

PROGRESSO NO TRATAMENTO DAS HEPATITES CRÓNICAS VÍRICAS

MIGUEL CARNEIRO DE MOURA *

Serviço de Medicina II. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

RESUMO

As hepatites crónicas víricas compreendem três doenças distintas: a hepatite crónica B, a hepatite crónica delta e a hepatite crónica não-A, não-B. Estas doenças distinguem-se das formas de hepatite crónica não-vírica não só pela etiologia e testes serológicos, mas também com base na sua história natural e na resposta às terapêuticas imunossupressoras.

Os corticosteroides não mostraram ser benéficos nas hepatites víricas crónicas e podem até ser prejudiciais. Os agentes anti-víricos como o monofosfato da adenina do arabinosido e o aciclovir inibem o VHB mas não mostraram alterar favoravelmente a história natural das hepatites B e não-A, não-B.

O interferão alfa inibe os níveis séricos do VHB e do VHD, e um tratamento prolongado pode induzir a remissão em 30 a 60% dos doentes com hepatite crónica B. Um tratamento prolongado com uma dose baixa de interferão alfa pode associar-se a uma melhoria dos enzimas séricos e da histologia hepática em 50-80% dos doentes com hepatite crónica não-A, não-B.

Os agentes anti-víricos que estão a ser avaliados incluem o interferão gama, o desoxiaciclovir, o foscarnet e os dideoxynucleósidos.

SUMMARY

Advances in the treatment of chronic viral hepatitis

Chronic viral hepatitis comprises three separate, distinct diseases: chronic hepatitis B, chronic delta hepatitis and chronic non-A, non-B hepatitis. These diseases can be separated from non-viral forms of chronic hepatitis not only on the basis of serologic tests and etiology but also on the basis of natural history and response to therapy.

Corticosteroids have not been found to be beneficial in chronic viral hepatitis. They may be detrimental. Anti-viral agents such as adenine arabinoside monophosphate and acyclovir inhibit HBV in serum but have not been shown to favorably affect the natural history of chronic hepatitis B or non-A, non-B hepatitis.

Alpha interferon inhibits serum levels of HBV and HDV, and long term therapy induces remission in 30-60% of patients with chronic hepatitis B. Long-term low dose therapy has been associated with improvement in serum enzymes and liver biopsy histology in 50-80% of patients with chronic non-A, non-B hepatitis.

Antivirals that will be evaluated in the future include gamma interferon, deoxyacyclovir, foscarnet and dideoxynucleosides.

INTRODUÇÃO

As hepatites crónicas víricas compreendem três doenças distintas e hoje bem estudadas: a hepatite crónica B, a hepatite crónica delta e a hepatite crónica não-A, não-B. Estas doenças distinguem-se das formas de hepatite crónica não-vírica não só pela etiologia e testes imunológicos, mas também com base na sua história natural e na resposta às terapêuticas imunossupressoras. Nesta revisão vamos apresentar, na perspectiva do clínico geral e do internista, os avanços que se têm registado no diagnóstico e na terapêutica das três principais formas de hepatite crónica vírica.

Os objectivos da terapêutica são eliminar o vírus, diminuir os sintomas e melhorar a função e a histologia hepáticas e assim impedir o desenvolvimento da cirrose e eventualmente do carcinoma hepatocelular. Nenhum dos tratamentos actualmente propostos conseguiu todos estes objectivos mas os resultados nos últimos 5 anos têm sido impressionantes.

HEPATITE CRÓNICA B

É actualmente uma das doenças hepáticas crónicas mais frequentes. O estado de portador crónico do antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) afecta cerca de 5% da população mundial¹. Em Portugal, com uma prevalência média de 1.5 a 2%, existem cerca de 200.000 portadores crónicos do AgHBs. Nem todos os portadores crónicos têm doença hepática; cerca de 20-40% têm hepatite crónica e apenas uma percentagem reduzida vai evoluir para a cirrose hepática ou o carcinoma hepatocelular.

O diagnóstico da hepatite crónica B deve basear-se na determinação do AgHBs e do antígeno «e» da hepatite B (AgHBe) no soro de um doente com transaminases séricas elevadas. O melhor índice da replicação viral é a demonstração do ácido desoxiribonucleico (ADN) do vírus da hepatite B (VHB) [ADN-VHB] no soro, que de momento se limita aos centros especializados. A biópsia hepática é necessária para confirmar o diagnóstico.

