados de DNA do VHB, ALT elevada e necro-inflamação hepática moderada a grave, com progressão acelerada para fibrose.^{9,14} Esta pode surgir vários anos após o início da fase 1, sendo mais frequente o seu aparecimento em indivíduos infetados durante a fase adulta.⁹

Doentes que se encontrem nesta fase, poderão evoluir por duas vias distintas. Na grande maioria irá ocorrer seroconversão do AgHBe e supressão do DNA do VHB, ocorrendo remissão da doença e entrando em fase 3 (Infeção VHB crónica AgHBe-negativa). Por outro lado, caso ocorra falha no

controle do vírus, poderão progredir para a fase 4, ou seja, para uma Hepatite Crónica B AgHBe-negativa.^{9,14}

- Fase 3 – Infecção VHB crónica AgHBe-negativa:

Esta fase era anteriormente denominada de “portador inativo” ou “fase não replicativa”, sendo caracterizada pela presença anti-HBe, níveis de DNA do VHB inferiores a 2000 UI/mL (níveis baixos ou indetetáveis) e aminotransferases dentro dos valores da normalidade.^{9,14} Pacientes que permanecem nesta fase têm baixo risco de progressão para cirrose e CHC, embora possam progredir para HBC.⁹ Quanto mais precoce for a seroconversão do AgHBe, principalmente se ocorrer antes do aparecimento de marcadores de fibrose hepática, melhor será o prognóstico e maiores serão as taxas de remissão da doença, dependendo do grau de lesão que o fígado apresente.¹⁴ Estudos demonstram que, uma pequena proporção de doentes (cerca de 1 a 3% dos casos por ano), consegue alcançar a regressão da doença de forma espontânea, evoluindo para a cura funcional da doença.^{9,14}

- Fase 4 – Hepatite crónica B AgHBe-negativa:

A fase 4, conhecida previamente por “fase de reativação” ou “fase de imunoescape”, caracteriza-se por ter AgHBe negativo, anti-HBe positivo e níveis de DNA do VHB e de ALT moderados a elevados, ambos de forma persistente ou flutuante.⁹ Para além disso, a histologia hepática nestes doentes, demonstra a presença de necroinflamação hepática e, eventualmente, fibrose.⁹ Assim, compreende-se que, apesar de haver seroconversão do AgHBe, os marcadores de lesão hepática apresentam-se novamente elevados, justificando o nome atribuído a esta fase (“fase de reativação”). Frequentemente, estes doentes apresentam uma infecção por um mutante do VHB, com mutações na região do pré-core e/ou do promotor do core basal, que interferem ou impedem a expressão do AgHBe.^{9,14} No entanto, são detetados níveis de AgHBc nas células hepáticas, o que demonstra que a doença ainda se encontra ativa.¹⁴

Os doentes nesta fase são geralmente mais velhos e apresentam doença hepática mais avançada, tendo em conta que esta fase surge num estadio mais avançado da doença.^{9,14} Por essa razão, a taxa de remissão da doença nestes doentes é muito baixa.⁹

- Fase 5 – Fase AgHBs-negativa:

Também chamada de fase de “infecção oculta”, a fase 5 caracteriza-se por ter AgHBs negativo e anticorpos para o AgHBc presentes (anti-HBc), bem como níveis de ALT normais e frequentemente níveis séricos de DNA do VHB indetetáveis.⁹ No entanto, encontra-se presente o DNA do VHB (cccDNA) no interior do núcleo dos hepatócitos.⁹ A evolução para cirrose nestes doentes, depende da fase em que o AgHBs se tornar indetetável. Caso a perda do AgHBs ocorra antes do início do desenvolvimento de cirrose, o risco de evolução para cirrose ou CHC é muito reduzido. Se, por outro lado, a cirrose já se tenha começado a desenvolver, o risco de CHC permanece elevado, o que torna fundamental a vigilância apertada destes doentes.⁹

Caso um doente nesta fase seja submetido a terapêutica imunossupressora, poderá levar a uma reativação do VHB.⁹

Com base nos estudos que tem vindo a ser desenvolvidos no sentido da cura da HBC, são propostas duas fases adicionais que, por enquanto, ainda são teóricas. Visando a eliminação do vírus essas duas fases constam em “fase de eliminação do cccDNA” e “fase de eliminação dos hepatócitos que integraram o VHB”.⁵

Por entre todas estas fases, os níveis de ALT sérico e de DNA do VHB, bem como a presença ou ausência de fibrose hepática serão importantes preditores de *outcome* a longo prazo, permitindo decidir e planear o início da terapêutica e a resposta à mesma. Tendo isto em conta, será importante a monitorização seriada destes níveis, de forma a orientar as decisões terapêuticas e ainda o recurso a biópsia hepática ou elastografia para estadiamento da gravidade da doença.³

Tratamento:

Indicações para o tratamento

As *guidelines* propostas com recomendações para o início de terapêutica antiviral em doentes com HBC, diferem entre a Sociedade Americana de Doenças do Fígado e a Sociedade Europeia. A *EASL HBV clinical practice guidelines 2017*⁹ propõe as seguintes recomendações, descrevendo que devem iniciar terapêutica antiviral os abaixo mencionados (grau de recomendação 1):

- Todos os doentes com HBC, que apresentem níveis de DNA de VHB superiores a 2.000 UI/ml, valores de ALT superiores ao limite superior da normalidade e/ou presença de necro-inflamação ou fibrose hepática moderada, quer tenham AgHBe positivo ou negativo;
- Todos os doentes com cirrose compensada ou descompensada, com qualquer nível de DNA de VHB e independentemente dos níveis de ALT.
- Doentes com DNA de VHB superior a 20.000 UI/ml e ALT superior a 2 vezes o limite superior da normalidade, independentemente do grau de fibrose.

