

Normas de Orientação Clínica da EASL: Abordagem da infeção crónica pelo vírus da hepatite B

Associação Europeia para o Estudo do Fígado*

Introdução

O nosso conhecimento da história natural da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) e o potencial para o tratamento da doença resultante está continuamente a melhorar. Novos dados têm sido publicados desde as anteriores Normas de Orientação Clínica (NOCs) da EASL redigidas em 2008 e publicadas no início de 2009 [1]. O objetivo deste artigo é atualizar as recomendações para a melhor abordagem da infeção crónica pelo VHB. As NOCs não abordam totalmente a prevenção, incluindo a vacinação. Adicionalmente, apesar do conhecimento ser cada vez maior, continuam a existir áreas de incerteza e, assim, os clínicos, doentes e autoridades de saúde pública devem continuar a fazer escolhas com base na evidência desenvolvida.

Contexto

Epidemiologia e consequências para a saúde pública

Aproximadamente um terço da população mundial tem evidência serológica de infeção atual ou anterior pelo VHB e 350-400 milhões de indivíduos são portadores do antigénio de superfície do VHB (AgHBs). O espetro da doença e a história natural da infeção crónica pelo VHB são diversos e inconstantes, variando de um estado de portador inativo a uma hepatite B crónica (HBC) progressiva, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) [2-4]. A doença hepática terminal ou o CHC relacionados com o VHB são responsáveis por mais de 0,5-1 milhão de mortes por ano, e atualmente representam 5-10% dos casos de transplante hepático [5-8]. Tanto fatores do hospedeiro como virais, bem como a coinfeção com outros vírus – particularmente com o vírus da hepatite C (VHC), o vírus da hepatite D (VHD) ou o vírus da imunodeficiência humana (VIH) –, juntamente com outras comorbilidades como o alcoolismo e a obesidade, podem afetar o curso natural da infeção pelo VHB, bem como a eficácia de estratégias antivirais [2-8]. A HBC pode apresentar-se como antigénio E da hepatite B (AgHBe) positiva ou negativa. A prevalência da for-

ma AgHBe-negativa da doença tem aumentado ao longo da última década, devido ao envelhecimento da população infetada pelo VHB e à predominância de genótipos específicos do VHB, e representa a maioria dos casos em muitas regiões, incluindo a Europa [4,9,10]. A morbilidade e a mortalidade na HBC estão ligadas à persistência da replicação viral e à evolução para a cirrose e/ou para o carcinoma hepatocelular (CHC). Os estudos longitudinais de doentes não tratados com HBC indicam que a incidência cumulativa de cirrose nos primeiros 5 anos após diagnóstico varia entre 8% e 20%. A incidência cumulativa de descompensação hepática nos primeiros 5 anos de é aproximadamente de 20% para doentes não tratados com cirrose compensada [2-4,11-13]. Os doentes não tratados com cirrose descompensada têm um mau prognóstico com 14-35% de sobrevivência aos 5 anos [2-4,12]. A incidência mundial de CHC tem aumentado, sobretudo devido a infeções persistentes pelo VHB e/ou pelo VHC; atualmente constitui o quinto cancro mais comum, representando cerca de 5% de todos os cancros. A incidência anual do CHC relacionado com o VBC em doentes com HBC é alta, variando entre 2% e 5% em doentes com cirrose estabelecida [13]. No entanto, a incidência do CHC relacionado com o VHB varia geograficamente e correlaciona-se com a fase da doença hepática subjacente e possivelmente com a exposição a agentes carcinogénicos ambientais, tal como a aflatoxina. A migração e os fluxos populacionais estão atualmente a mudar a prevalência e a incidência da doença em vários países europeus pouco endémicos e noutras regiões. Serão necessários recursos de saúde substanciais para o controlo da carga mundial da doença.

História natural

A infeção crónica pelo VHB é um processo dinâmico. A história natural da infeção crónica pelo VHB pode ser esquematicamente dividida em cinco fases, que não são necessariamente sequenciais.

- (1) A fase da “tolerância imunológica” caracteriza-se pela positividade do AgHBe, pelos altos níveis de replicação do VHB (refletidos nos altos níveis séricos de ADN do VHB), pelos níveis normais ou baixos de aminotransferases, pela ligeira ou nenhuma necroinflamação hepática, e pela lenta ou nenhuma progressão da fibrose [2,3,6,8]. Durante esta fase, a taxa de eliminação espontânea do AgHBe é muito baixa. Esta primeira fase é mais frequente e prolongada em indivíduos infetados no período perinatal ou primeiros anos de vida. Devido aos altos níveis de viremia, estes doentes são altamente contagiosos.
- (2) A fase de “resposta imunológica AgHBe-positiva” é caracterizada pela positividade do AgHBe, relativamente menor nível de replicação em comparação com a fase da tolerância imunológica (refletida pelos baixos níveis séricos de ADN

Palavras-chave: Vírus da hepatite B; Normas da EASL; Tratamento; Interferão alfa; Análogos nucleosídeos/nucleotídeos.

Recebido a 28 de fevereiro de 2012; aceite a 28 de fevereiro de 2012

Colaboradores: George Papatheodoridis (Coordenador & Conselho Diretivo da EASL), Maria Buti, Markus Cornberg, Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo; **Revisores:** Conselho Diretivo da EASL, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin.

*Correspondência: Sede da EASL, 7 Rue des Batoirs, CH-1205 Genebra, Suíça.

Tel.: + 41 22 807 0360; Fax: + 41 22 328 0724.

Endereço eletrónico: easloffice@easloffice.eu (Associação Europeia para o Estudo do Fígado).



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

do VHB), níveis aumentados ou flutuantes de aminotransferases, necroinflamação hepática moderada ou grave, e progressão mais rápida de fibrose comparativamente à fase anterior [2-4,6,8]. Esta fase pode ocorrer após vários anos de tolerância imunológica (quebra parcial de tolerância) e é mais frequentemente e/ou mais rapidamente alcançada em indivíduos infectados durante a idade adulta, paralelamente com a maturação da imunidade anti-VHB específica. Pode durar de várias semanas a vários anos. A taxa da eliminação espontânea do AgHBe é reforçada. Esta fase termina com a seroconversão para anti-HBe.

- (3) O “estado de portador inativo do VHB” pode seguir a seroconversão do AgHBe para o anticorpo anti-HBe. É caracterizado pelos níveis séricos de ADN do VHB indetetáveis ou muito baixos e pelas aminotransferases séricas normais. É necessário haver um seguimento mínimo de 1 ano dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) a cada 3-4 meses e dos níveis de ADN do VHB sérico antes de classificar um doente como portador inativo do VHB. Os níveis da ALT devem permanecer persistentemente nos limites tradicionais da normalidade (aproximadamente 40 UI/ml) [14], e o ADN do VHB deve ser inferior a 2 000 UI/ml. No entanto, alguns portadores inativos podem ter níveis de ADN do VHB superiores a 2 000 UI/ml (geralmente abaixo dos 20 000 UI/ml) acompanhados por níveis da ALT persistentemente normais [14-17]. Os doentes com ADN do VHB <2 000 UI/ml e valores elevados da ALT devem geralmente ser aconselhados a realizar biópsia hepática para a avaliação da causa da lesão hepática. Como resultado do controlo imunológico da infeção, o estado do portador inativo do VHB confere resultados de longo prazo favoráveis com um risco muito baixo de cirrose ou CHC na maioria dos doentes [18-20]. A eliminação do AgHBs e a seroconversão para anticorpos anti-HBs pode ocorrer espontaneamente em 1-3% dos casos por ano, geralmente após vários anos com ADN do VHB persistentemente indetetável [15]. Por outro lado, também pode ocorrer a progressão para a HBC, geralmente AgHBe-negativa [21]. Portanto, os portadores inativos do VHB devem ser seguidos *ad eternum* com determinações da ALT a cada 6 meses após o primeiro ano e com avaliação periódica dos níveis de ADN do VHB [14]. O seguimento deve ser mais intenso nos casos com níveis séricos basais de ADN do VHB acima dos 2 000 UI/ml, nos quais a avaliação não invasiva de fibrose hepática poderá ser útil e a biópsia hepática poderá mesmo ser considerada [14]. Os portadores inativos têm sido descritos como tendo níveis séricos do AgHBs <1 000 UI/ml, mas tais níveis do AgHBs podem ocasionalmente ser detetados nos doentes com HBC [22].
- (4) A “HBC AgHBe-negativa” pode seguir a seroconversão do AgHBe para os anticorpos anti-HBe durante a fase da resposta imune ou pode desenvolver-se após anos ou décadas do estado do portador inativo. Representa uma fase de resposta imune tardia na história natural da infeção crónica pelo VHB. É caracterizada por reativação periódica com um padrão de níveis flutuantes de ADN do VHB e aminotransferases e hepatite ativa [4,23-25]. Estes doentes AgHBe-negativos são portadores do VHB com um predomínio de viriões com substituições dos nucleotídeos nas regiões pré-core e/ou promotoras core basais e, por isso, são incapazes de expressar ou expressam baixos níveis de AgHBe. A HBC AgHBe-negativa está relacionada com baixas taxas de remissão espontânea prolongada da doença [4,23]. É

importante, e às vezes difícil, distinguir os verdadeiros portadores inativos do VHB de doentes com HBC ativa AgHBe-negativa, nos quais podem ocorrer fases de remissão espontânea. Os primeiros têm um bom prognóstico com um risco muito baixo de complicações, enquanto os segundos têm doença hepática ativa com um risco elevado de progressão para fibrose hepática avançada, cirrose e complicações subsequentes tais como a cirrose descompensada e o CHC. É necessária uma avaliação criteriosa dos doentes e, tal como descrito no estado do portador inativo, um seguimento mínimo de 1 ano com níveis séricos da ALT a cada 3-4 meses e níveis de ADN do VHB geralmente permitem a deteção de flutuações de atividade nos doentes com HBC ativa AgHBe-negativa [23].

- (5) Na “fase AgHBs-negativa” após a eliminação do AgHBs, pode persistir um baixo nível de replicação do VHB com o ADN do VHB detetável no fígado [26]. Geralmente, o ADN sérico do VHB não é detetável, enquanto os anticorpos anti-HBc com ou sem anti-HBs são detetáveis. A eliminação do AgHBs antes do estabelecimento da cirrose está relacionada com a melhoria dos resultados com risco reduzido de cirrose, descompensação e CHC. A relevância clínica da infeção oculta pelo VHB (com deteção de baixos níveis de ADN do VHB no fígado [<200 UI/ml] ou a não deteção de ADN do VHB no sangue) é pouco clara [26]. A imunossupressão pode levar à reativação do VHB nestes doentes [27,28]. Se a cirrose se desenvolveu antes da eliminação espontânea ou induzida pelo tratamento do AgHBs, os doentes mantêm risco de CHC [29-31] e, assim, a vigilância do CHC deve ser mantida (C2), embora o custo-efetividade da vigilância não ter sido determinado neste contexto.

Metodologia

Estas NOCs da EASL representam uma atualização das últimas NOCs da EASL sobre o VHB publicadas no início de 2009. Estas foram desenvolvidas por um Painel de especialistas de NOCs escolhidos pelo Conselho Diretivo da EASL, revistas pelos especialistas das NOCs do VHB de 2009 e aprovadas pelo Conselho Diretivo da EASL. As NOCs foram baseadas na medida do possível na evidência de publicações existentes e, se a evidência não estava disponível, na opinião e experiência profissional dos especialistas. Os manuscritos e os resumos das conferências importantes publicados antes de setembro de 2011 foram avaliados. A evidência e as recomendações nestas normas foram classificadas de acordo com o sistema de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise das Recomendações (GRADE). A força das recomendações reflete deste modo a qualidade da evidência subjacente. Os princípios do sistema de GRADE foram enunciados. A qualidade da evidência nestas NOCs foi classificada em um dos três níveis: alto (A), moderado (B) ou baixo (C). O sistema de GRADE apresenta duas classes de recomendação: forte (1) ou fraca (2) (Tabela 1). As NOCs consideram assim a qualidade da evidência: quanto maior a qualidade da evidência, mais provável será uma forte recomendação ser indicada; quanto maior for a variabilidade nos valores e nas preferências ou quanto maior a incerteza, mais provável será uma recomendação mais fraca ser indicada [32-37]. As classificações não são fornecidas para definições. Por razões práticas, em lugar das semanas, os meses foram usados em partes do manuscrito (ex.: 6 e 12 meses em vez de 24 e 48/52 semanas, respetivamente).