* Por convite da AMP

Recebido para publicação: 8 de Abril de 1988

Não existe uma terapêutica de efeito comprovado para a hepatite crónica B². Várias medidas terapêuticas têm sido propostas: imunossupressão com corticoides³⁻⁵, imunestimulação com BCG ou levamisole^{6,7}, terapêutica anti-viral com o monofosfato da adenina arabinosido⁸⁻¹¹, aciclovir¹² e os vários tipos de interferão, sobretudo o interferão alfa¹³⁻²⁰. Outros agentes têm sido indicados para ensaios clínicos, como a interleucina-2, o deoxiaciclovir, o fosfonoformato (foscarnet) e os 2'-3'-dideoxynucleósidos. De momento, o único agente terapêutico que se mostra promissor é o interferão.

Vários ensaios clínicos têm demonstrado que os corticoides são, em última análise, prejudiciais no tratamento da hepatite crónica B³⁻⁵. Por esta razão, actualmente, a maioria dos hepatologistas desaconselha esta terapêutica nos doentes com hepatite crónica B.

A adenina arabinosido (Ara-A), o monofosfato da adenina arabinosido (Ara-AMP) e o aciclovir são agentes anti-virais potentes que podem transitoriamente diminuir o nível sérico do ADN-VHB. Contudo os ensaios terapêuticos controlados não mostraram que o ARA-AMP ou o aciclovir tivessem um efeito mantido na eliminação do vírus ou na história natural da doença⁸⁻¹².

Os interferões são famílias de glicoproteínas produzidas por cada espécie animal como parte da sua defesa natural contra as infecções víricas²¹. Há três tipos principais de interferões naturais: alfa, beta e gama. Os interferões alfa humanos foram classificados em pelo menos 16 subtipos, estreitamente relacionados, com a conservação de 85 dos 166 aminoácidos em posições idênticas, mas diferentes nas suas propriedades biológicas. Os interferões alfa são produzidos pelas células mononucleares do sangue periférico. O interferão beta humano é um produto dos fibroblastos que apresenta uma homologia de 30% com o interferão alfa, existe só um único tipo molecular. O interferão gama ou imune, do qual só existe também uma forma molecular, é um produto dos linfócitos T estimulados. Existe pouca analogia molecular entre este interferão e os alfa e beta, embora tenham funções semelhantes. O interferão gama tem predominantemente uma função imunomoduladora.

Os interferões não são estritamente agentes anti-virais. Actuam por vários mecanismos, mas o efeito final é o de alterar o metabolismo da célula de forma a que a síntese e a montagem dos componentes do vírus seja impedida; esta produção de um «estado anti-virico» está limitado às células da espécie animal na qual este é induzido. Os interferões tem importantes efeitos imunoreguladores².

Embora descoberto há mais de trinta anos só o desenvolvimento da tecnologia do ADN recombinante tornou possível dispôr de quantidades de interferão suficientes para os ensaios clínicos. Os interferões recombinantes obtêm-se comercialmente pela clonagem de um dos genes apropriados e a sua expressão num vector como a *Escherichia coli*. Exemplos incluem: alfa-2b, Schering Corp; Wellferon (alfa), Burroughs Wellcome; alfa-A, Hoffman La Roche; Beta-ser, Cetus e gama interferon, Schering Corp.

Os estudos preliminares do tratamento da hepatite crónica B com o interferão alfa indicaram que um curto período de terapêutica se acompanhava de uma descida dos níveis séricos do VHB e que uma terapêutica mais prolongada (1-3 meses) podia acarretar uma eliminação do VHB do soro (perda do AgHBe, da actividade da polimerase ADN e do ADN-VHB)^{6, 13-16}. A maioria dos doentes tratados com o interferão alfa mantiveram-se AgHBs positivos. Mesmo com a persistência do AgHBs, os doentes que eliminavam o AgHBe e o DNA-VHB mostravam uma significativa diminuição das

transaminases séricas e melhoria da actividade histológica da doença hepática.

Um número importante de ensaios terapêuticos controlados com o alfa-interferão foram já realizados e estão publicados numa monografia recente¹⁷. Os resultados destes estudos indicam que 25-65% dos doentes tratados com o interferão alfa, durante 3-6 meses, com uma dose diária, em dias alternados ou três vezes por semana, administrado por via intramuscular ou subcutânea, mostram uma resposta serológica favorável. Esta percentagem de resposta com o tratamento tem de ser comparada com a seroconversão espontânea, que ocorre entre 0-15% dos casos^{5,9}. A dose de 5-10 milhões de unidades três vezes por semana parece ser eficaz. Durante o 3.^a mês da terapêutica (e às vezes mais cedo) observa-se uma elevação marcada das transaminases séricas e é neste grupo que a seroconversão ocorre com maior frequência.