A *EASL*, refere ainda as seguintes recomendações de grau 2:

- Doentes com infeção crónica por VHB, de idade superior a 30 anos, AgHBe positivos, com ALT persistentemente normal e níveis de DNA de VHB elevados podem iniciar tratamento, independentemente da gravidade das lesões histológicas hepáticas;
- Doentes com infeção crónica por VHB, AgHBe positivo ou negativo, associado a história familiar de CHC ou cirrose e manifestações extra-hepáticas, podem iniciar terapêutica, mesmo que as indicações típicas para tratamento não se encontrem presentes.

Tratamentos atuais

Os tratamentos disponíveis atualmente para o tratamento da HBC resumem-se aos análogos dos nucleos(t)ídeos (NAs) e ao Interferão- α padrão (IFN- α) ou Interferão- α peguado (PegIFN- α).^{5,9,14}

a) Análogos dos núcleos(t)ídeos

Os análogos dos nucleos(t)ídeos tem como função inibir a ação da transcriptase reversa interferindo assim, na síntese do DNA viral a partir do pgRNA.⁵ Estes fármacos não têm ação direta no cccDNA, o que justifica a ocorrência de reativação viral após interrupção do tratamento.¹³ Na Europa, encontram-se aprovados os seguintes NAs: lamivudina, telbivudina, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF), adefovir e entecavir.^{5,17,18} De entre os referidos, o TDF, o TAF e o entecavir são os que têm uma atividade antiviral mais potente levando, num grande número de doentes, a níveis de DNA de VHB indetetáveis, normalização do ALT e/ou melhoria na histologia hepática.⁵ Uma meta-análise que combinou 5 estudos, demonstrou que a incidência de CHC, nos doentes a realizar tratamento com NAs, foi reduzida em 78%, principalmente nos AgHBe positivos.¹⁹

Estes fármacos são administrados por via oral, uma vez por dia, sendo muito bem tolerados e seguros.^{5,13} Estes deverão ser administrados até que sejam alcançados os *endpoints* desejados, nomeadamente a perda do AgHBs e níveis de DNA do VHB indetetáveis (baseados em ensaios com um limite mínimo de deteção de 10-20 UI/mL no sangue).^{5,10} Entre estes dois objetivos, a perda de AgHBs poderá demorar mais tempo a ser atingida, estimando-se um tempo médio previsto para 36 anos em doentes AgHBe positivo e 39 anos para indivíduos AgHBe negativos.²⁰ Por esta razão e, consequentemente, por raramente ocorrer uma cura funcional, a terapêutica com NAs deverá ser feita de forma prolongada ou, até mesmo, para toda a vida.⁵

Esta necessidade de tratamento a longo prazo, poderá levar ao desenvolvimento de mutações que causem maior resistência a estes antivirais. Para além da elevada eficácia do TDF, do TAF e do entecavir, estes também são os que apresentam menores taxas de desenvolvimento de resistências, o que os tornam numa melhor opção.^{5,13}

b) Interferão- α padrão e Interferão- α peguilado

O IFN- α atua através de diversos mecanismos sendo que, para além de atividade antiviral é capaz de induzir controlo imunológico, ao interferir em quase todas as fases da resposta imune inata e adaptativa contra o VHB.^{5,9} Atualmente o PegIFN- α é mais utilizado do que o IFN- α padrão, apresentando a vantagem de ter uma forma de administração mais conveniente (administração semanal). O primeiro é administrado por via subcutânea, 1 vez por semana, durante 48 semanas, face a forma de administração de IFN- α padrão por via subcutânea, 3 vezes por semana durante 6 a 12 meses.⁵

A grande vantagem da utilização de PegIFN- α , deve-se ao facto de conseguir induzir controlo imunológico a longo prazo com um tratamento de duração finita (cerca de 1 ano) e ainda a ausência de mutações causadoras de resistência.^{5,9} Em contrapartida, as principais desvantagens deste tratamento assentam na grande variabilidade de resposta, bem como o seu perfil de segurança desfavorável, o que faz com que um número limitado de doentes sejam elegíveis para este tratamento.⁹ Esta limitação deve-se ao seu grande número de efeitos laterais (sintomas influenza-like, fadiga, cefaleias, supressão da medula óssea, depressão, entre outros) e ainda à sua lista de contraindicações, nomeadamente doentes com cirrose descompensada (por aumentar o risco de sépsis grave), insuficiência hepática aguda, imunodeprimidos ou doentes em tratamento quimioterápico.^{5,13}

Nos doentes a realizar tratamento com IFN- α , uma resposta virológica é definida como níveis de DNA do VHB inferiores a 2000 UI/mL, em avaliação realizada 6 meses após o início da terapêutica e no fim da mesma. Para além disso, espera-se uma normalização dos níveis de transaminases séricas.¹⁰ Os níveis de AgHBs também poderão ser úteis para prever e/ou monitorizar a resposta ao tratamento sendo que foi demonstrado em estudos, que a *clearance* do AgHBs continua a ocorrer, mesmo anos após a conclusão do tratamento.^{14,21}