Tabela 1. Classificação de evidência e recomendações (adaptada do sistema GRADE) [32-37].

Classificação de evidência	Notas	Símbolo
Alta qualidade	É muito improvável que pesquisa adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Moderada qualidade	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e pode alterar a estimativa	B
Baixa ou muito baixa qualidade	É muito provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa. Qualquer estimativa do efeito é incerta	C
Classificação de recomendação	Notas	Símbolo
Forte recomendação indicada	Os fatores que influenciam a força da recomendação incluem a qualidade da evidência, os custos e os presumíveis resultados com importância para o doente	1
Recomendação mais fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou maior incerteza: é mais provável que uma recomendação fraca esteja indicada Recomendação é feita com menor certeza; maior consumo de recursos ou custos	2

Os membros do painel das NOCs consideraram as seguintes questões:

- Como deve ser avaliada a doença hepática antes do tratamento?
- Quais são os objetivos do tratamento?
- Quais são as definições de resposta?
- Qual é a abordagem ideal para o tratamento de primeira linha?
- Quais são os preditores da resposta?
- Quais as definições de resistência que devem ser aplicadas e como deve ser controlada a resistência?
- Como é que deve ser monitorizado o tratamento?
- Quando é que o tratamento pode ser interrompido?
- Como é que devem ser tratados grupos específicos?
- Quais são as questões atualmente por resolver?

Normas de Orientação Clínica

Avaliação pré-terapêutica da doença hepática

Como primeiro passo, a relação causal entre a infeção crónica pelo VHB e a doença hepática tem de ser estabelecida e é necessária uma avaliação da gravidade da doença hepática. Além disso, todos os parentes de primeiro grau e parceiros sexuais dos doentes com infeção crónica pelo VHB devem ser aconselhados a testar os marcadores serológicos do VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs) e a vacinarem-se se estes forem negativos (**A1**).

Nem todos os doentes com infeção crónica pelo VHB têm aminotransferases persistentemente elevadas. Os doentes na fase de tolerância imunológica e os portadores inativos têm níveis da ALT persistentemente normais, enquanto uma percentagem de doentes com HBC AgHBe-negativa podem ter níveis da ALT intermiten-

temente normais. Por conseguinte, o seguimento a longo prazo longitudinal apropriado é crucial.

- (1) A avaliação da gravidade da doença hepática deve incluir marcadores bioquímicos – inclusive o aspartato aminotransferase (AST) e a ALT, gama-glutamyl transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubina, albumina e globulinas séricas, hemogramas e tempo de protrombina e ecografia hepática (**A1**). Geralmente, os níveis de ALT são superiores aos de AST. No entanto, quando a doença progride para cirrose, a relação pode ser invertida. A diminuição progressiva nas concentrações séricas de albumina e/ou o aumento das gama-globulinas e o prolongamento do tempo de protrombina, muitas vezes acompanhados pela diminuição das plaquetas, são caracteristicamente observados após o estabelecimento da cirrose.
- (2) A deteção e a medição do nível de ADN do VHB são essenciais para o diagnóstico, decisão de tratamento e subsequente vigilância dos doentes (**A1**). O seguimento usando ensaios PCR quantitativos em tempo real em tempo real é fortemente recomendado devido à sua sensibilidade, especificidade, precisão e intervalo de diagnóstico alargado [38-41] (**A1**). A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu uma norma internacional para a padronização da expressão de concentrações de ADN do VHB [42]. Os níveis séricos de ADN do VHB devem ser expressos em UI/ml para assegurar a comparabilidade; o mesmo ensaio deve ser usado no mesmo doente para avaliar a eficácia antiviral. Todos os valores de ADN do VHB neste manuscrito estão descritos em UI/ml; os valores dados como cópias/ml foram convertidos para UI/ml, dividindo por um fator de 5.
- (3) Devem ser sistematicamente procuradas outras causas de doença hepática crónica, incluindo coinfeções com VHD, VHC e/ou VIH (**A1**). Os doentes com infeção crónica pelo VHB devem ser testados para os anticorpos contra o vírus da hepatite A (anti-VHA) e devem ser aconselhados a vacinar-se contra o VHA se forem anti-VHA negativos. As comorbilidades, incluindo as doenças hepáticas alcoólicas, autoimunes e metabólicas com esteatose ou esteatohepatite devem ser avaliadas (**A1**).
- (4) A biópsia hepática é frequentemente recomendada para determinação do grau de necroinflamação e fibrose, dado que a histologia hepática pode auxiliar na decisão de iniciar o tratamento (**A1**).

Normas de Orientação Clínica

As indicações para a biópsia hepática estão descritas dentro das indicações para o tratamento. A biópsia também é útil para avaliar outras possíveis causas de doença hepática, tais como a esteatose hepática. Embora a biópsia hepática seja um procedimento invasivo, o risco de complicações graves é muito baixo (1/4 000-10 000). É importante que o tamanho da amostra da biópsia por agulha seja grande o suficiente para avaliar o grau da lesão hepática, particularmente a fibrose [43] **(A1)**. A biópsia hepática não é geralmente necessária nos doentes com evidência clínica de cirrose ou naqueles a quem o tratamento é indicado, independentemente do grau de atividade ou estadió da fibrose **(A1)**. Há um interesse crescente no uso de métodos não-invasivos, tais como os marcadores séricos e a elastografia transitória, para avaliar a fibrose hepática e complementar ou evitar uma biópsia hepática [44-51]. A elastografia transitória, que é um método não-invasivo amplamente utilizado na Europa, oferece alta precisão diagnóstica para a deteção de cirrose, embora os resultados possam ser alterados por inflamação grave associados a altos níveis de ALT e o valor de *cut-off* ideal de rigidez hepática difere entre vários estudos [52,53].

Meta do tratamento

O objetivo do tratamento da HBC é melhorar a qualidade de vida e sobrevida, impedindo a progressão da doença para a cirrose, cirrose descompensada, doença hepática terminal, CHC e morte. Este objetivo pode ser alcançado se a replicação do VHB for suprimida de forma continuada. Assim, a redução da atividade histológica da HBC diminui o risco de cirrose e de CHC, particularmente em doentes não cirróticos [54] **(B1)**. No entanto, a infeção crónica pelo VHB não pode ser completamente erradicada devido à persistência do ADN circular fechado ligado covalentemente (cccDNA) no núcleo dos hepatócitos infetados, o que pode explicar a reativação do VHB [26,55,56]. Além disso, o genoma do VHB integra o genoma do hospedeiro e pode favorecer a oncogénese e o desenvolvimento do CHC [57-59].

Objetivos do tratamento

O tratamento deve assegurar um grau de supressão virológica que levará à remissão bioquímica, melhoria histológica e prevenção de complicações. O objetivo ideal é a eliminação do AgHBs, o que todavia é raramente alcançável com os fármacos anti-VHB atualmente disponíveis. Um objetivo mais realista é a indução de remissão virológica contínua ou mantida.

- (1) Nos doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos, o objetivo ideal é a eliminação mantida do AgHBs pós-tratamento, com ou sem seroconversão para o anti-HBs. Tal está relacionado com uma remissão completa e definitiva da atividade da HBC e com um melhor resultado a longo prazo **(A1)**.
- (2) A indução da resposta bioquímica e virológica pós-tratamento contínua em doentes AgHBe-negativos (tanto nos casos basais AgHBe-positivos com seroconversão duradoura do anti-HBe, como nos casos basais AgHBe-negativos) é um objetivo satisfatório, pois foi demonstrada associação a melhor prognóstico **(A1)**.
- (3) Uma remissão virológica mantida (com ADN do VHB indetetável por PCR sensível) sob terapêutica antiviral a longo prazo nos doentes AgHBe-positivos que não alcançam a seroconversão anti-HBe e nos doentes AgHBe-negativos é o segundo objetivo mais pretendido **(A1)**.

Definições de resposta

As respostas podem ser divididas como bioquímicas, serológicas, virológicas e histológicas. Todas as respostas podem ser estimadas em vários pontos de seguimento, durante e depois do tratamento. As definições das respostas virológicas variam de acordo com o momento (durante ou após o tratamento) e o tipo de tratamento. Existem dois tipos distintos de fármacos que podem ser usados no tratamento da HBC: o interferão alfa convencional ou peguilado (IFN ou PEG-IFN) e os análogos nucleosídeos/nucleotídeos, classificados coletivamente como ANs neste documento.

A resposta bioquímica é definida como a normalização dos níveis da ALT. Pode ser avaliada em vários pontos de seguimento durante, no final e após o término do tratamento. Como a atividade da ALT varia frequentemente ao longo do tempo, é necessário o seguimento mínimo de 1 ano pós-tratamento com determinações pelo menos trimestrais da ALT para confirmar a resposta bioquímica pós-tratamento mantida **(B1)**. Note-se que as taxas de respostas bioquímicas mantidas pós-tratamento podem por vezes ser difíceis de avaliar, dado que elevações da ALT transitórias (geralmente com a duração de 63 meses) podem ocorrer antes da remissão bioquímica a longo prazo em alguns doentes com HBC no primeiro ano após a descontinuação do tratamento. Nestes casos, o seguimento frequente adicional da ALT por 2 anos após a elevação da ALT é razoável para confirmar a remissão bioquímica mantida pós-tratamento **(C2)**.

A resposta serológica para o AgHBe aplica-se apenas aos doentes com HBC AgHBe-positiva e é definida como a eliminação do AgHBe e a seroconversão para o anti-HBe.

A resposta serológica para o AgHBs aplica-se a todos os doentes com HBC e é definida como a eliminação do AgHBs e o desenvolvimento de anti-HBs.

Respostas virológicas no tratamento IFN/PEG-IFN:

- A não-resposta primária não está bem estabelecida.
- A resposta virológica é definida como uma concentração de ADN do VHB menor que 2 000 UI/ml. É geralmente avaliada aos 6 meses e no final do tratamento, bem como aos 6 e 12 meses após o término do tratamento.
- A resposta virológica mantida pós-tratamento é definida com níveis de ADN do VHB abaixo dos 2 000 UI/ml por 12 meses após o término do tratamento.

Respostas virológicas no tratamento com ANs:

- A não-resposta primária é definida como a diminuição de menos de 1 log₁₀ UI/ml no nível basal de ADN do VHB aos 3 meses de tratamento.
- A resposta virológica é definida com o ADN do VHB indetetável. Normalmente é avaliada a cada 3-6 meses durante o tratamento, dependendo da gravidade da doença hepática e do tipo de AN.
- A resposta virológica parcial é definida com uma diminuição no ADN do VHB de mais de 1 log₁₀ UI/ml, mas com ADN do HBV detetável após 6 meses em doentes que aderem ao tratamento.
- O escape virológico é definido como um aumento confirmado do nível de ADN do VHB de mais de 1 log₁₀ UI/ml comparativamente ao nível nadir (menor valor) de ADN do VHB no tratamento; pode preceder um escape bioquímico, caracterizado por um aumento nos níveis da ALT. As principais cau-

sas do escape virológico no tratamento com os ANs são a fraca adesão ao tratamento e/ou a seleção de variantes resistentes do VHB (resistência) (**A1**).

- A resistência do VHB ao(s) AN(s) caracteriza-se pela seleção de variantes do HBV com substituições de aminoácidos que conferem suscetibilidade reduzida para o(s) AN(s) aplicado(s). A resistência pode resultar na não-resposta primária ou no escape virológico durante o tratamento (**A1**).
- A descontinuação dos AN(s) não é prática comum até à data. No entanto, o(s) AN(s) pode(m) ser interrompido(s) em alguns doentes. A resposta virológica mantida pós-tratamento pode ser definida da mesma forma que a definição usada para o tratamento com IFN, que necessita de valores de ADN do VHB abaixo dos 2 000 UI/ml por 12 meses após a descontinuação do tratamento.