Num ensaio piloto, realizado na nossa Unidade, obtivemos seroconversão AgHBe-anti-HBe em 5 ou 6 doentes tratados com IF alfa recombinante numa dose diária durante 3 meses, o que contrasta com uma seroconversão espontânea inferior a 10% em doentes similares não tratados, seguidos durante um período de tempo igual²⁰.

A Figura 1 ilustra a resposta ao IF alfa num dos nossos doentes com hepatite crónica B, AgHBs e AgHBe positivo há mais de 3 anos, que mostrou uma nitida diminuição das transaminases e seroconversão AgHBe para anti-HBe depois do tratamento. Os efeitos acessórios foram discretos, de tipo gripal, facilmente controlados com anti-piréticos como o paracetamol.

O interferão alfa representa de momento o primeiro sinal de esperança no desenvolvimento de uma terapêutica racional e segura da hepatite crónica B. A percentagem de resposta pode ser melhorada por uma modificação do esquema terapêutico como a associação com outros agentes antivirais (aciclovir, deoxiaciclovir ou interferão gama) ou a administração do interferão alfa depois de um curto período de prednisona^{10, 11, 16}.

Os corticoides aumentam a replicação viral e diminuem as respostas imunes. A interrupção da terapêutica é seguida de um aumento («rebound») da resposta imune e administrada neste período a terapêutica anti-viral deve ser mais eficaz. Perillo e colaboradores têm sido um dos principais defensores desta modalidade terapêutica. Num ensaio recente²² obtiveram a eliminação do ADN-VHB do sangue em 11 de 18 doentes tratados, em comparação com 1 de 21 dos doentes controlos. Os autores sublinham o risco de administrar prednisona a doentes hepáticos crónicos AgHBs/ADN-VHB positivos descompensados porque se pode desencadear um agravamento fatal.

Análises retrospectivas dos principais ensaios sugerem que certos factores podem indicar uma resposta favorável ao interferão alfa: I) o sexo feminino; II) as transaminases elevadas; III) um valor inicial baixo do ADN-VHB; IV) a raça não-Oriental; V) ausência de anticorpos contra o vírus da imunodeficiência e VI) não ser homossexual²³. Na reunião da EASL em Turim²² foram definidos mais claramente os factores que determinam a resposta de um doente com hepatite crónica B, ADN-VHB positiva, ao tratamento anti-viral (Quadro 1). Os estudos realizados no nosso laboratório sugerem que os doentes com hepatite crónica activa B e que apresentavam um quociente de células CD4/CD8 elevado no sangue periférico têm maior possibilidade de seroconverter²⁴. Este parâmetro imunológico deve ser avaliado em futuros ensaios de tratamento anti-viral como possível marcador de uma resposta favorável.

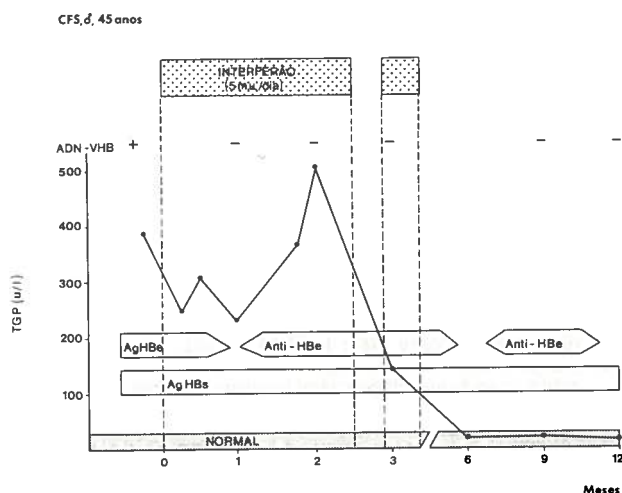


Figura 1. Doente com hepatite crónica B que respondeu ao tratamento com o alfa interferão mostrando eliminação do AgHBe e seroconversão para anti-HBe. Durante a terapêutica observou-se uma elevação da transaminase glutâmico-pirúvica. Depois do desaparecimento do AgHBe, a transaminase glutâmico-pirúvica desceu a valores normais.