Objetivos das terapêuticas atuais vs terapêutica curativa

Os principais objetivos das terapêuticas atuais para o VHB, passam pela redução da carga viral, melhoria da sobrevida e da qualidade de vida dos doentes, tal como a prevenção da progressão da doença para cirrose, CHC ou até mesmo morte.^{5,9,10,14} Pretende-se que com a utilização dos fármacos antivirais atuais se consigam obter respostas bioquímicas e virológicas associadas a melhoria dos resultados clínicos.¹⁰ No que diz respeito ao tratamento com análogos dos nucleos(t)ídeos, esta resposta virológica é definida como tendo um DNA do VHB indetetável (tendo como base ensaios com um limite mínimo de deteção de 10-20 UI/mL).¹⁰ Para o tratamento com IFN, a resposta virológica será definida como um nível sérico de DNA do VHB inferior a 2000 UI/mL, medido 6 meses após o início do tratamento e no fim desse tratamento. Para além disso, requer que exista uma normalização dos níveis de transaminases.¹⁰

No entanto, este tipo de terapêutica não permite uma verdadeira “cura” da HBC.¹⁰ Apesar de haver resolução clínica, com inibição da replicação viral e atraso da progressão para estadios mais avançados, não ocorre erradicação completa do vírus.⁸ Isto deve-se ao facto de, o VHB ter capacidade de integrar aleatoriamente o seu genoma no genoma do hepatócito e de deixar alguns destes infetados com o cccDNA do VHB, sobre o qual as terapêuticas atuais não conseguem atuar. O cccDNA do VHB e o genoma do vírus, podem persistir nos hepatócitos ao longo da vida destes indivíduos e ocorrer reativação viral em situações de supressão imunológica.⁸ Por estes motivos, as formas de tratamento atual, têm de ser cumpridas a longo-prazo ou até mesmo para toda a vida, diminuindo o risco de uma possível reativação.⁵ Isto verifica-se principalmente para os análogos de nucleos(t)ídeos de última geração, que tiveram um grande progresso e que têm demonstrado maior eficácia na reversão da fibrose e na redução da probabilidade de progressão para CHC numa grande percentagem de doentes (embora não em todos), mas que deve ser realizado de forma prolongada.

No sentido de colmatar esta situação, as novas terapêuticas têm como grande foco que o tratamento seja finito e que, em simultâneo, cumpra os objetivos de remissão da doença.⁸ Pensa-se que se conseguirá atingir este objetivo através de uma melhor compreensão da biogénese e homeostase do cccDNA do VHB.⁸ Pretende-se com esta nova abordagem terapêutica a cura da doença crónica, definindo-se como *endpoints* ideais do tratamento, a erradicação do cccDNA intra-hepático e do DNA do VHB integrado, a perda do AgHBs e um DNA do VHB indetetável (cura esterilizante completa).^{7,22}

Definição de cura

Com base nos objetivos propostos e nos diferentes tratamentos, existem diferentes definições de cura, confrontando-se entre cura funcional, cura completa/esterilizante e ainda uma cura parcial.

O tratamento realizado na atualidade, visa como objetivo ideal uma cura funcional. Esta é definida pela perda do AgHBs de forma sustentada (com ou sem seroconversão), bem como níveis de DNA do VHB indetetáveis e quantidades de cccDNA e de DNA do VHB integrado persistentemente baixas.^{8,10} Nesta situação os doentes conseguem voltar a um estado de saúde equivalente ao de um indivíduo que recuperou espontaneamente da infeção por VHB, tendo probabilidade reduzida de evoluir para cirrose ou CHC.⁵ No entanto, de notar que esta definição coincide com a descrição da fase de “infeção oculta” da história natural da doença, o que significa que com estímulo imunossupressor o doente pode voltar a reativar a doença, além de não ser tão linear este baixo risco de evolução para estadios mais avançados.

Por outro lado, as terapêuticas atualmente em desenvolvimento, visam uma cura completa/esterilizante que, como descrito acima, se caracteriza pela eliminação do cccDNA e do DNA do VHB integrado, juntamente com a perda sustentada do AgHBs e DNA do VHB indetetável.^{10,22} No entanto, estes *endpoints* poderão não ser viáveis, uma vez que ainda não é possível a erradicação do cccDNA nem do DNA do VHB integrado.²² Tendo isto em conta, têm-se colocado objetivos menos ambiciosos, tentando-se pelo menos alcançar a perda do AgHBs e níveis indetetáveis de DNA do VHB, com um tratamento que seja finito e que leve à resolução da lesão hepática.⁷ Deve-se, no entanto, continuar a fazer esforços e desenvolvimentos no sentido de tornar concretizável o objetivo principal.⁵

Uma terceira definição de cura tem sido proposta, denominada de cura parcial, a qual é definida por haver supressão viral completa e um DNA do VHB persistentemente indetetável mantendo, no

entanto, AgHBs detetável no soro após conclusão de um curso finito de terapêutica.^{7,8} Este ponto de situação é observado numa grande proporção de doentes, mas deve-se ter em consideração que a ausência de perda do AgHBs torna pouco provável a resolução da doença, havendo grande risco de reativação e de progressão.⁷

Em suma, tendo em conta que atualmente ainda não é possível erradicar o cccDNA do VHB nem o DNA do VHB integrado de todas as células infetadas, a definição de cura que parece mais concretizável será a cura funcional.⁸

Novas abordagens terapêuticas

Tendo como base o ciclo de vida do VHB e a resposta imune do hospedeiro, novas abordagens terapêuticas estão a ser desenvolvidas. Segundo estudos recentes¹⁰, esta abordagem inclui terapêuticas antivirais que poderão atuar diretamente no vírus (antiviral de ação direta) ou, de forma indireta, através da modulação de fatores do hospedeiro (antiviral de ação indireta) ou através da modulação da resposta imune (imunoterapia).⁷