A *resposta histológica* é definida como a diminuição da atividade de necroinflamatória (em ≥ 2 pontos no sistema HAI ou de Ishak) sem agravamento da fibrose, comparativamente às alterações histológicas pré-tratamento.

A *resposta completa* é definida como resposta virológica mantida pós-tratamento, juntamente com a eliminação do AgHBs.

Indicações para o tratamento

A indicação para tratamento é geralmente as mesmas para a HBC AgHBe-positiva e AgHBe-negativa. Esta é baseada principalmente na combinação de três critérios:

- Níveis séricos de ADN do VHB.
- Níveis séricos da ALT.
- Gravidade da doença hepática.

Os doentes devem ser considerados para tratamento quando têm níveis de ADN do VHB acima dos 2 000 UI/ml, níveis séricos da ALT acima do limite superior do normal (LSN) e gravidade da doença hepática avaliada por biópsia hepática (ou marcadores não-invasivos quando validados nos doentes infetados pelo VHB), mostrando necroinflamação ativa moderada a grave e/ou fibrose moderada usando um sistema de pontuação padronizado (**A1**). Nos doentes que preenchem os critérios supramencionados de ADN do VHB e gravidade histológica de doença hepática, o tratamento pode ser iniciado, mesmo que os níveis de ALT sejam normais (**A1**). As indicações para tratamento podem também ter em conta a idade, o estado de saúde, os antecedentes pessoais de CHC ou de cirrose e as manifestações extra-hepáticas.

A necessidade de biópsia hepática e tratamento devem ser considerados separadamente nos seguintes subgrupos de doentes:

- *Doentes imunotolerantes*: Os doentes AgHBe-positivos com idade inferior a 30 anos com níveis da ALT persistentemente normais e um elevado nível de ADN no VHB, sem qualquer evidência de doença hepática e sem antecedentes familiares de CHC ou cirrose, não necessitam de biópsia hepática ou tratamento imediatos. O seguimento a cada 3-6 meses é obrigatório (**B1**). Considerar a biópsia hepática ou mesmo o tratamento em doentes com mais de 30 anos de idade e/ou com antecedentes familiares de CHC ou cirrose.
- Os doentes AgHBe-negativos com níveis da ALT persistentemente normais (determinações da ALT a cada 3 meses por 1 ano) e com níveis de ADN do VHB acima dos 2 000 mas

abaixo dos 20 000 UI/ml, sem qualquer evidência de doença hepática, não necessitam de biópsia hepática ou tratamento imediatos (**B1**). É obrigatório o seguimento frequente com determinações da ALT a cada 3 meses e de ADN do VHB a cada 6-12 meses por 3 anos (**C1**). Após 3 anos, os doentes devem ser seguidos *ad eternum* como todos os portadores crónicos inativos do VHB. A avaliação da gravidade da fibrose com um método não-invasivo – como o Fibroscan – pode ser útil nestes casos (**C2**).

- *Doentes com HBC manifestamente ativa*: Os doentes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos e com a ALT acima de 2 vezes do LSN e com o ADN sérico do VHB acima dos 20 000 UI/ml podem começar o tratamento, mesmo sem uma biópsia hepática (**B1**). Nestes doentes, a biópsia hepática pode fornecer informações adicionais úteis, mas geralmente não muda a decisão para o tratamento. É extremamente útil um método não-invasivo para a estimativa da extensão da fibrose e, mais importante, para confirmar ou descartar a cirrose nos doentes que iniciem o tratamento sem a biópsia hepática (**B1**).
- Os doentes com cirrose compensada e ADN do VHB detetável devem ser considerados para tratamento, mesmo que os níveis de ALT sejam normais (**B1**).
- Os doentes com cirrose descompensada e ADN do VHB detetável necessitam de tratamento antiviral urgente com AN(s). O controlo da replicação viral pode estar associado a melhoria clínica significativa [60-62]. No entanto, o tratamento antiviral pode não ser suficiente para salvar alguns doentes com doença hepática avançada que devem ser simultaneamente considerados para transplante hepático (**A1**).

Resultados dos tratamentos atuais

Os fármacos disponíveis para o tratamento da HBC incluem o IFN, o PEG-IFN e seis ANs. Os ANs para o tratamento do VHB podem ser classificados como nucleósidos (lamivudina, telbivudina, emtricitabina e entecavir) e nucleótidos (adefovir e tenofovir). O PEG-IFN-2b e a emtricitabina não estão indicados no tratamento do VHB na maioria dos países europeus. A lamivudina, o adefovir, o entecavir, a telbivudina e o tenofovir foram aprovados na Europa para o tratamento do VHB, e a combinação de tenofovir e emtricitabina em comprimidos está indicada no tratamento da infeção por VIH. A eficácia destes fármacos tem sido avaliada em ensaios clínicos aleatorizados por 1 ano (2 anos com telbivudina). Os resultados a longo prazo estão agora disponíveis da extensão dos ensaios clínicos aleatorizados, por vezes em subgrupos de doentes, e de vários estudos de coorte. As Tabelas 2 e 3 mostram as taxas de resposta com estes fármacos de ensaios clínicos distintos. Estes ensaios clínicos utilizaram análises distintas de ADN do VHB, e não há comparações diretas para todos os fármacos.

(1) Doentes AgHBe-positivos

As taxas de resposta aos 6 meses após os 12 meses de tratamento com o PEG-IFN e aos 12 meses de tratamento com o AN são referidas na Tabela 2 [63-70]. As taxas de seroconversão do anti-HBe são na ordem dos 30% com o PEG-IFN e cerca de 20% com os ANs. Um curso de 6 meses de PEG-IFN-2a e/ou uma dose mais baixa são inferiores ao curso. As taxas de seroconversão anti-HBe são aumentadas nos primeiros 6 meses após o tratamento com PEG-IFN [63,72]. As taxas de seroconversão anti-HBe aumentam com o tratamento continuado com ANs [73-78], mas

Normas de Orientação Clínica

Tabela 2. Resultados dos principais estudos para o tratamento da hepatite B crônica AgHBe-positiva aos 6 meses após 12 meses (48 ou 52 semanas) com interferão alfa peguilado (PEG-IFN) e aos 12 meses (48 ou 52 semanas) de tratamento com análogos nucleos(t)ídeos.

	PEG-IFN		Análogos nucleosídeos			Análogos nucleotídeos	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63,65-68]	[68]	[67]	[69,70]	[70]
Seroconversão anti-HBe (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
ADN do VHB <60-80 UI/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
Normalização da ALT# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
Eliminação do AgHBs (%)	3	7	0-1	0,5	2	0	3

*Os PEG-IFN foram administrados em injeções percutâneas semanais, e os análogos nucleos(t)ídeos foram administrados em comprimidos orais uma vez por dia.

#A definição da normalização da ALT diferiu entre vários ensaios clínicos (ou seja, diminuição de ALT para $\leq 1,25$ vezes o limite superior do normal [LSN] no do entecavir, ou $\leq 1,3$ vezes o LSN no da telbivudina).

são afetados se ocorrer resistência [79]. A seroconversão anti-HBe é menos duradoura após a descontinuação do AN comparativamente com o tratamento com o PEG-IFN [79-82] (**B1**). A durabilidade após a seroconversão anti-HBe após o tratamento com fármacos mais potentes – ou seja, o entecavir e o tenofovir –, requer estudos adicionais. Nos doentes que aderem ao tratamento, taxas de remissão virológica >90% podem ser mantidas com entecavir contínuo ou com tenofovir após ≥ 3 anos [78,83-85].

As taxas de eliminação do AgHBs após 12 meses de tratamento foram 3-7% com o PEG-IFN, 1% com a lamivudina, 0% com o adefovir, 2% com o entecavir, 0,5% com a telbivudina e 3% com o tenofovir [63-70]. As taxas de eliminação do AgHBs aumentam após o término do tratamento com o (PEG-)IFN nos doentes com resposta virológica mantida pós-tratamento [72,86-88] e com o prolongamento do tratamento com o(s) AN(s) [77,78,84,85,89].

(2) Doentes AgHBe-negativos

As taxas de resposta aos 6 meses após os 12 meses de tratamento com o PEG-IFN. As taxas de resposta virológica mantida pós-tratamento são na ordem dos 20% aos 6 meses após os 12 meses de tratamento com o PEG-IFN e <5% após a descontinuação de 12 meses de tratamento com o(s) AN(s) [90-92,94,95]. Nos doentes que aderem ao tratamento, taxas de remissão virológica >95% podem ser mantidas com entecavir ou tenofovir após $\geq 3-5$ anos [84,96].

As taxas de eliminação do AgHBs após 12 meses de tratamento foram de 3% com o PEG-IFN-2a (aos 6 meses após o término do tratamento) e de 0% com a lamivudina, o adefovir, o entecavir, a

telbivudina ou o tenofovir [68,70,90-93]. As taxas de eliminação do AgHBs aumentam para 9% em 3 anos e para 12% aos 5 anos após o tratamento com PEG-IFN-2a [97,98]. Por outro lado, a eliminação do AgHBs é excepcionalmente observada durante os primeiros 4-5 anos de tratamento com o(s) AN(s) nos doentes com HBC AgHBe-negativa [77,84,99,100].

Preditores da resposta

Foram identificados alguns preditores gerais basais e em tratamento de resposta subsequente. Os preditores de resposta para os tratamentos antivirais existentes em vários pontos de seguimento diferem para fármacos distintos. Os preditores podem ser úteis para orientar o início e a continuação do tratamento antiviral.

(1) Para o tratamento baseado em IFN/PEG-IFN

• Fatores pré-tratamento

Na HBC AgHBe-positiva, os preditores da seroconversão anti-HBe são baixa carga viral (ADN do VHB abaixo dos 2×10^8 UI/ml), níveis séricos elevados da ALT (acima de 2-5 vezes o LSN), genótipo do VHB e biópsia hepática com pontuação de atividade alta (pelo menos A2) [63,64,101,102] (**B2**). Foi demonstrado que os genótipos A e B do VHB estão relacionados com maiores taxas de seroconversão anti-HBe e de eliminação do AgHBs do que os genótipos D e C respectivamente, após o tratamento com PEG-IFN [63,64,103,104].

Na HBC AgHBe-negativa, não existem fortes preditores de pré-tratamento da resposta virológica.

Tabela 3. Resultados dos principais estudos para o tratamento da hepatite B crônica AgHBe-negativa aos 6 meses após 12 meses (48 semanas) com interferão alfa peguilado (PEG-IFN) e aos 12 meses (48 ou 52 semanas) de tratamento com análogos nucleos(t)ídeos.

	PEG-IFN	Análogos nucleosídeos			Análogos nucleotídeos	
	PEG-IFN-2a	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68,90-92]	[68]	[92]	[70,93]	[70]
ADN do VHB <60-80 UI/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
Normalização da ALT* (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
Eliminação do AgHBs (%)	4	0	0	0	0	0

*Os PEG-IFN foram administrados em injeções percutâneas semanais, e os análogos nucleos(t)ídeos foram administrados em comprimidos orais uma vez por dia.

#A definição da normalização da ALT diferiu entre vários ensaios clínicos (ou seja, diminuição de ALT para $\leq 1,25$ vezes o limite superior do normal [LSN] no do entecavir, ou $\leq 1,3$ vezes o LSN no da telbivudina).

