



Artigo de Revisão/Review Article

Eficácia do adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina para o tratamento da hepatite crônica B: revisão sistemática

The efficacy of adefovir dipivoxil, entecavir and telbivudine for chronic hepatitis B treatment: a systematic review

Alessandra Maciel Almeida¹, Andréia Queiroz Ribeiro², Cristiane Aparecida Menezes de Pádua³, Cristina Mariano Ruas Brandão¹, Eli Iôla Gurgel Andrade¹, Mariângela Leal Cherchiglia¹, Ricardo Andrade Carmo⁴ e Francisco de Assis Acurcio¹

RESUMO

Introdução: A hepatite crônica B é uma das doenças infecciosas mais frequentes no mundo e constitui um grave problema de saúde pública. **Métodos:** Para avaliar a eficácia dos análogos de nucleosídeo/nucleotídeo utilizados no seu tratamento (adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina) foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Foram consultadas, dentre outras, as bases de dados PubMed e LILACS. **Resultados:** Foram selecionados 29 artigos entre os publicados de janeiro/1970 até dezembro/2009. **Conclusões:** Todos os análogos de nucleosídeo/nucleotídeo apresentam eficácia superior ou similar à lamivudina. O entecavir pode ser indicado para o tratamento da hepatite B crônica como alternativa à lamivudina em pacientes HBeAg positivo e negativo virgens de tratamento, considerando seu baixo potencial de resistência viral. A adição de adefovir à lamivudina apresentou bons resultados em pacientes resistentes à lamivudina. O uso de entecavir e telbivudina nesses pacientes apresenta risco de resistência cruzada. Telbivudina é um dos mais recentes antivirais disponíveis, mas resistência antiviral já documentada representa limitação ao seu uso como opção terapêutica à lamivudina. Eventos adversos aos análogos de nucleosídeo/nucleotídeo foram similares em características, gravidade e incidência quando comparados à lamivudina e placebo.

Palavras-chaves: Adefovir dipivoxil. Entecavir. Telbivudina. Hepatite B crônica. Ensaios clínicos randomizados e controlados.

ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis B is one of the most frequent infectious disease in the world and represents a serious problem of public health. **Methods:** A systematic review of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy of the nucleoside/nucleotide analogues (adefovir, entecavir and telbivudine) used for the treatment of chronic hepatitis B. The databases PubMed and LILACS were consulted, among others. **Results:** Twenty nine articles published between January/1970 to December/2009 were selected. **Conclusions:** All nucleoside/nucleotide analogues demonstrate upper or similar efficacy to lamivudine. The entecavir can be appropriate for patients with chronic hepatitis B, HBeAg positive and negative treatment-naive as alternative to lamivudine, considering its low potential of viral resistance. The addition of adefovir to lamivudine presented good results in lamivudine resistant patients. The use of entecavir and telbivudine in those patients presents risk of crossed resistance. TBV is one of the most recent antivirals available, but antiviral resistance already documented represents limitation to its use as therapeutic option to LAM. Adverse events of nucleoside/nucleotide analogues were similar in characteristics, gravity and incidence when compared to the lamivudine and placebo.

Key-words: Adefovir dipivoxil. Entecavir. Telbivudine. Chronic hepatitis B. Random and controlled clinical studies.

INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica constitui um grave problema de saúde pública, sendo uma das doenças infecciosas mais frequentes em todo mundo. Estimativas conservadoras demonstram que o número de pessoas infectadas cronicamente pelo vírus da hepatite B (VHB) no mundo supera 350 milhões, e mais de 8% desses pacientes são infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. Os pacientes apresentam risco aumentado de desenvolvimento de cirrose, hepatite descompensada e carcinoma hepatocelular².

O objetivo do tratamento para a hepatite B crônica é alcançar a supressão contínua da replicação do VHB e remissão da doença hepática. O tratamento depende de um conjunto de fatores como o estágio da doença, a presença ou ausência do antígeno “e”, o potencial de resistência ao medicamento e a subsequente incapacidade de utilização do medicamento, em particular nos estágios finais da doença crônica do fígado³. Nos últimos anos, houve grande progresso no tratamento e sete medicamentos são hoje aprovados para a terapia viral: interferon alfa (INF) e peguilados (PEG), lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (TBV) e tenofovir (TNF). O objetivo deste estudo, utilizando método de revisão sistemática de estudos experimentais randomizados e controlados, foi avaliar a eficácia dos medicamentos análogos dos nucleotídeos/nucleosídeos: ADV, ETV e TBV, utilizados para o tratamento da hepatite B crônica.