Antivirais de ação direta

Os antivirais de ação direta, têm como alvo as várias etapas do ciclo de vida do VHB.⁵ Com base nessas etapas, as estratégias propostas passam pelos seguintes^{5,7,10}:

1. Inibidores de entrada

Como descrito no ciclo de vida do VHB, a entrada do vírus requer a ligação a dois recetores: os HSPGs, de baixa afinidade e o NTCP, de alta afinidade.^{7,12} Tendo isto em conta, começou-se a desenvolver formas de inibir a entrada do vírus, através de classes dirigidas à inibição destes recetores, principalmente ao NTCP, visto que este confere elevada “especificidade de espécie”.⁷

O objetivo destes inibidores, assenta no facto de poder levar à *clearance* do cccDNA, ao conseguir prevenir que ocorra infeção de novo nos hepatócitos que ainda não se encontram infetados.⁷ Isto poderá ser justificado, pelo facto de se acreditar que os ciclos de renovação e reinfeção dos hepatócitos são necessários para manter uma infeção persistente.²³

Um dos fármacos propostos é o Bulevertide, um lipopeptídeo sintético que contém o domínio pré-S1 de ligação ao recetor NTCP da grande proteína do AgHBs, com o qual estabelece uma ligação irreversível impedindo, deste modo, que o vírus estabeleça essa ligação.^{7,10}

Até então, a maioria dos estudos têm sido realizados em doentes com coinfeção por VHB e VHD pretendendo-se, no entanto, que se comece a investigar melhor em indivíduos com infeção exclusiva por VHB.¹⁰ Os estudos realizados têm vindo a demonstrar que nenhum doente consegue obter perda total de AgHBs, mas que a conjugação desta classe com outros agentes antivirais poderá ser promissora pelo seu efeito sinérgico.^{7,10}

2. Moduladores alostéricos da proteína do core

Os moduladores alostéricos da proteína do core (CpAMs), também conhecidos como moduladores de montagem do capsídeo, têm como função modular a atividade da proteína do core do VHB, interferindo com o empacotamento do pgRNA do VHB e com a transcrição reversa.¹⁰ Para além destas funções, também se tem verificado que a proteína do core do VHB, está envolvida em quase todas as fases do ciclo de vida do VHB, nomeadamente no tráfego subcelular, na libertação do genoma do VHB, no metabolismo do RNA, na montagem e no transporte do capsídeo, entre outros.⁷ Adicionalmente, esta proteína consegue também interferir na resposta imune do hospedeiro.⁷ Isto é justificado com base em estudos prévios, que demonstraram que a proteína do core do VHB se encontra no interior do núcleo dos hepatócitos infetados, em amostras de fígado de doentes cronicamente infetados.^{23,24} Foi comprovado *in vitro*, que esta proteína se liga ao cccDNA dos genes do hospedeiro, incluindo aqueles que se encontram envolvidos na resposta imune inata.²³

Com base em todas estas funções, a proteína do core torna-se um alvo importante e promissor para o tratamento da HBC, pelo que vários CpAMs têm vindo a ser desenvolvidos e se encontram sob investigação.^{7,10}

Estes CpAMs irão, portanto, inibir a montagem do capsídeo, bem como a encapsidação do pgRNA, levando à inibição da síntese do rcDNA a partir do pgRNA, tendo em conta que a transcrição reversa ocorre exclusivamente nos capsídeos virais.^{7,23}

Com base na estrutura tridimensional da proteína do core do VHB e no mecanismo de ação de cada CpAMs, duas classes foram desenvolvidas^{7,10}: Classe I e Classe II. Os CpAMs de classe I, tipificados

por heteroarildihidropirimidinas, atuam através do aumento da cinética de formação dos capsídeos, levando em consequência à formação de capsídeos mal montados. Por outro lado, os CpAMs de classe II são tipificados por fenilpropenamidas, levando a uma montagem dos capsídeos também acelerada, com formação de capsídeos morfológicamente normais mas que se encontram vazios, não tendo assim, pgRNA viral nem polimerase do VHB.^{7,10,23}

De notar que, os CpAMs parecem ser eficazes contra a replicação de mutantes do VHB que são resistentes aos NAs e ainda que são menos propensos a promover o desenvolvimento de resistências, conferindo um papel ainda mais relevante a esta classe de fármacos.^{23,25}

O primeiro CpAM a ser desenvolvido foi o NVR 3-778, tendo sido avaliado tanto de forma isolada como em associação ao Peg-IFN, em doente AgHBs positivos sem cirrose. Os estudos realizados demonstraram que a redução de DNA do VHB e do RNA do VHB foram maiores no grupo que realizou terapêutica combinada, pelo que esta abordagem é preferível ao uso isolado de cada um dos fármacos referidos.^{10,26}

Outro CpAM em estudo é o JNJ-6379, de classe II, levando então ao bloqueio da encapsidação do pgRNA e da replicação do VHB. Para além disso, este fármaco é capaz de inibir a formação de novo de cccDNA, interferindo no processo de desmontagem do capsídeo. Estudos demonstraram que a atividade antiviral deste fármaco é potente, apesar de, o facto de não ter influência no AgHBs, fazer com que as partículas deste possam ainda ser libertadas para o sangue. Continuam a ser realizados estudos referentes a este fármaco.^{7,10}