- Durante o tratamento

Na HBC AgHBe-positiva, a diminuição de ADN do VHB para $<20\,000$ UI/ml em 12 semanas está relacionada com 50% de probabilidade de seroconversão anti-HBe [105], e as agudizações da ALT imunologicamente induzidas seguidas de um decréscimo de ADN do VHB estão relacionadas com a seroconversão anti-HBe mais frequente [106] (B2). Dados recentes demonstraram que a diminuição dos níveis do AgHBs abaixo dos $1\,500$ UI/ml em 12 semanas é um forte preditor da seroconversão anti-HBe [107,108] (C2), enquanto os níveis do AgHBs $>20\,000$ UI/ml ou a não diminuição dos níveis do AgHBs em 12 semanas estão associados a uma probabilidade muito baixa de seroconversão anti-HBe subsequente [107–109] (C2). Os níveis do AgHBe na 24.^a semana também podem prever a seroconversão anti-HBe [105] (B2).

Na HBC AgHBe-negativa, a diminuição de ADN do VHB para $<20\,000$ UI/ml às 12 semanas está associada a 50% de probabilidade de resposta mantida pós-tratamento [110]. A combinação da ausência de diminuição do AgHBs e da diminuição do ADN do VHB $<2\log_{10}$ UI/ml é um preditor de não-resposta nos doentes europeus AgHBe-negativos com o genótipo D [111,112] (B2). Vários estudos recentes demonstraram que a diminuição do AgHBs é preditiva da resposta virológica mantida pós-tratamento e eliminação do AgHBs [113–115]. No entanto, são necessários mais dados para esclarecer como otimizar a utilização dos níveis do AgHBs no tratamento de doentes na prática clínica.

(2) Para o tratamento com ANs

- Fatores pré-tratamento

Na HBC AgHBe-positiva, os fatores pré-tratamento preditivos da seroconversão anti-HBe são baixa carga viral (ADN do VHB abaixo dos 2×10^8 UI/ml), níveis séricos da ALT elevados e altas pontuações de atividade na biópsia hepática [69,70,77,116] (A1).

O genótipo do VHB não influencia a resposta virológica para nenhum AN [117] (A1).

- Durante o tratamento

A resposta virológica (com ADN do VHB indetetável) às 24 semanas durante o tratamento com a lamivudina ou a telbivudina e às 48 semanas durante o tratamento com o adefovir está associada a uma menor incidência de resistência, ou seja, existe uma melhor probabilidade de resposta virológica mantida nos doentes AgHBe-positivos ou AgHBe-negativos e uma maior probabilidade de seroconversão anti-HBe nos doentes AgHBe-positivos [77,100,118,119] (B1).

A diminuição do AgHBs durante o tratamento com ANs nos doentes AgHBe-positivos pode identificar casos com eliminação subsequente do AgHBe ou do AgHBs [120–122] (C2).

Estratégias de tratamento: como tratar

Existem atualmente duas estratégias distintas de tratamento para os doentes com HBC AgHBe-positivos ou AgHBe-negativos: o tratamento de duração limitada com (PEG-)IFN ou o tratamento a longo prazo com AN(s).

As principais vantagens teóricas do (PEG-)IFN são a ausência de resistência e o potencial do controlo imunomediado da infeção pelo VHB, com a oportunidade de obter uma resposta virológica

mantida pós-tratamento e a probabilidade de eliminação do AgHBs nos doentes que alcançam e mantêm o ADN do VHB indetetável. A injeção subcutânea e os efeitos secundários frequentes são as principais desvantagens do tratamento com (PEG-)IFN. O (PEG-)IFN é contraindicado nos doentes com cirrose descompensada relacionada com o VHB ou doença autoimune, nos doentes com depressão grave não controlada ou psicose e nas doentes do sexo feminino durante a gravidez (A1).

O entecavir e o tenofovir são inibidores potentes do VHB com baixas taxas de resistência [67,70,78,85,92,123] (Fig. 1). Desta forma, podem ser usados com confiança como monoterapias de primeira linha [1] (A1).

Os outros três ANs só podem ser utilizados no tratamento da HBC se os fármacos mais potentes com baixas taxas de resistência não estiverem disponíveis ou não forem apropriados (A1). A lamivudina é um fármaco barato, mas tem uma taxa elevada de resistência em monoterapia a longo prazo [124–127]. O adefovir é menos eficaz e mais caro que o tenofovir, tendo taxas mais elevadas de resistência [70,85,100]. A telbivudina é um inibidor potente da replicação do VHB mas, devido a uma taxa elevada de resistência, tem sido observada uma alta incidência de resistência nos doentes com níveis basais elevados de ADN do VHB e nos doentes com ADN do VHB detetável após 6 meses de tratamento [68,77]; as taxas de resistência para a telbivudina são relativamente baixas nos doentes com viremia basal baixa ($<2 \times 10^8$ UI/ml para os doentes AgHBe-positivos e $<2 \times 10^6$ UI/ml para os doentes AgHBe-negativos) que alcançam o ADN do VHB indetetável aos 6 meses de tratamento [77,128].

(1) Tratamento de duração limitada com o (PEG-)IFN ou um AN. Esta estratégia destina-se a alcançar uma resposta virológica mantida pós-tratamento (A1).

- Tratamento de duração limitada com (PEG-)IFN. O PEG-IFN, se disponível, substituiu o IFN padrão no tratamento da HBC, principalmente devido à sua mais fácil aplicabilidade (administração semanal). Um curso de 48 semanas de PEG-IFN é recomendado principalmente nos doentes AgHBe-positivos com a melhor probabilidade de seroconversão anti-HBe. Também pode ser usado nos doentes AgHBe-negativos, dado ser praticamente a única opção que pode

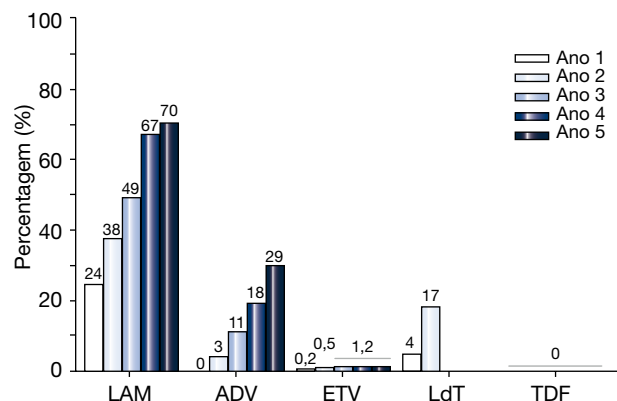


Fig. 1. Incidência cumulativa de resistência do VHB à lamivudina (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (LdT) e tenofovir (TDF) em ensaios clínicos cruciais nos doentes *naïve* a nucleos(t)ídeos com hepatite B crônica. Para o método de cálculo, consulte a Ref. [41]. Estes ensaios clínicos incluíam diferentes populações, usavam diferentes critérios de inclusão e exclusão e objetivos de seguimento.

Normas de Orientação Clínica

Tabela 4. Principais vantagens e desvantagens respectivas do interferão alfa (peguilado) [(PEG-)IFN] e dos análogos nucleos(t)ídeos (ANs) no tratamento da hepatite B crônica.

	(PEG-)IFN	ANs
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Duração limitada • Ausência de resistência • Maiores taxas de seroconversão anti-HBe e anti-HBs com 12 meses de tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito antiviral potente • Boa tolerância • Administração oral
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito antiviral moderado • Tolerabilidade inferior • Risco de efeitos adversos • Injeções subcutâneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Duração indefinida • Risco de resistência • Segurança a longo prazo desconhecida

oferecer a probabilidade de resposta mantida pós-tratamento após um período de tratamento limitado. Devem ser fornecidas informações detalhadas sobre as vantagens, os efeitos adversos e os inconvenientes do (PEG-)IFN versus ANs (Tabela 4), para que o doente possa participar na decisão (**A1**).

A combinação do PEG-IFN com lamivudina mostrou maior resposta virológica no tratamento, mas não mostrou maior taxa de resposta serológica ou virológica mantida pós-tratamento [63,64,91]. A combinação do PEG-IFN com telbivudina mostrou um efeito antiviral potente, mas é proibida devido ao risco elevado de polineuropatia grave [129]. Assim, atualmente as combinações do PEG-IFN com lamivudina ou telbivudina não são recomendadas (**A1**). A informação sobre a eficácia e a segurança da combinação do PEG-IFN com outros ANs é limitada e, atualmente, este tipo de combinação não é recomendado.

- O tratamento de duração limitada com AN é adequado nos doentes AgHBe-positivos com seroconversão anti-HBe no tratamento. No entanto, a duração do tratamento é imprevisível antes do mesmo dado que depende da temporização da seroconversão anti-HBe e da continuação do tratamento após esta seroconversão. A seroconversão anti-HBe pode não ser duradoura após a descontinuação dos ANs, pelo menos com fármacos menos potentes, numa percentagem substancial destes doentes que necessitarão de vigilância virológica frequente após a cessação do tratamento. Um ciclo de tratamento limitado com ANs deve utilizar os fármacos mais potentes com as mais baixas taxas de resistência para reduzir rapidamente a viremia para níveis indetectáveis e evitar os escapes devido à resistência do VHB (**A1**). Quando a seroconversão anti-HBe ocorrer durante a administração de AN, o tratamento deve ser prolongado por mais 12 meses [130], prevendo-se uma resposta pós-tratamento duradoura (seroconversão persistente anti-HBe) em 40-80% desses doentes [79,80,130-134] (**B1**).

(2) Tratamento a longo prazo com AN(s). Esta estratégia é essencial para os doentes que não estão previstos ou que não conseguem atingir uma resposta virológica mantida pós-tratamento e necessitam de tratamento prolongado, isto é, para os doentes AgHBe-positivos que não desenvolvem a seroconversão anti-HBe e para os doentes AgHBe-negativos. Esta estratégia é também recomendada aos doentes com cirrose, independentemente do estado do AgHBe ou da seroconversão anti-HBe no tratamento (**C1**).

Os fármacos mais potentes com o perfil de resistência ideal – ou seja, o tenofovir ou o entecavir – devem ser usados como monoterapias de primeira linha (**A1**). O objetivo ideal é atingir e manter o nível de ADN do VHB indetetável, testado por PCR em tempo real, qualquer que seja o fármaco utilizado (**B1**). Os efeitos, a segurança e tolerabilidade a longo prazo do entecavir e do tenofovir são ainda desconhecidos. O tratamento de monoterapia com tenofovir ou entecavir para ≥ 3 anos atinge a remissão virológica mantida na maioria dos doentes [78,84,85] (**A1**).

Ainda não existem dados para indicar uma vantagem do tratamento de combinação de novo com ANs nos doentes *naïve* aos ANs, que tomam tanto entecavir como tenofovir [135] (**C1**).

Falha de tratamento

É importante saber distinguir entre a não-resposta primária, a resposta virológica parcial e o escape virológico [41,136].

(1) *Não-resposta primária*. A não-resposta primária é raramente observada com o entecavir, o tenofovir, a telbivudina ou a lamivudina. É importante verificar a adesão nos doentes com não-resposta primária para qualquer AN. Num doente com adesão e uma não-resposta primária, a genotipagem das estirpes do VHB para a identificação de possíveis mutações de resistência pode ajudar na formulação de uma estratégia de resgate, que deve racionalmente basear-se numa mudança precoce para um fármaco mais potente ativo contra a variante resistente do VHB (**B1**).

A não-resposta primária é mais frequente com o adefovir (aproximadamente em 10-20%) do que com outros ANs devido à eficácia antiviral subótima. Nos doentes *naïve* aos ANs com não-resposta primária ao adefovir, é recomendada a mudança imediata para tenofovir ou entecavir (**B1**).

(2) *Resposta virológica parcial*. A resposta virológica parcial pode ser encontrada em todos os ANs disponíveis. É sempre importante verificar a adesão.

É recomendado nos doentes que sob lamivudina ou telbivudina (fármacos com altas taxas de resistência) com uma resposta virológica parcial à 24.^a semana ou nos doentes que sob adefovir (fármaco moderadamente potente que tem um aparecimento relativamente tardio de resistência) com uma resposta parcial à 48.^a semana, que mudem a medicação para um fármaco mais potente (o entecavir ou o tenofovir), preferencialmente sem resistência cruzada (**A1**).