Foi conduzida uma revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados Medline (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Cochrane Controlled Trials Databases* e *NHS Centre for Reviews and Dissemination* para identificar estudos relevantes, nos idiomas inglês, português e espanhol, no período de janeiro de 1970 a dezembro de 2009. Além disso, foi realizada busca manual de referências bibliográficas nos estudos selecionados e em revisões sistemáticas disponíveis.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. 2. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG. 3. Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, MG. 4. Fundação HEMOMINAS, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Dr. Francisco de Assis Acurcio. Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Antonio Carlos 6627 - FAFAR/sala 1048, 31270-901 Belo Horizonte, MG.

e-mail: acurcio@ufmg.br

Recebido para publicação em 12/11/2009

Aceito em 14/01/2010

O processo de busca utilizou as seguintes palavras-chaves: {Liver} OR {fígado}, {chronic hepatitis B virus} OR {chronic HBV infection} OR {hepatite B crônica} OR {lamivudine resistance} OR {lamivudina resistência} OR {LAM resistance} OR {adefovir dipivoxil} OR {ADV} OR {entecavir} OR {telbivudina} OR {telbivudine} OR {cirrhosis} OR {cirrose} OR {hepatocellular carcinoma} OR {cancer hepatocelular} OR {liver transplant} OR {transplante de fígado} OR {HIV co-infected} OR {co-infecção HIV} AND [humans] AND {english} OR {inglês} OR {spanish} OR {espanhol} OR {portuguese} OR {português} NOT {children} OR {crianças}.

Foram selecionados estudos que abordassem a história natural da infecção crônica pelo VHB, definição da resposta virológica, relação entre resposta virológica ou resistência e eventos adversos, bem como a eficácia do ADV, ETV e TBV, utilizados para o tratamento da hepatite B crônica.

Foram adotados os seguintes critérios para a inclusão dos estudos: 1) pacientes: adultos com infecção crônica pelo VHB, incluindo os HBeAg positivo e negativo, e com doença compensada e descompensada do fígado; 2) intervenções: monoterapia com os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos ADV, ETV e TBV ou regimes combinados; 3) comparação: análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ADV, ETV, TBV) com placebo, outro medicamento ou combinações terapêuticas; 4) resistência inicial à LAM; 5) co-infecção pelo HIV; 6) tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados controlados.

Os critérios adotados para a exclusão dos estudos compreenderam aqueles: 1) não publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol; 2) não realizados em humanos; 3) limitados a crianças e adolescentes (< 16 anos); 4) não relacionados à hepatite B crônica; 5) relativas somente às doenças colestáticas hepáticas autoimunes e/ou metabólicas.

Inicialmente, para verificar se os artigos atendiam aos critérios de inclusão, os títulos de todos os estudos identificados foram avaliados por dois revisores independentes e, posteriormente, os resumos. Para os casos em que houve discordância entre os revisores quanto à inclusão do estudo, houve avaliação por um terceiro revisor.

As medidas de resultado consideradas foram: resistência ao medicamento, resposta histológica (resultados de biópsia como necroinflamação/fibrose), resposta bioquímica (níveis de alanina aminotransferase (ALT)), resposta virológica (taxa de soroconversão e replicação viral - DNA do VHB), resposta sorológica (perda de HBeAg e HBsAg, soroconversão HBeAg/anti-HBe e HBsAg/anti-HBs) e eventos adversos.

Para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados controlados foi utilizada a escala de Jadad modificada⁴. O sistema de Jadad consta de três tópicos centrados na validade interna da pesquisa, contendo sete questões dicotômicas, referentes à randomização, mascaramento e perda de participantes, diretamente relacionadas com a redução de vieses. Estudos clínicos com pontuação zero a dois são considerados como de baixa qualidade, de três a quatro de moderada qualidade e cinco a seis de alta qualidade. O processo de avaliação da qualidade dos estudos também foi realizado por dois revisores independentes, com a participação de um terceiro revisor, quando não houve consenso.