QUADRO I

HEPATITE CRÓNICA B

Candidato ideal para o tratamento antiviral

1. AgHBe positivo
2. Infecção recente
3. Caucasiano
4. Heterossexual
5. Negativo para o vírus da imunodeficiência humana
6. Sem outras doenças
7. Transaminases séricas elevadas
8. Histologia hepática: actividade lobular e periportal marcada
9. Níveis baixos do ADN-VHB
10. Sem evidência de infecção pelo vírus delta

A maioria dos ensaios publicados referem-se a doentes com hepatite crónica activa B e AgHBe positivos. Os estudos futuros devem procurar definir o valor do interferão nas crianças com hepatite B, nos doentes anti-HBe positivos e que mantêm sinais de doença hepática activa e nos doentes com manifestações extrahepáticas da infecção pelo VHB, como a glomerulonefrite e a poliarterite nodosa. Os portadores do AgHBs, com transaminases normais e que não têm no soro AgHBe nem ADN-VHB não são candidatos a este tipo de terapêutica. O uso do interferão nos doentes com hepatite crónica persistente, na hepatite crónica lobular e nas formas associadas a cirrose hepática também está por definir.

HEPATITE CRÓNICA DELTA

A hepatite crónica delta só afecta indivíduos que são AgHBs positivos. A superinfecção com o vírus da hepatite delta (VHD) associa-se muitas vezes ao agravamento da doença hepática e ao rápido desenvolvimento da cirrose²⁵.

A hepatite crónica delta é mais grave que a hepatite crónica B; 60-70% por doentes com infecção crónica pelo VHD desenvolvem cirrose e a mortalidade é de 1-3% por ano²⁶. A hepatite crónica delta não é muito frequente em Portugal, sendo principalmente atingidos os grupos de alto risco, como os toxicodependentes e os hemofílicos²⁷.

A hepatite crónica delta diagnostica-se pela demonstração do anticorpo anti-VHD em alto título (> 1:100 no radio-imuno-ensaio) num portador do AgHBs. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do antígeno do VHD no soro ou o ARN-VHD (limitado a laboratórios de pesquisa) ou pela demonstração do antígeno do VHD no fígado.

Têm sido poucos os estudos sobre a terapêutica da hepatite crónica delta. Os corticoides não parecem ser eficazes²⁶. Mais recentemente, têm sido realizados ensaios pilotos com o interferão alfa^{6, 28, 29}, incluindo o do nosso grupo³⁰. Como tivemos oportunidade de observar nos nossos doentes, a terapêutica com o interferão alfa acarreta uma nitida diminuição no soro dos níveis do ARN-VHD com rápida diminuição das transaminases (Fig. 2). Os efeitos são, contudo, transitórios

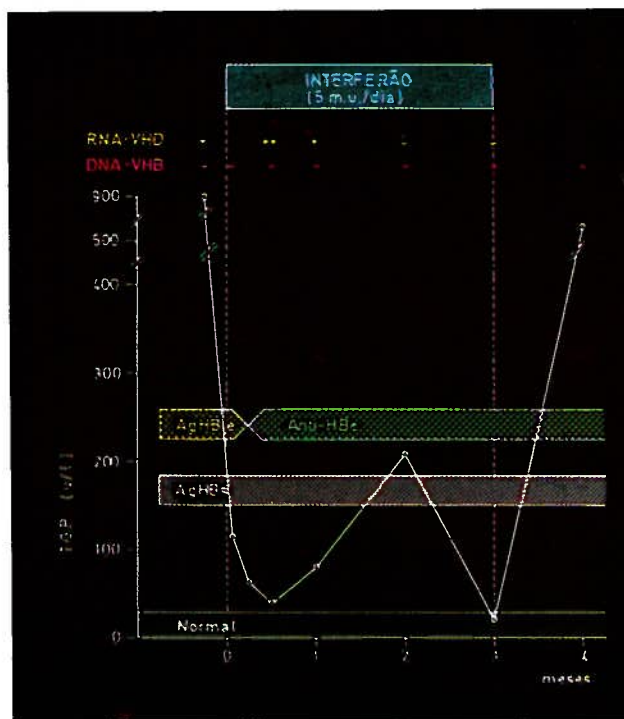


Figura 2. Doente com hepatite crónica delta associada a hepatite crónica activa e cirrose que respondeu ao tratamento com o interferão alfa com a eliminação do ARN-VHD do sangue e melhoria da actividade da doença. Pouco depois de suspender a terapêutica, a doença hepática recaiu e o ARN-VHD voltou a ser detectável no sangue (não indicado).

rios pois com a suspensão do tratamento assiste-se a um retorno do ARN-VHD e ao agravamento da lesão hepática. O único ensaio controlado, de Rosina e colaboradores²⁹, não demonstrou diferença significativa entre doentes tratados com o interferão alfa e o grupo controle. A proposta actual é a de se ensaiar tratamentos mais prolongados (12 meses) numa tentativa de controlar esta forma grave e rapidamente progressiva de hepatite crónica vírica.