O tratamento otimizado dos doentes com resposta virológica parcial sob entecavir ou tenofovir (fármacos muito potentes com baixas taxas de resistência) é atualmente discutível. Nestes doentes com resposta virológica parcial à 48.^a semana, os níveis de ADN do VHB à 48.^a semana e a sua cinética devem ser tidos em conta.

Tabela 5. Dados de resistência cruzada para as variantes VHB resistentes mais frequentes. Os perfis de substituição de aminoácidos encontram-se na à esquerda, e o nível de sensibilidade é dado para cada fármaco: S (sensível), I (susceptibilidade reduzida/intermédia), R (resistente) [139].

Variantes do VHB	Nível de suscetibilidade				
	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Os doentes com diminuição dos níveis séricos de ADN do VHB podem continuar o tratamento com o mesmo fármaco (entecavir ou tenofovir), dado o aumento nas taxas de resposta virológica ao longo do tempo e o risco muito baixo de resistência com monoterapia a longo prazo com estes fármacos [137] (**B1**). Alguns especialistas sugerem a toma do outro fármaco para prevenir a resistência a longo prazo, particularmente nos raros doentes que não têm diminuição posterior do ADN do VHB, apesar da adesão à terapêutica (**C2**).

(3) *Escape virológico*. O escape virológico nos doentes com adesão está relacionado com o desenvolvimento de resistência aos fármacos. Os testes de resistência genotípica podem ser realizados nos doentes com adesão e escapes virológicos confirmados, embora não seja absolutamente necessário para os doentes *naïve* aos ANs com escapes virológicos confirmados sob monoterapia com lamivudina ou telbivudina (**B1**). As taxas de resistência até 5 anos de administração com diferentes ANs estão demonstrados na Fig. 1. As taxas de resistência aos 5 anos nos doentes *naïve* aos ANs são <1,5% e 0% respetivamente para o entecavir e o tenofovir [78,123]; deste modo, os escapes virológicos nos doentes *naïve* aos ANs que tomam entecavir ou tenofovir acontecem geralmente devido à fraca adesão à terapêutica.

O risco de resistência está associado a elevados níveis basais de ADN do VHB, diminuição lenta no ADN do VHB e tratamento prévio subótimo com ANs. A resistência deve ser identificada o mais rapidamente possível pelo controlo de ADN do VHB antes do escape bioquímico (ALT aumentada) e, idealmente, a identificação do padrão de mutações de resistência deve ser usada para adaptar estratégias terapêuticas. De facto, os estudos clínicos e virológicos demonstraram o benefício de uma adaptação do tratamento precoce, assim que aumenta a carga viral [99,138] (**B1**).

No caso de resistência, deve ser iniciado um tratamento de resgate apropriado com o fármaco antiviral mais eficaz que não partilhe resistência cruzada para minimizar o risco de induzir estirpes multiresistentes (**A1**). Deve ser tido em conta que as monoterapias sequenciais com fármacos com risco de resistência intermédio ou alto (lamivudina, adefovir, telbivudina) devem ser estritamente evitadas devido ao risco elevado do surgimento de estirpes multiresistentes (**C1**). A Tabela 5 mostra os dados de resistência cruzada para as variantes resistentes mais frequentes do VHB [139].

Em caso de resistência à lamivudina, a maioria dos especialistas, com base nas evidências atuais, sugerem que a mudança para

o tenofovir é tão eficaz como adicionar o tenofovir à lamivudina [140]. Em caso de resistência ao adefovir, a mudança para entecavir ou tenofovir mais emtricitabina (num único comprimido) é uma opção [141,142]. A eficácia da monoterapia com tenofovir foi descrita como sendo subótima nos doentes com elevados níveis séricos de ADN do VHB devido aos escapes virológicos relacionados com a resistência ao adefovir [140]. Em caso de resistência à telbivudina, a mudança ou a adição do tenofovir são as opções preferidas [136]. Existem poucos dados para o tratamento dos raros doentes com resistência ao entecavir, e, por conseguinte, é preferível nestes casos a mudança ou a adição do tenofovir [136]. Até à data, não foram descritas resistências ao tenofovir. Nestes casos, é recomendável que a genotipagem e a fenotipagem sejam feitas por um laboratório especializado para determinar o perfil de resistência cruzada. Em caso de resistência confirmada ao tenofovir, é preferível a adição de um análogo nucleosídeo, enquanto uma mudança para entecavir possa ser suficiente se o doente não tiver resistência prévia à lamivudina. Nos doentes com multiresistência, o teste de resistência genotípica é muito útil e deve ser usada uma combinação de nucleosídeos e de nucleotídeos (preferencialmente tenofovir).

- *Resistência à lamivudina*: alterar para tenofovir (adicionar adefovir se o tenofovir não estiver disponível) (**B1**).
- *Resistência ao adefovir*: se o doente for *naïve* aos ANs antes do adefovir, alterar para o entecavir ou tenofovir (**B1**); o entecavir é preferível nos doentes com viremia elevada (**C2**). Se o doente tiver resistência prévia à lamivudina, alterar para tenofovir e adicionar um análogo nucleosídeo (**C1**).
- *Resistência à telbivudina*: alterar para ou adicionar o tenofovir (adicionar adefovir se não houver o tenofovir) (**C1**).
- *Resistência ao entecavir*: alterar para ou adicionar o tenofovir (adicionar adefovir se o tenofovir não estiver disponível) (**C1**).
- *Resistência ao tenofovir*: a resistência ao tenofovir ainda não foi descrita até à data e, portanto, não há nenhuma experiência, mas é razoável adicionar o entecavir, a telbivudina, a lamivudina ou a emtricitabina se a resistência ao tenofovir for confirmada (**C2**). Uma mudança para o entecavir pode ser suficiente se o doente não tiver sido tratado com lamivudina no passado, enquanto a adição de entecavir pode ser a opção preferida para os doentes com resistência prévia à lamivudina (**C2**).

Normas de Orientação Clínica

Seguimento do tratamento e a sua cessação

Tratamento limitado com PEG-IFN

Nos doentes tratados com o PEG-IFN, os níveis séricos da ALT e o hemograma devem ser avaliados mensalmente e a TSH avaliada trimestralmente. Os efeitos adversos devem ser monitorizados em todos os doentes nos 12 meses de tratamento.

- Nos doentes AgHBe-positivos, os níveis séricos de ADN do VHB, os anticorpos anti-HBe e o AgHBe devem ser avaliados aos 6 e 12 meses de tratamento e aos 6 e 12 meses pós-tratamento. A seroconversão anti-HBe mantida pós-tratamento juntamente com a normalização da ALT e o ADN sérico do VHB abaixo dos 2 000 UI/ml é o resultado desejado (**A1**). O ADN sérico do VHB indetetável por PCR em tempo real durante o seguimento é o resultado ideal, pois está associado com uma probabilidade significativa de eliminação do AgHBs (**B1**). Os doentes AgHBe-positivos que desenvolvem a seroconversão anti-HBe com PEG-IFN requerem seguimento a longo prazo devido à possibilidade de serorreversão AgHBe ou da progressão da HBC AgHBe-negativa [81,82] (**A1**). O AgHBs deve ser avaliado em intervalos de 12 meses após a seroconversão anti-HBe se o ADN do VHB for indetetável, dado que a taxa de eliminação do AgHBs aumenta ao longo do tempo [87]. Os doentes que se tornam AgHBs-negativos devem ser testados para o anti-HBs. Os doentes tratados com PEG-IFN que têm rápida redução de ADN do VHB e/ou dos níveis do AgHBs após 3 ou 6 meses de tratamento têm uma probabilidade aumentada de resposta. Por outro lado, os doentes AgHBe-positivos tratados com PEG-IFN que não conseguem alcançar níveis séricos do AgHBs abaixo dos 20 000 UI/ml ou qualquer diminuição nos níveis séricos do AgHBs ao terceiro mês têm uma baixa probabilidade de seroconversão anti-HBe [107-109]; portanto, pode ser considerada a suspensão do tratamento com PEG-IFN (**C2**).
- Nos doentes AgHBe-negativos, os níveis séricos de ADN do VHB devem ser avaliados aos 6 e 12 meses de tratamento e aos 6 e 12 meses pós-tratamento. Uma resposta virológica mantida pós-tratamento com ADN do VHB <2 000 UI/ml esta geralmente associada com a remissão da doença hepática. O ADN sérico do VHB indetetável por PCR em tempo real é a resposta mantida pós-tratamento ideal desejada com maior probabilidade de eliminação do AgHBs a longo prazo. O AgHBs deve ser avaliado em intervalos de 12 meses se o ADN do VHB permanecer indetetável (**B1**). Os doentes que se tornam AgHBs-negativos devem ser testados para o anti-HBs. Os doentes AgHBe-negativos que conseguem resposta mantida pós-tratamento aos 12 meses após um curso de PEG-IFN necessitam de seguimento a longo prazo, porque ainda há um risco futuro de reativação da doença que diminui ao longo do tempo [143] (**A1**). Os doentes AgHBe-negativos – em especial aqueles com o genótipo D – tratados com PEG-IFN que não conseguem atingir qualquer diminuição nos níveis séricos do AgHBs e diminuição nos níveis séricos de ADN do VHB em $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml ao 3.º mês têm uma probabilidade muito baixa de resposta; portanto, deve ser considerada a suspensão do tratamento com PEG-IFN [111,112] (**B2**).

Tratamento limitado com ANs nos doentes AgHBe-positivos

O objetivo do tratamento limitado com um AN é a seroconversão anti-HBe mantida pós-tratamento com o ADN do VHB <2 000 UI/ml

e a ALT normal, ou mesmo a eliminação do AgHBs (**A1**). O AgHBe e o anti-HBe devem ser avaliados a cada 6 meses. O ADN do VHB deve ser avaliado por um ensaio de PCR sensível a cada 3-6 meses durante o tratamento. A supressão de ADN do VHB para níveis indetetáveis em PCR em tempo real e a seroconversão anti-HBe subsequente estão associadas a respostas bioquímicas e histológicas. Os estudos têm sugerido que o tratamento com os ANs pode ser interrompido 12 meses após a seroconversão anti-HBe (**B1**). Uma percentagem de doentes que interrompe o tratamento com ANs após a seroconversão do anti-HBe pode necessitar novo tratamento, se não conseguirem manter a sua resposta serológica e/ou virológica [79,80,131-134]. Por isso, o tratamento com ANs pode continuar até à eliminação do AgHBs, com ou sem anticorpos para o AgHBs, particularmente nos doentes com fibrose grave ou cirrose (**C1**). O AgHBs deve ser avaliado em intervalos de 12 meses após a seroconversão anti-HBe. No entanto, a eliminação do AgHBs não ocorre suficiente e frequentemente durante ou após o tratamento com ANs (Tabela 2).

Terapia a longo prazo com ANs

A diminuição de ADN do VHB para níveis indetetáveis por PCR em tempo real (ou seja, abaixo de 10 a 15 UI/ml) deve ser idealmente alcançada para evitar resistência. Portanto, o controlo do ADN do VHB é essencial para detetar alguma falha no tratamento (**A1**). Os níveis de ADN do VHB devem ser avaliados no 3.º mês para verificar a resposta virológica, e depois a cada 3-6 meses. Durante o tratamento com entecavir ou tenofovir – fármacos com baixas taxas de resistência –, a frequência de seguimento do ADN do VHB pode ser diminuída, desde que a adesão do doente e a eficácia do tratamento sejam confirmadas (**C1**).