Para além do NVR 3-778 e do JNJ-6379, outros CpAMs têm vindo a ser desenvolvidos, como o BAY41-4109, GLS-4, RO7049389 (classe I) e ABI-H0731 (classe II).^{10,23}

3. RNA interferência

Foi proposto que elevados níveis de antigénios virais, são capazes de inibir a resposta imune do hospedeiro contribuindo assim, para a persistência do VHB ao apresentar estas estratégias de evasão.⁷ Desde modo, o RNA interferência (iRNA) surge como forma de atuação ao nível dos transcritos e do mRNA do VHB, levando à sua degradação.^{7,10} Este é um método altamente específico e eficiente no que diz respeito ao silenciamento genético pós-transcricional.¹⁰

Para este fim, foi criado o pequeno RNA interferência sintético (siRNA), que atua ao nível da expressão de um gene específico, ao conseguir degradar o mRNA. Isto leva à interrupção da produção do AgHBs (o que não é possível com NAs), podendo levar à restauração da resposta imune do hospedeiro, através da rápida redução dos níveis de AgHBs.¹⁰

No entanto, o siRNA apresenta como principal limitação o facto de não ter influência no cccDNA.¹⁰ Para além disso, existe alguma dificuldade na distribuição/entrega do siRNA aos hepatócitos *in vivo*, tendo em conta que este se trata de um oligoribonucleotídeo de cadeia dupla, hidrofílico e carregado negativamente, o que dificulta a sua entrega ao citosol, local onde se encontra o complexo de silenciamento induzido por RNA.²³ Têm sido desenvolvidas várias metodologias na tentativa de colmatar este inconveniente, nomeadamente o uso de nanopartículas de ácido nucleico neutro, a conjugação do siRNA com uma fração química capaz de interagir com um determinado recetor de hepatócitos e ainda, o uso de policonjugados dinâmicos onde o siRNA é conjugado com colesterol e injetado com um peptídeo de penetração celular hepatotrópico.²³

Tendo como base estas tecnologias, encontram-se em investigação algumas moléculas de siRNA, como o ARC-520, o JNJ-3989, TKM-HBV, entre outros.^{10,23}

4. Inibidores de libertação do AgHBs

Como verificado, o AgHBs é o antígeno viral mais abundante no sangue de um indivíduo com infeção por VHB, desempenhando um papel importante no controlo imunológico do VHB.¹⁰ Este, circula quase exclusivamente sob a forma de partículas subvirais (PSVs), não infecciosas, que são produzidas de forma independente da replicação viral, dificultando a realização de terapêutica dirigida.¹⁰

No sentido de promover a clearance do AgHBs, têm sido estudados polímeros de ácidos nucleicos (PANs), oligonucleotídeos sintéticos que se ligam ao AgHBs, bloqueando a sua libertação e interferindo com montagem e libertação das PSVs. Os mecanismos pelos quais este bloqueio ocorre ainda não são bem compreendidos.⁷

Os NAPs candidatos que se encontram em desenvolvimento clínico atualmente são o REP-2139 e o REP-2165. Os estudos têm demonstrado que a sua utilização em conjunto com o Peg-IFN levam a declínios acentuados do DNA do VHB e do AgHBs. É, no entanto, necessário um acompanhamento

adicional e mais prolongado de doentes submetidos a estas terapêuticas, de forma a comprovar que os resultados obtidos são sustentados.⁷

5. Neutralizadores do AgHBs

Para a neutralização do AgHBs é proposta a utilização de anticorpos monoclonais humanos recombinantes, nomeadamente o Lenervimab. Este anticorpo inibe a entrada do vírus nos hepatócitos e aumenta a resposta imune do hospedeiro, tendo em conta reduzir significativamente os níveis de AgHBs. Esta inibição ocorre através da formação de complexos imunes, neutralizando assim o AgHBs e impedindo a sua entrada.¹⁰

Estudos demonstraram boa tolerabilidade ao Lenervimab, bem como evidência de perdas sustentadas do AgHBs.²⁷ Ainda se encontra em estudo, de forma a avaliar a sua eficácia e segurança quando combinado com os NAs.¹⁰

6. Inibidores da polimerase do VHB

Apesar dos NAs, já apresentarem esta função, novos inibidores da polimerase do VHB têm vindo a ser propostos e desenvolvidos, de modo a aumentar a eficácia antiviral e melhorar a biodisponibilidade oral e a segurança. Alguns destes são o besifovir, CMX-157, AGX-1009 e o lagociclovir, que ainda estão a ser testados.⁷

Para além da função referida, pretende-se ainda otimizar a sua ação, tentando dirigir a terapêutica à ribonuclease H da polimerase do VHB, o que iria interferir na produção de novos viriões. Até então ainda não se conseguiu atingir este objetivo.⁷

7. Inibidores do cccDNA

O alcance de uma inibição completa do cccDNA seria um passo fulcral para a cura da HBC, tendo em conta que interpreta um papel fundamental no ciclo de vida do VHB, ao servir de molde para a transcrição viral e para o pgRNA, que por sua vez serve de molde para a replicação viral.^{7,10} A persistência de cccDNA no interior do núcleo dos hepatócitos é a principal causa para, até então, a HBC ser uma doença incurável, sendo por isso um caminho muito promissor.⁷

Neste sentido, tem vindo a ser propostas estratégias que bloqueiem a formação do cccDNA, que aumentem a sua destruição, silenciem a sua transcrição e/ou que estimulem a divisão celular, de forma a promover a eliminação do mesmo.^{7,10} Tal como as outras opções terapêuticas, estes ainda se encontram a ser melhor estudados e avaliados em diversos ensaios clínicos.¹⁰