Os resultados foram estratificados para HBeAg positivo e negativo, devido ao curso da doença, prognóstico e diferentes respostas às alternativas medicamentosas, além de presença de co-infecção pelo HIV e resistência inicial à LAM.

Os dados coletados dos artigos selecionados foram organizados em tabela, de acordo com autor e ano de publicação, protocolo de tratamento, nº de participantes (N), tempo do estudo (Te), tempo de seguimento (Ts) e tempo total do estudo (T), estado de HBeAg, resposta virológica, histológica e bioquímica e escores de qualidade metodológica obtidos pela escala de Jadad modificada (**Tabela 1**).

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de pesquisa identificou 899 títulos e resumos (**Figura 1**). Foram excluídos 768 estudos e permaneceram 131 resumos. Desses, 102 foram excluídos pelas seguintes razões: estudo de caso (5), estudo transversal (15), estudo caso-controle (3), estudo de coorte (36), revisão da literatura (19), estudo duplicado (10) e não relacionado aos objetivos do estudo (14). Dessa forma, foram incluídos para revisão 29 ensaios clínicos controlados e randomizados. Doze estudos abordavam a eficácia do ADV, doze do ETV e cinco da TBV.

ESCORE DE AVALIAÇÃO METODOLÓGICA

Para os 29 ensaios clínicos randomizados, o escore de avaliação metodológica foi, em média, 3,8 pontos. Um total de 31% obteve pontuação 5-6, considerados como de alta qualidade/baixo risco de viés, enquanto 44,8% obtiveram escore 3-4, demonstrando qualidade apropriada/moderado risco de viés. E, 24,1%, pontuação 0-2, que são os de qualidade pobre/alto risco de viés.

Dentre os critérios de Jadad, as principais limitações dos estudos foram: I. método de mascaramento inapropriado (8 estudos); II. utilização de uma sequência inapropriada no método de randomização (10 estudos); III. ausência de mascaramento dos dados do coletor ou avaliador (8 estudos); IV. ausência de análise de intenção de tratamento (9 estudos); V. ausência de descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento (4 estudos).

EFICÁCIA

ADEFOVIR DIPIVOXIL

Doze ensaios clínicos controlados e randomizados sobre o ADV foram recuperados e analisados (**Tabela 1**). Nestes, avaliou-se o uso do ADV em monoterapia, terapia combinada com LAM e em diferentes doses em pacientes adultos para o tratamento da hepatite B crônica⁵⁻¹⁶.

Para pacientes HBeAg positivo, os estudos avaliados demonstraram que o ADV 10mg apresentou atividade tanto em pacientes virgens de tratamento quanto nos resistentes à LAM. No primeiro caso, após um ano de tratamento com ADV, observaram-se melhores índices de resposta com relação à perda de HBeAg (13-24% vs 11%), negatificação dos níveis de DNA do VHB (21-28% vs 0%), soroconversão HBeAg/anti-HBe (11-12% vs 0-6%), normalização dos níveis de ALT (48-69% vs 16%) e melhorias histológicas (53% vs 25%) em comparação ao placebo, com melhores médias de mudança em escores histológicos (necroinflamação e fibrose). Dose mais elevada de ADV (30mg) demonstrou resultados terapêuticos melhores que dose de 10mg, entretanto foram observados níveis de creatinina maiores que 0,5mg/dL para a dose de 30mg (8%). O perfil de segurança do ADV foi semelhante ao placebo^{7,13}.

TABELA 1 - Características dos ensaios clínicos controlados sobre hepatite crônica B.