Os ANs têm eliminação renal, e é recomendado ajuste adequados da dose com *clearance* de creatinina <50 ml/min (**A1**). Portanto, todos os doentes que iniciam o tratamento com ANs devem avaliar os níveis séricos de creatinina e estimar a *clearance* de creatinina antes do tratamento (**A1**). Adicionalmente, o risco renal basal deve ser avaliado para todos os doentes. O alto risco renal inclui um ou mais dos seguintes fatores: cirrose descompensada, *clearance* de creatinina <60 ml/min, hipertensão mal controlada, proteinúria, diabetes não controlada, glomerulonefrite ativa, utilização de fármacos nefrotóxicos, transplante de órgãos sólidos. Têm sido descritas taxas mínimas de diminuição da função renal com todos os ANs, exceto possivelmente para a telbivudina que melhora a *clearance* de creatinina [144] (**C1**). O potencial nefrotóxico é maior para os análogos nucleotídeos, particularmente o adefovir [145] (**B1**). Assim, é apropriado por agora avaliar os efeitos adversos renais com a creatinina sérica (*clearance* de creatinina estimado) e o fosfato sérico durante o tratamento com adefovir ou tenofovir em todos os doentes com HBC, e avaliar os níveis séricos da creatinina (*clearance* de creatinina estimado) durante o tratamento com os análogos nucleosídeos nos doentes com HBC com alto risco renal (**C1**). Em caso de ausência de agravamento, a vigilância renal pode ser realizada a cada 3 meses durante o 1.º ano e depois a cada 6 meses nos doentes com baixo risco renal; nos doentes com elevado risco renal, e em caso de não agravamento, a vigilância renal pode ser realizada todos os meses nos primeiros 3 meses, depois a cada 3 meses até ao final do primeiro ano e logo depois a cada 6 meses (**C2**). É necessário haver uma vigilância renal mais frequente nos doentes que desenvolvam *clearance* de creatinina <60 ml/min ou níveis séricos de fosfato <2 mg/dl (**C1**).

As concentrações de fármacos são comparáveis nos doentes com diversos graus de insuficiência hepática, mas isto ainda não foi totalmente estudado. A diminuição da densidade mineral ós-

sea tem sido raramente descrita nos doentes VIH-positivos tratados com o tenofovir. Estão em curso estudos para avaliar a densitometria óssea nos doentes de HBC sob tenofovir. Está em curso a vigilância a longo prazo para a carcinogénese nos doentes de HBC sob entecavir. A miopatia tem sido raramente descrita nos doentes de HBC tratados com telbivudina. A segurança a longo prazo da combinação de diversos ANs – incluindo tenofovir e entecavir – é atualmente desconhecida.

Tratamento de doentes com doença hepática grave

Tratamento de doentes com cirrose

O PEG-IFN pode aumentar o risco de infeção bacteriémica e de descompensação hepática nos doentes com cirrose avançada [146]. No entanto, o PEG-IFN, nos esquemas semelhantes aos que são usados na HBC, pode ser utilizado no tratamento da cirrose compensada [147] (A1). Entre os ANs, é preferível as monoterapias com tenofovir ou entecavir devido à sua potência e risco mínimo de resistência [148,149] (A1). A lamivudina não deve ser usada nestes doentes. É importante haver vigilância frequente dos níveis de ADN do VHB a cada 3 meses, pelo menos durante o 1.º ano de tratamento e até o ADN do VHB ser indetetável, dado que podem ocorrer exacerbações de hepatite B nos doentes com cirrose que necessitem de tratamento urgente. Assim, os doentes com cirrose necessitam de tratamento a longo prazo, com vigilância cuidadosa de resistências e as agudizações.

Estudos clínicos indicam que uma supressão adequada e prolongada de ADN do VHB pode estabilizar os doentes e impedir a progressão para doença hepática descompensada [54,99] (A1). A regressão da fibrose e até a reversão da cirrose têm sido descritas nos doentes com supressão prolongada da replicação viral [150]. Não obstante, a vigilância a longo prazo para o CHC é obrigatória apesar da remissão virológica sob AN(s), dado que ainda existe risco de desenvolver CHC [151,152] (B1).

Geralmente, o tratamento com ANs deve ser continuado indefinidamente nos doentes cirróticos. Após 12 meses de tratamento de manutenção, este pode ser interrompido nos doentes AgHBe-positivos se alcançarem a seroconversão anti-BHe ou, idealmente, a eliminação do AgHBs e a seroconversão anti-HBs, e nos doentes AgHBe-negativos se alcançarem a eliminação confirmada do AgHBs e a seroconversão anti-HBs (B1).

Tratamento de doentes com cirrose descompensada

Os doentes com cirrose descompensada devem ser tratados nas unidades hepáticas especializadas, dado que a aplicação do tratamento antiviral é complexa, e estes doentes podem ser candidatos ao transplante hepático. O tratamento antiviral é indicado independentemente do nível de ADN do VHB para evitar uma reativação.

O (PEG-)IFN é contraindicado neste contexto; como tal, deve ser usado entecavir ou tenofovir (A1). A dose normal de entecavir nos doentes com cirrose descompensada é de 1 mg (face aos 0,5 mg nos doentes com doença hepática compensada) uma vez por dia. Estudos recentes demonstraram que ambos os fármacos são não só eficazes, mas também geralmente seguros nestes doentes, pelo menos nos primeiros anos de tratamento [60-62]. A acidose láctica foi descrita em alguns doentes sob ANs – particularmente o entecavir – com cirrose descompensada avançada (escala de MELD >20) [153]. Portanto, os parâmetros laboratoriais e clínicos devem ser frequentemente seguidos neste contexto (A1). A dose de todos os ANs precisa ser ajustada em doentes com baixo *clearance* de creatinina (<50 ml/min) (A1).

Os doentes com cirrose descompensada podem apresentar melhoria clínica lenta durante um período de 3-6 meses sob AN(s) e, nestes casos, o transplante hepático pode ser evitado. Se tal acontecer, recomenda-se tratamento *ad eternum*. O risco de CHC é elevado nestes doentes mesmo sob tratamento eficaz com ANs e, por isso, é obrigatória a vigilância a longo prazo do CHC [152] (A1). Alguns doentes com doença hepática avançada com uma alta pontuação MELD ou Child-Pugh podem ter progredido além do ponto de não retorno e podem não beneficiar, necessitando assim de transplante hepático [154]. Nesta situação, o tratamento com AN(s), ao induzir ADN do VHB indetetável no transplante, irá diminuir o risco de recorrência de VHB no enxerto [155].

Prevenção da hepatite B recorrente após transplante hepático

A infeção recorrente pelo VHB no fígado transplantado era anteriormente uma questão major. O tratamento pré-transplante sob um potente AN com baixas taxas de resistência está recomendado para todos os doentes AgHBs-positivos submetidos a transplante hepático por doença hepática terminal ligada ao VHB ou por CHC, para alcançar o nível mais baixo possível de ADN do VHB antes do transplante [155-158] (A1). A lamivudina e/ou o adefovir em combinação com a imunoglobulina da hepatite B (IgHB) reduziram o risco de infeção do enxerto para menos de 10% [155,157,158]. Estão a ser estudados cursos mais pequenos e doses menores de IgHB e outras formas de profilaxia, incluindo tenofovir com emtricitabina ou monoterapia com entecavir. Recentemente, a profilaxia com entecavir sem IgHB foi demonstrada como sendo segura e eficaz na prevenção da recorrência do VHB [159]. Também foram descritos dados de segurança e eficácia preliminares sobre tenofovir com emtricitabina, com ou sem a IgHB [160]. No contexto do transplante hepático, a nefrotoxicidade deve ser sempre considerada, e a função renal deve ser avaliada cuidadosamente devido ao uso concomitante de inibidores da calcineurina (C1).

Tratamento de grupos de doentes específicos

Doentes coinfectados com VIH

Antes da HAART, os doentes VIH-positivos com HBC tinham um risco acrescido de cirrose e possivelmente um maior risco de CHC [161-167]. O tratamento do VIH pode causar agudizações da hepatite B devido à reconstituição imune, mas o risco de desenvolver cirrose é insignificante nos doentes coinfectados com VIH/VHB sob tenofovir a longo prazo combinado com emtricitabina ou lamivudina [168]. As indicações para o tratamento são as mesmas relativamente a doentes VIH-negativos, com base nos níveis de ADN do VHB, nos níveis séricos da ALT e nas lesões histológicas [169]. De acordo com as recentes NOCs do VIH, recomenda-se que a maioria dos doentes coinfectados devem ser tratados simultaneamente para VIH e VHB de novo [170]. Estão indicados o tenofovir combinado com a emtricitabina ou a lamivudina com um terceiro fármaco ativo contra o VIH [170,171] (A1). O racional para tratamento anti-VIH e anti-VHB duplo precoce simplificou as recomendações para ampliar o uso do tenofovir e da emtricitabina ou lamivudina nos doentes coinfectados com VIH-VHB, independentemente das considerações imunológicas, virológicas ou histológicas [172] (B1).

Num pequeno número de doentes com contagem CD₄ >500/ml, o VHB pode ser tratado antes da instituição do tratamento anti-VIH; são preferíveis o PEG-IFN, o adefovir e a telbivudina, pois não são comprovadamente ativos contra o VIH [170]. No entanto, se qualquer um destes dois ANs com taxas altas de resis-

Normas de Orientação Clínica

tência não alcançarem o objetivo do ADN do VHB indetetável após 12 meses de terapêutica, o tratamento da infecção pelo VIH deve ser considerado. A lamivudina, o entecavir e o tenofovir têm atividade contra o VIH e o VHB e estão contraindicados como monoterapia para a hepatite B nos doentes coinfectados, devido ao risco de resistência do VIH (**A1**). Assim, todos os doentes AgHBs-positivos devem ser despistados para o VIH antes destes fármacos serem usados no tratamento da infecção pelo VHB (**A1**).

Doentes coinfectados pelo VHD

A hepatite grave ou fulminante é mais frequentemente observada na coinfeção pelos VHB-VHD em comparação com a monoinfeção pelo VHB [173]. A infecção crónica após as hepatites agudas VHB-VHD é menos comum, enquanto a hepatite delta crónica desenvolve-se em 70-90% dos doentes com superinfecção pelo VHD [173,174]. A coinfeção ativa pelo VHD é confirmada pelo ARN do HDV detetável, pela coloração imunohistoquímica para o antígeno do VHD ou pela IgM anti-VHD [174]. No entanto, o diagnóstico de infecção ativa por VHD pode ser difícil, dado que os ensaios de ARN do VHD não estão padronizados e os ensaios da IgM anti-VHD e do antígeno VHD não estão amplamente disponíveis [174,175]. A replicação persistente do VHD leva à cirrose e ao CHC em 4% e 2,8% ao ano, e é o preditor mais importante de mortalidade, demonstrando a necessidade de tratamento antiviral [173,176,177].

O (PEG-)IFN é o único fármaco eficaz contra o VHD [178-183] (**A1**). A eficácia do tratamento com (PEG-)IFN pode ser avaliado durante o tratamento (após 3-6 meses), medindo os níveis de ARN do VHD (**C2**). Poderá ser necessário mais de 1 ano de tratamento, dado que pode haver algum benefício no prolongamento do mesmo [183,184] (**C2**). No entanto, a duração ideal do tratamento não está bem definida [173,174]. Cerca de 25-40% dos doentes tratados têm uma resposta virológica mantida pós-tratamento com ARN do VHD indetetável e melhoria concomitante na histologia, enquanto outros doentes também eliminam o AgHBs [173,174,182]. No entanto, não foi definido quanto tempo precisam os doentes de ser ARN-VHD negativos após o término da tratamento para atingir uma resposta virológica mantida. Os ANs não têm impacto na replicação do VHD e na doença relacionada [173,174]. Todavia, o tratamento com ANs pode ser considerado em alguns doentes com replicação ativa do VHB com níveis séricos persistentes ou flutuantes de ADN do VHB acima das 2 000 UI/ml [174,185,186].

Doentes coinfectados pelo VHC

Nos doentes infetados pelo VHB, a coinfeção pelo VHC acelera a progressão da doença hepática e aumenta o risco de CHC [187-189]. O VHB e o VHC replicam-se no mesmo hepatócito sem interferência [190]. Uma percentagem destes doentes pode ter níveis séricos flutuantes de ADN do VHB, indicando assim a necessidade da avaliação longitudinal das cargas virais antes de iniciar qualquer tratamento antiviral, de forma a clarificar o papel patogénico respetivo de cada vírus [185]. Todavia, o nível de ADN do VHB é muitas vezes baixo ou indetetável e o VHC é responsável pela atividade da hepatite crónica na maioria dos doentes, embora isto seja variável provavelmente devido aos mecanismos indiretos mediados pelas respostas imunes inatas e/ou adaptativas do hospedeiro [190]. Assim sendo, os doentes devem receber normalmente tratamento para o VHC [191] (**B1**). As taxas de resposta virológica mantida para o VHC são geralmente comparáveis às dos doentes monoinfectados pelo VHC [187,192-194]. Há um risco potencial de reativação do VHB durante o tratamento ou após a eliminação do VHC [191]. Por isso, é necessário haver a vigilância do

ADN do VHB. Qualquer reativação do VHB deve em seguida ser tratada com AN(s) (**B1**).