Antivirais de ação indireta/Terapias moduladoras da imunidade

Os indivíduos com infeção por VHB, ficam com uma resposta imunológica inata e VHB-específica comprometida, tendo em conta que o vírus leva a exaustão das células T, a uma má atividade citotóxica, diminuição da produção de citocinas, e a expressão sustentada de recetores inibitórios.^{7,10,28} Tendo isto em conta, têm sido sugeridos vários alvos potenciais para modulação imune, de forma a gerar/restaurar tanto a resposta imune específica contra o VHB como a resposta imune inata.^{9,10} Para além disso, visa-se uma inibição profunda da replicação do VHB e da produção de AgHBs.⁹ Até então, as descobertas feitas têm sido pouco promissoras.¹⁰ De entre estas, está incluída a utilização de citocinas, agonistas dos recetores que permitem a produção de interferão, inibidores de *checkpoints* e abordagens mais específicas como a utilização de células T geneticamente modificadas e vacinas terapêuticas.⁷ Dos referidos, aqueles que se encontram sob maior investigação são os agonistas dos recetores *Toll-like* 7 (TLR7).⁹

1. Agonistas do recetor Toll-like (TLR)

Os recetores *Toll-like* (TLR) assumem uma função importante na fase inicial da infeção viral. Funcionam como sensores da infeção, iniciando as vias intracelulares que induzem a produção de mediadores antivirais, que irão suprimir a replicação do VHB e restaurar a imunidade adaptativa VHB-específica.^{7,10} No entanto, como descrito acima, na HBC todas estas capacidades de resposta estarão diminuídas.

Ao utilizar agonistas destes recetores, o objetivo será reforçar a resposta imunológica nesta fase inicial. O agonista mais estudado é o do TLR7, que ativa as células dendríticas intra-hepáticas, promovendo a produção de interferão e ativando células *natural-killer* e células T.^{7,9} O Vesatolimod (um agonista TLR7), tem vindo a ser estudado. No entanto, apesar de se comprovar resultados em modelos animais, a resposta em humanos deixa a desejar.⁷ Alguns estudos mais recentes, também demonstram em humanos que o vesatolimod, apesar de conseguir induzir uma resposta imune específica do VHB, não promove o declínio do AgHBs.¹⁰ Deste modo, vários estudos continuam a ser

realizados em humanos tanto para a utilização destes agonistas de forma isolada, como em combinação com tenofovir.²³

Outros agonistas, como agonistas de TLR8 também se encontram sob investigação.⁷

2. Terapia com células T “projetadas”

Como descrito, na infecção crônica pelo VHB, existem defeitos funcionais e quantitativos na resposta das células T VHB-específicas, ocorrendo a exaustão das mesmas e contribuindo para a persistência do vírus no hospedeiro.⁷ A restauração/estimulação desta resposta através de uma abordagem não específica poderá ser difícil, tendo em conta que as células T existentes já se encontram exaustas.⁷

Assim, uma possível abordagem poderá ser a transferência adotiva de células T recentemente modificadas, para o hospedeiro.^{10,29} Para este efeito, foram criadas *in vitro* células T capazes de reconhecer células infetadas pelo VHB, utilizando-se genes do recetor de células T (TCR) ou recetores do antígeno quimérico de células T (feito de um anticorpo específico anti-HBs).²⁹ As testagens a estas células T *in vitro*, demonstraram eliminação seletiva de linhas de células infetadas por VHB e o controlo da replicação do mesmo, causando apenas um dano hepático transitório.⁷

No entanto, existe uma grande dificuldade em implementar esta abordagem na prática clínica, uma vez que implicaria a produção de grandes quantidades de células modificadas, o que seria altamente trabalhoso, dispendioso e requereria pessoal altamente qualificado. Assim, aguarda-se que novas tecnologias e métodos sejam desenvolvidos, de forma a ultrapassar esta limitação.²⁹

3. Inibidores do checkpoint imune

Mantendo o objetivo de aumentar as células T VHB-específicas, foi proposta a utilização de inibidores dos *checkpoints* imunes, como uma forma de abordagem não específica para estimular a imunidade adaptativa.^{7,29}

Dados experimentais, evidenciaram que o bloqueio de proteínas de morte celular programada (PD1) e do seu ligando (PDL-1) *in vitro*, permitem restaurar parcialmente a função das células T VHB específicas.²⁹ Para além disso, também se demonstrou essa eficácia, na restauração de resposta imune com recurso a estas terapêuticas, em indivíduos com doenças malignas.¹⁰ No entanto, apenas foi bem

sucedido em algumas neoplasias, com dados muito limitados no que diz respeito a CHC e eficácia inadequada em indivíduos com HBC.²⁹

Ainda assim, continuam a ser desenvolvidos estudos em relação ao anti-PDL-1, na expectativa de restaurar a função das células T específicas, nomeadamente em combinação com entecavir e vacinas terapêuticas.¹⁰ Essas combinações demonstraram o aumento pretendido na função das células T.¹⁰ Fica em falta, explorar a segurança do uso prolongado destes inibidores, bem como da utilização em doentes cirróticos.⁷

4. Vacinação terapêutica

As vacinas terapêuticas surgem igualmente com o objetivo de estimular a resposta imune do hospedeiro, enquanto suprime a replicação do VHB e, por fim, leva a perda de AgHBs.¹⁰ As vacinas propostas inicialmente, terão tido boa eficácia a induzir conversão em anti-HBs, mas em termos de resultados finais não foram muito promissoras. Supõem-se que isso terá ocorrido, por ter o AgHBs como alvo único.