Ref	N/Te	Intervenção	Estado	Perda	Soroconversão	Declínio	Negativação	Normalização	Melhoria	*
	Ts/T	(mg/d)	HBeAg	HBeAg (%)	HBeAg (%)	carga viral	DNA VHB (%)	ALT(%)	Histol(%)	
5	N=15	ADV125		-	-	-1,5 ⁷	0,0 (digene)	-	-	1
	Te=4s	placebo	+	-	-	0 ⁷	38,0 (genostics)	-	-	
	Ts=12s									
	T=16s									
7	N=515	ADV10		24,0	12,0	-3,57±1,64	21,0 ¹	48,0	53,0	6
	Te=48s	ADV30	+	27,0	14,0	-4,45±1,62	39,0 ¹	55,0	59,0	
	Ts=48s	Placebo		11,0	6,0	-0,98±1,32	0,0 ¹	16,0	25,0	
12	N=52	ADV	+/-	5,0	-	-4,03	5,7 ³	25,0	-	6
	Te=48s	TNF		0,0	-	-5,74	20,0 ³	36,0	-	
13	N=480	PAA		20,0	18,0	-5,0	30,0 ²	79,0		4
	Te=12s	AAA	+	13,0	8,0	-4,5	28,0 ²	69,0	-	
	Ts=38s	AAP		9,0	7,0	-0,2	1,0 ²	21,0		
15		LAM		22,0 (52s)	17,0 (52s)	-4,8 (52s)	41,0 (52s) ³	70,0 (52s)		4
				24,0 (104s)	20,0 (104s)	-3,41 (104s)	26,0 (104s) ³	34,0 (104s)		
				17,0 (128s)	17,0 (128s)	-0,73 (128s)	5,0 (128s) ³	NI (128s)	-	
							40,0 (52s) ⁴			
	N=115						14,0 (104s) ⁴			
	Te=104s						6,0 (128s) ⁴			
	Ts=128s	LAM/	+	12,0 (52s)	10,0 (52s)	-5,4 (52s)	40,0 (52s) ³	47,0 (54s)		
	T=128s	ADV		19,0 (104s)	13,0 (104s)	-5,22 (104s)	26,0 (104s) ³	45,0 (104s)		
				25,0 (128s)	23,0 (128s)	-2,13 (128s)	6,0 (128s) ³	NI (128s)	-	
							58,0 (52s) ⁴			
						43,0 (104s) ⁴				
						15,0 (128s) ⁴				
14	N=54	ADV10								0
	Te=48s	ADV10+	+/-							
	T=48s	LAM								
8		Grupo A		2,0	-	-	4,0 ³	6,0	-	2
	N=185	LAM/								
	Te=52s	Placebo								
	Ts=0	Grupo A	+	8,0	-	-	38,0 ³	31,0	-	
T=52s	LAM/ADV									
	Grupo B						43,0 ³	53,0	-	
	LAM/ADV									
9	N=58	LAM		0,0	6,0	-0,31	0,0 ⁵	5,0	-	6
	Te=48s	ADV		16,0	11,0	-4,00	26,0 ⁵	47,0	-	
	Ts=16s	LAM/ADV	+	17,0	0,0	-3,46	35,0 ⁵	53,0	-	
	T=64s									
6	N=184	ADV				-3,91	51,0 ¹	72,0	64,0	4
	Te=48s	Placebo				-1,35	0,0 ¹	29,0	33,0	
	Ts=48s		-							
	T=48s									
10		ADV10				-3,35	71,0	73,0	89,0	3
		ADV10				-1,34	76,0	80,0	70,0	
	N=179	ex-								
	Te=48s	placebo								
	Ts=96s	Placebo	-			3,71	8,0	32,0	50,0	
T=144s	ex-									
	ADV10									
11	N=185	ADV10+	-			NI	67,0 ⁵	69,0	>70,0	4
		placebo					62,0 ¹			
	T=240s						58,0 ⁶			

Continua...

TABELA 1 - Continuação.