Hepatite aguda

Mais do que 95-99% dos adultos com infecção aguda do VHB irá recuperar espontaneamente e irá fazer a seroconversão anti-HBs sem tratamento antiviral [195] (**A1**). Os doentes com hepatite fulminante ou grave devem ser avaliados para transplante hepático (**A1**). Estes doentes podem beneficiar do tratamento com ANs. O apoio para tal estratégia pode ser encontrado num pequeno número de estudos, principalmente com lamivudina [196]. Quanto à HBC, devem ser usados o entecavir ou o tenofovir (**C1**). A duração do tratamento não está estabelecida. No entanto, é recomendada a continuação do tratamento antiviral por 3 meses após a seroconversão anti-HBs, ou por 12 meses após a seroconversão anti-HBe sem a diminuição do AgHBs (**C2**).

Por vezes, a distinção entre a verdadeira hepatite B aguda e grave e a reativação da HBC pode ser difícil e pode exigir biópsia hepática. No entanto, o tratamento com ANs é o tratamento de escolha em ambos os casos [196-198] (**B1**).

Crianças

A hepatite B crónica tem um curso assintomático na maioria das crianças, cujas indicações de tratamento devem ser cuidadosamente avaliadas [199]. Em geral, está indicada uma abordagem conservadora (**A1**). Apenas os fármacos convencionais IFN, lamivudina e adefovir foram avaliados quanto à segurança e eficácia, que eram comparáveis aos adultos [199-202]. Decorrem estudos com outros ANs nas crianças para definir melhor as estratégias de tratamento.

Profissionais de saúde

Os profissionais de saúde precisam de atenção especial, dado que podem necessitar de tratamento antiviral, mesmo que não preencham as indicações típicas para o tratamento, para reduzir a transmissão direta durante os procedimentos a doentes propensos a exposição. Os procedimentos para os profissionais de saúde AgHBs-positivos variam entre países. Em muitos países, os profissionais de saúde – incluindo os cirurgiões, ginecologistas e dentistas –, que são AgHBs-positivos com ADN do VHB $\geq 2\,000$ UI/ml, são tratados com um fármaco antiviral potente com baixas taxas de resistência (isto é, com entecavir ou tenofovir), para reduzir os níveis de ADN do VHB idealmente para indetetável ou, pelo menos, até $<2\,000$ UI/ml antes de retomar os procedimentos sujeitos a exposição (**B1**). É necessária vigilância da adesão e eficácia nos cirurgiões ativos. Desconhecem-se as implicações económicas, complicações, eficácia e segurança a longo prazo deste procedimento.

Gravidez

O planeamento familiar deve ser sempre discutido com mulheres em idade fértil antes de iniciarem o tratamento do VHB. A mulher deve ser informada sobre os dados de segurança dos fármacos numa possível gravidez (**A1**).

O (PEG-)IFN é contraindicado durante a gravidez (**A1**). A lamivudina, o adefovir e o entecavir estão listados pela FDA como de categoria C na gravidez, e a telbivudina e o tenofovir como fármacos de categoria B [204]. Estas classificações baseiam-se no risco de teratogenicidade na avaliação pré-clínica. A segurança do entecavir na gravidez é desconhecida. Há um conjunto considerável de dados de segurança do *Antiretroviral Pregnancy Registry* nas grávidas VIH-positivas que receberam tenofovir e/ou lamivudina ou

emtricitabina [205,206]. Entre estes fármacos, é preferível o tenofovir pois tem melhor perfil de resistência e dados de segurança mais abrangentes nas grávidas ou mulheres em idade fértil VHB-positivas [205,206] **(B1)**.

Numa mulher em idade fértil sem fibrose avançada que planeia uma gravidez no futuro próximo, pode ser prudente atrasar o tratamento até que o feto nasça **(C1)**. Numa mulher em idade fértil com fibrose ou cirrose avançada que concorda com uma “gravidez planeada” no futuro, pode ser experimentado o tratamento com (PEG-)IFN, pois é dado por um período limitado **(C1)**. Deve-se ter em conta que a contraceção eficaz é necessária durante o tratamento com (PEG-)IFN. Se o tratamento com o (PEG-)IFN falhar ou não for possível, tem de ser iniciado e mantido o tratamento com um AN, mesmo durante uma futura gravidez **(C1)**. O tenofovir representa a escolha mais razoável para estas doentes do sexo feminino **(B1)**.

Se as doentes do sexo feminino engravidarem inesperadamente durante o tratamento do anti-VHB, devem ser reavaliadas as indicações do tratamento **(C1)**. As mesmas indicações de tratamento aplicam-se às mulheres que são diagnosticadas pela primeira vez com a HBC durante a gravidez **(C1)**. As doentes com fibrose ou cirrose avançada devem definitivamente continuar a ser tratadas, mas deve ser reconsiderada a terapêutica **(C1)**. O (PEG-)IFN deve ser interrompido e as doentes devem continuar com um AN, embora os ANs de categoria C da escala FDA – particularmente o adefovir e o entecavir – devam ser alterados para um AN de categoria B da escala FDA **(C1)**. Entre os ANs de categoria B da escala FDA, o tenofovir é preferível devido à sua alta potência, baixas taxas de resistência e dados de segurança na gravidez disponíveis **(C1)**.

A prevenção da transmissão perinatal do VHB, que é considerada ocorrer principalmente no parto, baseia-se tradicionalmente na combinação de imunização ativa e passiva com imunoglobulina da hepatite B (IgHB) e a vacinação do VHB. No entanto, esta estratégia pode não ser eficaz numa percentagem de recém-nascidos de mães muito virémicas (ADN sérico do VHB $>10^{6-7}$ UI/ml) – na sua maioria AgHBe-positivas – que acarretam um risco $>10\%$ de transmissão vertical do VHB, apesar da vacinação e do IgHB [207-210]. As mães que têm estas concentrações elevadas de ADN do VHB devem ser informadas que, ao utilizarem um AN para reduzir as suas cargas virais, podem aumentar a eficácia da IgHB e da vacinação **(B1)**. Foi demonstrado que o tratamento com lamivudina e, mais recentemente, com telbivudina durante o último trimestre de gravidez numa mulher grávida AgHBs-positiva com elevados níveis de viremia é seguro e reduz o risco de transmissão perinatal e intrauterina do VHB se for dado em adição à vacinação ativa e passiva através da IgHB e da vacinação VHB [208,209,211-213] **(B1)**. Assim, a telbivudina, a lamivudina ou o tenofovir (como um potente fármaco de categoria B da FDA) podem ser utilizados para a prevenção da transmissão perinatal e intrauterina do VHB no último trimestre de gravidez nas mulheres AgHBs-positivas com altos níveis de viremia (ADN sérico do VHB $>10^{6-7}$ IU/ml) **(B1)**. Não foi realizado nenhum ensaio clínico controlado do tenofovir para prevenir a transmissão perinatal. Se o tratamento com AN é dado apenas para a prevenção da transmissão perinatal, pode ser descontinuado nos primeiros 3 meses após o parto **(C1)**.

Se uma mulher grávida não é tratada ou se o tratamento anti-VHB é interrompido durante a gravidez ou puerpério por qualquer motivo, é necessária vigilância frequente da doente, dado que há um risco de agudizações hepáticas, especialmente após o parto [214,215] **(B1)**.

A segurança do tratamento com AN durante a lactação é incerta. O AgHBs pode ser detetado no leite materno, mas a amamentação não é contraindicada nas mães AgHBs-positivas. Têm sido descritas concentrações do tenofovir no leite materno, mas a sua biodisponibilidade oral é limitada e, portanto, os bebés estão expostos apenas a pequenas concentrações [216].

Tratamento preventivo antes da terapêutica imunossupressora ou da quimioterapia

Nos doentes AgHBs-positivos que estão a fazer quimioterapia ou terapêutica imunossupressora – incluindo a gama estabelecida e emergente de modificadores de resposta biológica –, o risco de reativação é elevado, particularmente se o rituximab é dado isolado ou em combinação com esteroides [217-220]. Portanto, todos os candidatos a quimioterapia e a terapêutica imunossupressora devem rastrear o AgHBs e o anti-HBc antes do início do tratamento **(A1)**.

A vacinação dos doentes seronegativos para VHB é fortemente recomendada **(A1)**. Podem ser necessárias doses mais elevadas de vacina para alcançar a resposta anti-HBs nos doentes imunocomprometidos.

Os candidatos AgHBs-positivos a quimioterapia e a terapêutica imunossupressora devem medir os níveis de ADN do VHB e receber administração preventiva de AN durante o tratamento (independentemente dos níveis de ADN do VHB) e por 12 meses após a suspensão do tratamento **(A1)**. Existem dados limitados sobre as opções ideais. O fármaco com mais dados no tratamento preventivo tem sido a lamivudina, que pode ser suficiente para os doentes com baixos níveis de ADN do VHB ($<2\,000$ UI/ml) quando está prevista uma duração curta e limitada de imunossupressão [221,222]. Neste contexto, a lamivudina profilática reduz o risco de reativação do VHB e a morbilidade e mortalidade associadas **(B1)**. No entanto, recomenda-se que os doentes que têm um elevado nível de ADN do VHB e/ou que possam receber ciclos longos e repetidos de imunossupressão devem ser protegidos com um AN com elevada potência antiviral e taxas baixas de resistência – ou seja, o entecavir ou o tenofovir **(C1)**.

Os doentes AgHBs-negativos com anticorpos anti-HBc positivos devem ser testados para o ADN do VHB. Os doentes AgHBs-negativo e anti-HBc positivos com ADN sérico do VHB detetável devem ser tratados da mesma forma que os doentes AgHBs-positivos **(C1)**.

Os doentes AgHBs-negativos e anti-HBc positivos com ADN sérico do VHB indetetável e independentemente do estado do anti-HBs que recebem quimioterapia e/ou imunossupressão devem ser seguidos cuidadosamente pela avaliação da ALT e do ADN do VHB e tratados com a terapêutica do AN sob a confirmação de reativação do VHB antes da elevação da ALT **(C1)**. A frequência da vigilância pode variar entre 1-3 meses, dependendo do tipo de terapêutica imunossupressora e das comorbilidades. Alguns especialistas recomendam a profilaxia com a lamivudina em todos os doentes AgHBs-negativos e anti-HBc positivos que tomem rituximab, e/ou esquemas combinados para cânceres hematológicos se forem anti-HBs negativos e/ou se a vigilância frequente de ADN do VHB não for possível [220,223-225] **(C2)**. A profilaxia com AN é também recomendada nos doentes anti-HBc positivos que irão receber transplante de medula óssea ou de células estaminais [225,226] **(C2)**. A duração ideal da profilaxia para estas indicações não é conhecida.

Os recetores AgHBs-negativos de enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos devem receber profilaxia com lamivudina, que devem continuar indefinidamente [227] **(B1)**.

Diálise e doentes transplantados renais

O VHB é prevalente nos doentes com doença renal terminal, incluindo os doentes transplantados renais. Os doentes com doença renal devem fazer rastreio da infeção pelo VHB. Embora a capacidade de resposta à vacina esteja prejudicada, os doentes seronegativos ao VHB devem ser vacinados. O (PEG-)IFN ou os ANs podem ser usados nos doentes de HBC com insuficiência renal. Todos os fármacos e particularmente os ANs devem ser ajustados (**A1**) e usados com precaução nos doentes com disfunção renal (**B1**). De acordo com os RCM de fármacos aprovados, não há nenhuma dose recomendada de tenofovir para os doentes não-hemodialisados com *clearance* de creatinina <10 ml/min. A função renal deve ser seguida durante o tratamento antiviral. A deterioração inesperada da função renal durante o tratamento antiviral pode necessitar de uma mudança de tratamento ou de um novo ajuste de dose. A hipertensão e a diabetes mellitus coexistente devem ter um controlo otimizado.