Estão, deste modo, a ser propostas novas vacinas que abranjam múltiplas proteínas do VHB, nomeadamente vacinas com DNA que codifica tanto AgHBs como AgHBc, entre outras. Encontram-se atualmente em estudo, tanto a sua atuação de forma isolada como combinada com NAs.^{7,10}

De notar que, tal como em terapias anteriores, torna-se difícil estimular células T que já se encontram em exaustão.²⁹

Terapêutica combinada

Com base nos tratamentos referidos acima nota-se que, na maioria das vezes, os resultados são mais satisfatórios aquando combinação de várias opções. Deste modo e à semelhança do tratamento de outras infeções virais crónicas, é provável que a utilização de vários antivirais dirigidos a múltiplas etapas do ciclo de vida do VHB e/ou uma abordagem imunomoduladora combinada consiga levar à cura da HBC.⁷

Esta abordagem combinada poderia passar pela conjugação de vários agentes antivirais com diferentes mecanismos de ação ou através da combinação de agentes que inibem a replicação viral com agentes que reduzem a carga viral.⁷

Tal como todas as opções terapêuticas se encontram em estudo, estas teorias também carecem de melhor investigação, nomeadamente no que diz respeito à escolha dos agentes a serem utilizados, qual a sequência da sua utilização bem como, compreender a segurança e as doses a administrar.⁷

Estratégias propostas – ICE-HBV

A *International Coalition to Eliminate HBV* (ICE-HBV), trata-se de um grupo de especialistas que se têm vindo a dedicar à descoberta da cura da HBC. Este grupo propõe duas estratégias de para atingir essa cura: inicialmente, curar a infeção pelo VHB sem matar as células infetadas, seguindo-se para uma segunda estratégia em que se induz controlo imune de forma a eliminar essas mesma células de forma segura.⁸

A primeira estratégia (curar a infeção pelo VHB sem matar as células infetadas), assenta na eliminação do cccDNA, tendo em conta que esta é a barreira mais importante para a cura da infeção crónica pelo VHB. Essa seria, portanto, a abordagem mais direta e eficiente de cura segura e duradoura.⁸

Tendo em conta que o cccDNA não é completamente erradicado aquando a resolução espontânea ou induzida por tratamento da HBC, é pouco provável que se consiga erradicar na totalidade, apenas com tratamento farmacológico. Por este motivo pensa-se que, para que se atinja o objetivo pretendido, seja necessário também um silenciamento transcricional do *pool* residual de cccDNA, após a maior parte do cccDNA já formado ter sido eliminado. É proposto, então, que a proteína HBx seja um bom alvo para o controlo transcricional do cccDNA, uma vez que esta é importante na expressão e estabilidade do mesmo.⁸

Neste sentido, a ICE-HBV propõe que sejam feitas mais pesquisas direcionadas à eliminação do cccDNA e/ou ao silenciamento permanente da sua transcrição, para além de sugerir que novos modelos serão necessários, face às limitações dos modelos atuais e ao facto dos estudos até ao momento se terem dirigido mais ao genótipo D do VHB.⁸

Como segunda estratégia, a ICE-HBV sugere a indução do controle imune, para eliminação das células infetadas por VHB de forma segura, com base nas terapêuticas imunomoduladoras anteriormente descritas. Apesar de várias propostas promissoras, a etapa crítica da sua utilização passa por garantir uma avaliação imunológica adequada, de forma a compreender em que aspetos pode ser

melhorada a sua eficácia para as gerações futuras de imunoterapia. Para além disso, com base nas limitações já descritas, torna-se importante compreender melhor os mecanismos que levam as células T à exaustão e até que ponto a funcionalidade dessas células pode ser restabelecida.⁸

O que se espera para o futuro?

Perante os avanços que se tentam estabelecer, a OMS³⁰ tem como objetivo destituir a HBC do estatuto de grande ameaça à saúde pública até ao ano de 2030. Neste sentido, a vacinação assume o papel primordial, juntamente com o aumento da proporção de doentes elegíveis tratados, sendo objetivo atingir-se os 80%, igualmente até 2030. Para que isto seja possível a testagem para o VHB, deverá aumentar a nível global, dando-se prioridade aos países de maior endemicidade, bem como se deverá aumentar o acesso às formas de tratamento eficazes contra a doença. Entretanto, todos os esforços continuarão a ser feitos no sentido de se apurar e melhorar as estratégias terapêuticas curativas o que, a longo prazo, permitirá redução de custos aos sistemas de saúde.³¹

Conclusão

Relativamente à epidemiologia da HBC, nota-se que, apesar de adotadas várias medidas preventivas (nomeadamente a vacinação) e apesar de Portugal ser um país de baixa endemicidade, o número de novas infeções pelo VHB continua elevado, sendo a principal via de transmissão a perinatal.

O VHB tem um ciclo de replicação complexo, armazenando DNA no interior do núcleo dos hepatócitos, o que torna a doença difícil de curar através das opções terapêuticas atualmente disponíveis. Para além disso, o processo de controlo do vírus é imunomediado, o que nos permite concluir que nem todos os indivíduos que contactam com o vírus, vão desenvolver infeção crónica. Isso dependerá da idade e de diversos fatores do hospedeiro (por exemplo, se é imunocompetente ou imunocomprometido). Deste modo, o que se verifica é que predomina o desenvolvimento de infeção crónica nos recém-nascidos de mães AgHBe-positivas (90% dos casos de HBC).