Ref	N /Te Ts/T	Intervenção (mg/d)	Estado HBeAg	Perda HBeAg (%)	Soroconversão HBeAg (%)	Declínio carga viral	Negativação DNA VHB (%)	Normalização ALT(%)	Melhoria Histol(%)	*
16	N=60	LAM/					88,9	100,0	-	0
	Te=48m	ADV10	-							
	Ts=60m	LAM					46,7	53,5	-	
24	N=42	ETV0,05		-	-	- 2,21	25,0		-	3
	Te=4s	ETV0,1		-	-	- 2,29	25,0		-	
	Ts=24s	ETV0,5	+/-	-	-	- 2,81	33,0		-	
	T=28s	ETV1,0		-	-	- 2,55	13,0		-	
		Placebo		-	-	0,01	0,0		-	
17	N=169	ETV0,01		0,0	0,0	-2,4	1,9 ³	50,0	-	3
	Te=22s	ETV0,1	+/-	13,0	7,0	-4,3	26,5 ³	83,3	-	
	Ts=2s	ETV0,5		0,0	0,0	-4,8	25,6	69,0	-	
	T=24s	LAM		6,0	3,0	-3,3	17,5 ³	55,0	-	
22	N=182	ETV1		11,0	4,0	-5,06	26,0 ¹	68,0	-	6
		ETV0,5		9,0	3,0	-4,46	26,0 ¹	59,0	-	
	Te≥5s	ETV0,1	+/-	0,0	0,0	-2,85	4,0 ¹	47,0	-	
	T≥52s	LAM		9,0	6,0	-1,37	4,0 ¹	6,0	-	
19	N=709	ETV0,5		22,0	21,0	- 6,9	67,0 ²	68,0	72,0	4
	Te=4s	LAM		20,0	18,0	- 5,4	36,0 ²	60,0	62,0	
	Ts=24s		+							
	T=28s									
21	N=407	ETV0,5			11,0		74,0	79,0		3
	Te=52s	LAM			12,0		37,0	68,0		
	Ts=44s									
	T=96s									
25	N=709	ETV0,5	+	22,0	21,0	-6,9	67,0	68,0	72,0	3
	Te=52s	LAM		20,0	18,0	-5,5	36,0	60,0	62,0	
	Ts=44s									
	T=96s	≤								
26	N=136	ETV 0,01		10,0	10,0	-3,11±0,18	-	75,0	-	2
		ETV 0,1		13,3	13,3	-4,77±0,17	-	85,3	-	
	Te=24 s		+/-							
	Ts=24s	ETV 0,5		3,6	3,6	-5,16±0,13	-	80,0	-	
	LAM 100			3,3	3,3	-4,29±0,18	-	78,1	-	
23	N=293	ETV1,0		10,0	8,0	-5,11	19,0 ²	61,0	55,0	6
	Te≤52s	LAM	+	3,0	3,0	-0,48	1,0 ²	15,0	28,0	
	T≤52s									
28	N=68	ETV 1,0+	+/-	2,0 (48s)	2,0 (48s)	-3,65/-4,20	6/8,0	34/37,0	-	3
	Te=24s	HAART								
	/48s	Placebo+		0,0	0,0	+0,11/-3,56	0/0,0	8/46,0	-	
	T=48s	HAART								
27	N=65	ETV0,5	+	18,0	15,0	-7,28± 0,33	58,0	76,0	-	2
	Te=48s	ADV 10		22,0	22,0	-5,08±0,46	19,0	63,0	-	
	Ts=48s									
	T= 52s									
20	N=61	ETV0,5		-	15,0	-5,9	71,4	85,7	-	3
	T=48s	ETV1,0	+	-	6,0	-4,3	21,1	74,0	-	
		LAM		-	18,0	-4,2	38,0	76,2	-	
18	N=638	ETV0,5		-	-	- 5,0	90,0 ²	78,0	70,0	4
	Te=48s	LAM		-	-	- 4,5	72,0 ²	71,0	61,0	
	Ts=24s		-							
	T=72s									

Continua...

TABELA 1 - Continuação.

Ref	N /Te Ts/T	Intervenção (mg/d)	Estado HBeAg	Perda HBeAg (%)	Soroconversão HBeAg (%)	Declínio carga viral	Negativação DNA VHB (%)	Normalização ALT (%)	Melhoria Histol (%)	*
30		Placebo				-0,13				2
		TBV25				-2,50				
	N=43	TBV50				-2,68				
	Te=4s	TBV100	+			-3,19				
	Ts=12s	TBV200				-2,89				
	T=16	TBV400				-3,63				
		TBV800				-3,75				
31		TBV400		33,0	31,0	-6,53	61,0	91,0		6
		TBV600				-5,49		82,0		
	N=104	LAM		28,0	22,0	-4,57	32,0	63,0		
	T=52s	LAM+	+	17,0	15,0	-6,04	49,0	81,0		
		TBV400								
		LAM+				-5,94		74,0		
	TBV600									
32	N=1370	TBV600	+	25,7	22,5	-6,45	60,0	77,2	64,7	6
	Te=52s		-	na	na	-5,23	88,3	74,4	56,3	
	Ts=52s	LAM	+	23,3	21,5	-5,54	40,4	74,9	66,6	
	T=52s		-	na	na	-4,40	71,4	79,3	66,0	
33		TBV 600		35,2	29,6	-	55,6	69,5	-	6
	N=1370		+							
	Te=104s	LAM		29,2	24,7	-	38,5	61,7	-	
		TBV 600	-	-	-	-	82,0	77,8	-	
		LAM		-	-	-	56,7	70,1	-	
29		TBV600		16,0 (24s)	-	-6,30	60,0 (24s)	79,0	-	5
	N=135			30,0 (52s)						
	Te=52s	ADV10		11,0 (24s)	-	-4,97	40,0 (24s)	85,0	-	
	Ts=52s		+	21,0 (52s)						
	T=52s	ADV10		11,0 (24s)	-	-4,97	54,0 (24s)	85,0	-	
		seguido		26,0 (52s)						
	TBV600									