O (PEG-)IFN deve ser evitado nos doentes transplantados renais devido ao risco de rejeição. Todos os doentes AgHBs-positivos submetidos a transplante renal que sob fármacos imunossuppressores devem receber profilaxia anti-VHB com um AN. A necessidade de tratamento ou de profilaxia antiviral deve ser avaliada constantemente e frequentemente para todos os doentes transplantados renais com VHB positivo.

Manifestações extra-hepáticas

Existe uma incidência decrescente das manifestações extra-hepáticas relacionadas com o VHB, tais como as manifestações cutâneas, a poliarterite nodosa e a glomerulonefrite. Os doentes AgHBs-positivos com manifestações extra-hepáticas e replicação ativa do VHB podem responder ao tratamento antiviral. O (PEG-)IFN pode agravar algumas manifestações extra-hepáticas imunologicamente mediadas. São limitados os estudos controlados do tratamento antiviral, mas descrições de casos clínicos sugerem que pode ser benéfico. A lamivudina foi amplamente mais utilizada até à data. O entecavir e o tenofovir deverão ter eficácia reforçada neste grupo. A plasmaférese e os corticóides durante a fase inicial podem ser úteis adicionados ao tratamento com ANs em casos específicos (**C2**).

Questões não resolvidas e necessidades não satisfeitas

- (1) Melhorar o conhecimento e o prognóstico da história natural e as indicações para o tratamento, particularmente nos doentes imunotolerantes AgHBe-positivos e nos doentes AgHBe-negativos com níveis séricos de ADN do VHB abaixo dos 20 000 UI/ml.
- (2) Estimar o papel dos marcadores não invasivos (séricos e biofísicos) para a avaliação da gravidade da doença hepática e para o seguimento dos doentes tratados e não tratados.
- (3) Clarificar mais profundamente o papel dos níveis séricos do AgHBs na avaliação da história natural, previsão de respostas terapêuticas e individualização do tratamento.
- (4) Avaliar os marcadores genéticos e virais do hospedeiro para determinar o prognóstico e otimizar o tratamento dos doentes.
- (5) Avaliar o impacto do diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica precoce.
- (6) Avaliar a segurança e a resistência a longo prazo para os ANs de primeira linha atuais (o entecavir e o tenofovir).
- (7) Identificar os marcadores que predizem a descontinuação bem-sucedida do AN.

- (8) Avaliar a segurança e a eficácia da combinação do PEG-IFN com um potente NA (entecavir ou tenofovir) para aumentar o anti-HBe e as taxas de seroconversão anti-HBs.
- (9) Desenvolver e avaliar novos fármacos e abordagens terapêuticas, particularmente as terapêuticas imunomoduladoras, para melhorar a eliminação dos AgHBe e AgHBs e a seroconversão subsequente.
- (10) Avaliar o impacto a longo prazo da terapêutica na prevenção da cirrose e suas complicações e do CHC.
- (11) Desenvolver estratégias e identificar subgrupos para a profilaxia eficaz sem IgHB após transplante hepático por hepatopatia relacionada com o VHB.
- (12) Desenvolver um tratamento eficaz e ideal para a coinfeção do VHD.

Conflitos de interesse

Maria Buti recebeu apoios à investigação pela Merck/Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences e Novartis, e desempenhou funções como consultora e conferencista para a Bristol-Myers Squibb, Merck/Schering-Plough, Novartis, Gilead Sciences, Glaxo e Roche.

Markus Cornberg recebeu apoios à investigação pela Merck/Schering-Plough e pela Roche, e desempenhou funções como consultor e/ou conferencista para a GlaxoSmithKline, Gilead, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche e Merck/Schering-Plough.

Harry Janssen recebeu apoios à investigação e desempenhou funções como consultor e conferencista para a Bristol-Myers Squibb, Gilead, Innogenetics, Merck, Novartis e Roche.

David Mutimer recebeu honorários como consultor e conferencista para a Gilead e para a Bristol-Myers Squibb.

George Papatheodoridis recebeu apoios à investigação pela Bristol-Myers Squibb, Gilead e Roche, e desempenhou funções como consultor e/ou conferencista para a Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck/Schering-Plough, Novartis e Roche.

Stanislas Pol recebeu apoios à investigação pela Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough e Roche, e desempenhou funções como consultor e conferencista para a Abbott, Boehringer Ingel-heim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough, Novartis e Roche.

Giovanni Raimondo recebeu apoios à investigação pela Schering-Plough e pela GlaxoSmithKline, e desempenhou funções como consultor e/ou conferencista para a Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo-SmithKline, Novartis e Roche.

Referências

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [2] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47–58.
- [3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17–21.
- [4] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130–141.
- [5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118–1129.
- [6] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056–1075.

- [7] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40–47.
- [8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–539.
- [9] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006;45:343–346.
- [10] Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52–61.
- [11] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [12] Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84–90.
- [13] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [14] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012, in press.
- [15] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543–548.
- [16] Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastianov V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261–2267.
- [17] Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451–1459.
- [18] de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191–194.
- [19] Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859–1867.
- [20] Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138–146.
- [21] Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15:434–441.
- [22] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483–490.
- [23] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617–624.
- [24] Brunetto MR, Giarin M, Oliveri F, Saracco G, Barbera C, Parella T, et al. 'e' Antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. *J Hepatol* 1991;13:S82–S86.
- [25] Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263–270.
- [26] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–657.
- [27] Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631–1633.
- [28] Marcellin P, Giotra E, Martinot-Peignoux M, Lorient MA, Jaegle ML, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis-B surface-antigen after renal-transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432–1434.
- [29] Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231–236.
- [30] Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084–1089.
- [31] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531–1537.
- [32] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [34] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [35] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170–1173.
- [36] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744>.
- [37] Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
- [38] Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:2445–2449.
- [39] Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:3948–3953.
- [40] Chevaliez S, Bouvier-Allias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716–1723.
- [41] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405–415.
- [42] Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001;80:63–71.
- [43] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- [44] Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222–230.
- [45] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [46] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De LV, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
- [47] Castera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.
- [48] Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
- [49] Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S25–S31.
- [50] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
- [51] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
- [52] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–384.

- [53] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- [54] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [55] Brechot C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, Potet F, Vyas GN, et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3906–3910.
- [56] Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001;34: 194–203.
- [57] Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56–S61.
- [58] Bonilla GR, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42: 760–777.
- [59] Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122–1132.
- [60] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [61] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
- [62] Liaw YF, Raptapoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
- [63] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
- [64] Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123–129.
- [65] Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med* 1998;339:61–68.
- [66] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256–1263.
- [67] Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010.
- [68] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576–2588.
- [69] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- [70] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
- [71] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591–1599.
- [72] Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804–810.
- [73] Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172–180.
- [74] Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
- [75] Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ni YH, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527–1532.
- [76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750–758.
- [77] Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
- [78] Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422–430.
- [79] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491–498.
- [80] van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420–424.
- [81] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135: 459–467.
- [82] Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953.
- [83] Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong JC, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264–1271.
- [84] Marcellin P, Buti M, Gane E, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
- [85] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143.
- [86] Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449–2457.
- [87] Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50:1084–1092.
- [88] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102–110.
- [89] Gish RG, Chang TT, Lai CL, de MR, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16–22.
- [90] Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/ hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889–896.
- [91] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.
- [92] Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–1020.
- [93] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- [94] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–2681.
- [95] Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009;50:289–295.

- [96] Shouval D, Lai C-L, Chang T-T, Gadano A, Wu S-S, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(-) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:722A.
- [97] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169–2179.
- [98] Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GK, Farci P, et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alpha-2a ± lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:S336.
- [99] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121–129.
- [100] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [101] Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alpha-2B alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis-B. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.
- [102] Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–323.
- [103] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
- [104] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002–2009.
- [105] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alpha-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428–434.
- [106] Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van ZM, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604–1609.
- [107] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alpha-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
- [108] Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alpha-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011;54:S31.
- [109] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–1257.
- [110] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699–705.
- [111] Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alpha-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454–461.
- [112] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alpha-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [113] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
- [114] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
- [115] Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.
- [116] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.
- [117] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13: 211–220.
- [118] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [119] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11–20.
- [120] Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52: 1611–1620.
- [121] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–1493.
- [122] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:S297.
- [123] Marcellin P, Heathcote EJ, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg- chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2011;54:480A.
- [124] Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145–1153.
- [125] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847–851.
- [126] Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219–226.
- [127] Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883–891.
- [128] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676–684.
- [129] Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, Chuang WL, Lau GK, Peng CY, et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52:S6–S7.
- [130] Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415–421.
- [131] Song B-C, Suh DJ, Lee HC, Chung Y-H, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803–806.
- [132] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748–755.
- [133] Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341–349.
- [134] Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Lok D, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [135] Lok AS, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy

- py with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [136] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46: 254–265.
- [137] Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443–451.
- [138] Lampertico P, Viganò P, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42: 1414–1419.
- [139] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608.
- [140] Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73–80.
- [141] Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493–500.
- [142] Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139: 1207–1217.
- [143] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121:101–109.
- [144] Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011;54:1044A.
- [145] Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727–734.
- [146] Perrillo R, Tamburro C, Regensteiner F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109: 908–916.
- [147] Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388–394.
- [148] Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776–2783.
- [149] Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:533.
- [150] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893.
- [151] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348–356.
- [152] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulos-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011;60:1109–1116.
- [153] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
- [154] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123: 719–727.
- [155] Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294–1305.
- [156] Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212–1215.
- [157] Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004;24:55–62.
- [158] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- [159] Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212–1219.
- [160] Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpapong S, et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010;52: S12–S13.
- [161] Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123: 1812–1822.
- [162] Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:402–409.
- [163] Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65–S70.
- [164] Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44:S25–S27.
- [165] Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221–240.
- [166] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48: 353–367.
- [167] Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306–1310.
- [168] Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15: 881–886.
- [169] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42: 615–624.
- [170] Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82–88.
- [171] de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaier HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934–1941.
- [172] Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53:1006–1012.
- [173] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749–756.
- [174] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73–85.
- [175] Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022–2029.
- [176] Romeo R, Del NE, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De FR, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–1638.
- [177] Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834–840.
- [178] Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536–539.
- [179] Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van EP, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88–94.
- [180] Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713–720.
- [181] Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812–816.

- [182] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322–331.
- [183] Castelnau C, Le GF, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44: 728–735.
- [184] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740–1749.
- [185] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100–107.
- [186] Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Taberner D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658–664.
- [187] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512–520.
- [188] Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep* 2010;9: 260–269.
- [189] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347–354.
- [190] Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46–55.
- [191] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688–694.
- [192] Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568–576.
- [193] Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA. Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV observational database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1510–1518.
- [194] Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2006;11:931–934.
- [195] Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844–1850.
- [196] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13: 256–263.
- [197] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- [198] Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.
- [199] Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52: 2192–2205.
- [200] Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863–1871.
- [201] Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20–27.
- [202] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008;48: 512–517.
- [203] Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213–230.
- [204] Anonymous. FDA pregnancy class definitions. <http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category/>; 2010 [accessed 08.10].
- [205] Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com/>>; 2010 [accessed 08.10].
- [206] Bzowej NH, Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9: 197–204.
- [207] del CR, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982– 1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15: 1624–1630.
- [208] Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94–103.
- [209] Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221.
- [210] Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321–4333.
- [211] van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294–297.
- [212] Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910–912.
- [213] Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147–159.
- [214] Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991;337:364.
- [215] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37–41.
- [216] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Koueui DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1 infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315–1317.
- [217] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–188.
- [218] Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076–1081.
- [219] Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363–1365.
- [220] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raich DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–1180.
- [221] Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47: 844–853.
- [222] Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519–528.
- [223] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699–712.
- [224] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397–408.
- [225] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871–930.
- [226] Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125–131.
- [227] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52: 272–279.