Em relação ao diagnóstico, importante ressaltar que infeção crónica pelo VHB é diferente de HBC. Deste modo, os critérios que fazem o diagnóstico da cada um são distintos. Infeção crónica pelo VHB é diagnosticado através da deteção de AgHBs em duas amostras intervaladas por 6 meses. Por outro lado, a HBC, para além deste critério, requer também a presença de marcadores de lesão hepática, evidência de necro-inflamação e/ou fibrose, tal como uma replicação viral marcada.

Os tratamentos disponíveis atualmente (NAs e IFN- α /PegIFN- α), são excelentes na redução da carga viral, na melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos doentes, conseguindo ainda prevenir a progressão da doença para cirrose, CHC e até a morte. No entanto, não permitem erradicar o vírus, o que faz com que não exista uma verdadeira “cura”. As novas terapêuticas que estão a ser desenvolvidas, pretendem que esta cura seja atingida, nomeadamente através da atuação no cccDNA. São várias as propostas de intervenção, atuando em vários alvos do ciclo de vida do vírus. No entanto, as conclusões em relação à eficácia e segurança destes fármacos ainda não são claras, pelo que a continuidade dos estudos e investigação em relação aos mesmos é importante, para que se consiga chegar ao objetivo pretendido: a cura efetiva da infeção pela erradicação do vírus.

Ainda assim, pensa-se que estes objetivos, para já, são demasiado ambiciosos, mas não impossíveis de alcançar daqui a uns anos. A OMS visa que, pelo menos, em 2030 a HBC já não seja uma das grandes ameaças à saúde pública, através do recurso à vacinação, da maior testagem para o VHB, do aumento do número de doentes elegíveis tratados e do aumento do acesso ao tratamento.

Bibliografia

1. Hepatitis B [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Consultado pela última vez a 2022/02/19.
2. Vírus da hepatite B (VHB) [Internet]. SNS24. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vhb/>. Consultado pela última vez a 2022/02/19.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560–1599.
4. NOCs – Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia [Internet]. Available from: <https://www.spg.pt/clinicos/nocs/>. Consultado pela última vez a 2022/02/19.
5. Gish RG, Given BD, Lai CL, *et al.* Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res.* 2015 Sep;121:47–58.
6. *hepatites-virais-programa-nacional-2019-dgs.pdf* [Internet]. Direção Geral de Saúde. Available from: <https://www.sip-spp.pt/media/0r3pxisw/hepatites-virais-programa-nacional-2019-dgs.pdf>. Consultado pela última vez a 2022/02/21.
7. Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun;49(2):215–238.
8. Revill PA, Chisari FV, Block joan M, *et al.* A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;4(7):545–558.
9. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, *et al.* EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017 Aug;67(2):370–398.
10. Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 28;22(1):213.
11. Hepatite em Portugal [Internet]. HEPIC. Available from: <https://hepic.pt/hepatite-em-portugal/> Consultado pela última vez a 2022/02/24.
12. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res.* 2020 Oct;182:104925.
13. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2053–2063.
14. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Feb 26;33(2):e00046-19.
15. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol.* 2013 Jan;48(1):13–21.

16. Chen CJ, Yang HI, Su J, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65–73.
17. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B - Terrault - 2016 - Hepatology - Wiley Online Library [Internet]. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28156> Consultado pela última vez a 2022/02/05.
18. Lok ASF, McMahon BJ, Brown Jr. RS, *et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284–306.
19. Sung JJY, Tsoi KKF, Wong VWS, Li KCT, Chan HLY. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 1;28(9):1067–1077.
20. Zoutendijk R, Hansen BE, van Vuuren AJ, Boucher CAB, Janssen HLA. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. *J Infect Dis*. 2011 Aug 1;204(3):415–418.
21. Buster EHJ, Janssen HLA. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection--immune modulation or viral suppression? *Neth J Med*. 2006 Jun;64(6):175–185.
22. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1296–1313.
23. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *Journal of Hepatology*. 2016 Apr 1;64(1, Supplement):S117–S131.
24. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of Liver Disease, Nuclear HBcAg, Viral Replication, and Hepatitis B Virus DNA in Liver and Serum of HBcAg Vs. Anti-HBe Positive Carriers of Hepatitis B Virus. *Hepatology*. 1983;3(5):656–662.
25. Billioud G, Pichoud C, Puerstinger G, Neyts J, Zoulim F. The main hepatitis B virus (HBV) mutants resistant to nucleoside analogs are susceptible in vitro to non-nucleoside inhibitors of HBV replication. *Antiviral Res*. 2011 Nov;92(2):271–276.
26. Yuen MF, Gane EJ, Kim DJ, *et al.* Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Capsid Assembly Modulator NVR 3-778 in Patients with Chronic HBV Infection. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1392-1403.e7.
27. Lee HW, Park JY, Hong T, Park MS, Ahn SH. Efficacy of Lenervimab, a Recombinant Human Immunoglobulin, in Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenteol Hepatol*. 2020 Dec; 18(13):3043-3045.e1.
28. Ye B, Liu X, Li X, Kong H, Tian L, Chen Y. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. *Cell Death Dis*. 2015 Mar 19;6:e1694.
29. Bertoletti A, Le Bert N. Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gut Liver*. 2018 Sep;12(5):497–507.

30. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis [Internet]. World Health Organization; 2016. Report No.: WHO/HIV/2016.06. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>. Consultado pela última vez a 2022/03/15.
31. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, *et al.* Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Dec;16(12):1399–1408.