HEPATITE CRÓNICA NÃO-A, NÃO-B

A hepatite não-A, não-B é devida a um agente viral ainda não identificado, que se transmite pelo sangue e derivados do sangue e que com frequência acarreta uma infecção crónica¹. A hepatite crónica não-A, não-B é geralmente uma doença incidiosa e com discreta manifestação clínica; cerca de 10-25% dos doentes evoluem para cirrose. Como não existem marcadores serológicos para a hepatite não-A, não-B, o diagnóstico é feito por exclusão das outras causas de doença hepática crónica.

Muitos hepatologistas defendem a posição que o diagnóstico de hepatite crónica não-A, não-B se deve reservar para os casos nos quais existe uma história de contágio com uma fonte possível de hepatite não-A, não-B, como uma transfusão de sangue, toxicoddependência ou acidente de picada. Os principais diagnósticos diferenciais, de exclusão, são a hepatite crónica activa auto-imune, a doença hepática associada ao alcool, as hepatopatias medicamentosas, a doença de Wilson e a hemocromatose. A ausência de um marcador serológico para a hepatite não-A, não-B dificulta os estudos para caracterizar a sua história natural e a resposta à terapêutica.

Alguns autores propuseram o uso dos corticoides na hepatite crónica não-A, não-B mas não parece ter qualquer efeito duradouro (Carneiro de Moura M., dados não publicados).

O aciclovir foi estudado num pequeno número de doentes e não demonstrou qualquer vantagem nesta doença³⁰. Recentemente, Hoofnagle e colaboradores³¹ publicaram os resultados de um ensaio piloto do interferão alfa na hepatite crónica não-A, não-B. Dez doentes com hepatite crónica não-A, não-B bem documentada, foram tratados com interferão alfa começando numa dose de 5 milhões de unidades por dia. As transaminases séricas mostraram uma nítida melhoria em 8 dos 10 doentes. A melhoria das provas hepáticas manteve-se durante o período de administração do medicamento, mesmo com doses relativamente baixas (1 milhão de unidades três vezes por semana). Nos casos em que se repetiu a biópsia hepática observou-se uma melhoria da histologia hepática em todos os doentes que tinham demonstrado uma diminuição das transaminases. Resultados semelhantes foram apresentados por Thompson e colaboradores³². Estes resultados sugerem que o tratamento prolongado com o interferão alfa pode ter um efeito favorável na evolução da hepatite crónica não-A, não-B.

BIBLIOGRAFIA

- 1 HOOFNAGLE JH, ALTER HJ. Chronic viral hepatitis. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH (eds) *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Grune and Stratton, New York: 1984: 97-113.
- 2 CARNEIRO DE MOURA M. Hepatite crónica vírica (Perspectivas terapêuticas) *J. Médico* 1988; 124: 6-14.
- 3 LAN KC, LAI CL, N RP et al. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304: 380-6.
- 4 A TRIAL GROUP OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Steroids in chronic B — hepatitis. A randomized, double-blind, multinational trial on the effects of low-dose, long-term treatment on survival. *Liver* 1986; 6: 227-232.
- 5 HOOFNAGLE JH, DAVIS GL, PAPPAS SC et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1986; 104: 12-17.
- 6 THOMAS HC, LEVER AML, SCULLY LJ, PIGNATELLI M. Approaches to the treatment of Hepatitis B Virus and Delta-related liver disease. *Seminars in Liver Disease* 1986; 6: 34-41.
- 7 FATTOVICH G, BROLLO L, PONTISSO P et al. Levamisole therapy in chronic type B hepatitis: results of a double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 1986; 91: 692-6.
- 8 HOOFNAGLE JH, HANSON RG, MINUK GY et al: Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 150-7.
- 9 GARCIA G, SMITH CI, WEISSBERG JI et al. Adenine arabinoside monophosphate (Vidarabine phosphate) in combination with human leukocyte interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1987; 107: 278-285.
- 10 PERRILLO RP, REGENSTEIN FG, BODICKY CJ et al. Comparative efficacy of ARA-AMP and prednisone withdrawal followed by ARA-AMP in treatment of chronic active hepatitis type B. *Gastroenterology* 1985; 88: 780-86.
- 11 YOKOSUKA O, OMATA M, IMAZEKI F et al. Combination of short term prednisone and adenine arabinoside in the treatment of chronic hepatitis B. A controlled study. *Gastroenterology* 1985; 89: 246-251.
- 12 ALEXANDER GJM, HEHARTY JE, FAGAN E et al. Controlled trial of acyclovir in chronic HBsAg, HBeAg positive carriers. *J Hepatology* 1985; 1: S3 [Abstract].
- 13 PETERS MG, DAVIS GL, DOOLEY JG et al. The interferon system in acute and chronic viral hepatitis. In: Popper H, Schaffner F (eds). *Progress in Liver Diseases*. New York: Grune and Stratton, 1986: 453-467.
- 14 DUSHEIKO G, DI BISCEGLIE A, BOYER A et al. Recombinant leukocyte interferon treatment in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1985; 5: 556-60.
- 15 ALEXANDER GJM, BRAHM J, FAGAN EA et al. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987; 1: 66-68.
- 16 SCHALM SW, HEIJTINK RA, VAN BUREN HR, et al. Acyclovir enhances the antiviral effect of interferon in chronic hepatitis B. *Lancet* 1985; 17: 358-360.
- 17 WILLIAMS R. (Ed.) Anti-viral agents in chronic Hepatitis B Infection. *J. Hepatology*, 1986; 3; Suppl 2: S1-S317.
- 18 FONTANGES T, SCHWAB D, BERTHILLON P et al. Efficacy of recombinant alpha interferon against chronic active hepatitis due to hepatitis B virus in anergic patients who failed to respond to other antivirals. *Hepatology* 1986; 6: 1151 [Abstract].
- 19 GOMEZ C, LA BANDA F, PORRES JC. Combined recombinant alpha and gamma interferon treatment of chronic hepatitis B. *J. Med Virol* 1987; 21: 127 [Abstract].
- 20 VELOSA J, RAMALHO F., CARNEIRO DE MOURA MC. Ensaio piloto com interferon alfa recombinante na hepatite crónica B e delta. *O Médico*; 1988; 118: 54-64.
- 21 TYRELL DAJ. Interferons and their clinical value. *Rev Infect Dis.* 1987; 9: 243-49.
- 22 SHERLOCK S. Treatment of chronic viral hepatitis. Conference Report. *J. Hepatology* 1988; 6: 113-115.
- 23 NOVICK DM, LOK ASF, THOMAS HC. Diminished responsiveness of homosexual men to antiviral therapy for HBsAg positive chronic liver disease. *J. Hepatology* 1984; 1: 29-35.
- 24 MOURA MC, LUCAS M, VICTORINO RMM: Peripheral T-cell phenotypes in chronic active hepatitis B: correlation with serum hepatitis B virus (HBV) markers and clinical features. *J. Hepatology* 1986; 3: 301-4.
- 25 KOFF RS. Fulminant Hepatitis due to HBV/HDV coinfection. *Hosp. Practice* 1987; 22: 123-154.
- 26 RIZZETTO M, VERME G, RECCHIA S et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-41.
- 27 RAMALHO F, CARNEIRO DE MOURA M, Delta hepatitis. Syllabus. III Curso Avançado de Hepatologia, Lisboa, Abril 15-16, 1988.
- 28 HOOFNAGLE JH, SMEDILE A, MULLEN K et al: Treatment of chronic delta hepatitis with recombinant human alpha interferon. *Gastroenterology* 1985; 88: 1665 [Abstract].
- 29 ROSINA F, SARACCO G, ACTIS GC et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha 2 recombinant interferon. *Gastroenterology* 1986; 90: 1762 [Abstract].
- 30 PAOAS SC, HOOFNAGLE JH, YOUNG N et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: pilot studies. *J Med Virol* 1985; 15: 1-9.
- 31 HOOFNAGLE JH, MULLAN KM, JONES BD et al: Pilot study of recombinant human alpha interferon in chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-78.
- 32 THOMPSON BJ, DORAN M, LEVER AMI et al: Alpha-interferon therapy for non-A, non-B Hepatitis transmitted by gammaglobulin replacement therapy. *Lancet* 1987; 1: 539-541.

Pedido de Separatas:
Miguel Carneiro de Moura
Serviço de Medicina II, Faculdade de Medicina de Lisboa,
Av. Egas Moniz — 1600 Lisboa