Declínio de carga viral: log cópias/mL, *pontuação de acordo com a escala de Jada. ¹ níveis <400 cópias/mL, ²<300 cópias/L, ³<200 cópias/mL, ⁴<10⁴ cópias/mL, ⁵<1.000 cópias/mL, ⁶<169 cópias/mL, ⁷aproximação feita a partir do gráfico.

N: número de participantes, Te: tempo do estudo, que se refere à semana em que foram apresentados os resultados, Ts: tempo de seguimento, T: tempo total do estudo, s: semanas, m: meses, mín: mínimo, d: dia, ADV: adefovir, ETV: entecavir, LAM: lamivudina, TBV: telbivudina, TNF: tenofovir, ALT: alanina aminotransferase, VHB: vírus da hepatite B, PAA: sequência da medicação no estudo: placebo, adefovir não-cego, adefovir, AAA: sequência da medicação no estudo: adefovir não-cego, adefovir, adefovir, AAP: sequência da medicação no estudo: adefovir randomizado, adefovir não-cego, placebo, histol: histológica.

Em pacientes resistentes à LAM, os resultados dos estudos analisados foram divergentes^{8,9,14}. ADV em monoterapia ou em terapia combinada com LAM foi mais eficaz do que a monoterapia com LAM (perda de HBeAg: 16% vs 17% vs 0%; soroconversão HBeAg/anti-HBe: 11% vs 0% vs 6%; negativação do DNA do VHB: 26% vs 35% vs 0%; normalização dos níveis de ALT: 47% vs 53% vs 5%)⁹. No estudo conduzido por Sung e cols¹⁵, no tratamento de 52 semanas, a LAM apresentou melhores percentuais de resposta virológica e bioquímica do que a terapia combinada. Entretanto, na manutenção de resposta, foram observados melhores resultados para a terapia combinada comparada com LAM no seguimento de 128 semanas para os parâmetros perda de HBeAg: 25% vs 17% e soroconversão HBeAg/anti-HBe: 23% vs 17%, com exceção de negativação do DNA do VHB: 5% vs 6%. Já no estudo de Perrilo e cols⁸, melhores resultados foram observados com terapia combinada do que LAM em pacientes com doença hepática compensada (perda de HBeAg: 8% vs 2%; negativação do DNA do VHB: 38% vs 4%; normalização dos níveis de ALT: 31% vs 6%). Além disso,

os resultados da terapia combinada foram superiores para pacientes com doença hepática descompensada e transplantados hepáticos do que em pacientes com doença hepática compensada (negativação do DNA do VHB: 43% vs 38% e normalização dos níveis de ALT: 53% vs 31%). Akyildiz e cols¹⁴ encontraram que monoterapia é semelhante à terapia combinada com relação à resposta virológica, considerada como DNA do VHB (< 2.000 cópias/mL) (57% vs 56%) e normalização dos níveis de ALT em 12 meses de tratamento (valores não informados).

Com relação à resistência, após um ano de tratamento e durante o seguimento de dois anos, respectivamente, a terapia combinada ADV/LAM apresentou menor proporção de mutação (9% e 15%) do que a monoterapia LAM (20% e 43%). As mutações foram associadas à elevação dos níveis de DNA do VHB após o tratamento (58% vs 40%)¹⁵. No estudo de Perrilo e cols⁸, detectou-se menor percentual de mutantes YMDD após 52 semanas de tratamento para os grupos em uso de LAM/ADV em comparação ao grupo LAM/placebo em pacientes com doença hepática compensada (62% vs 96%).

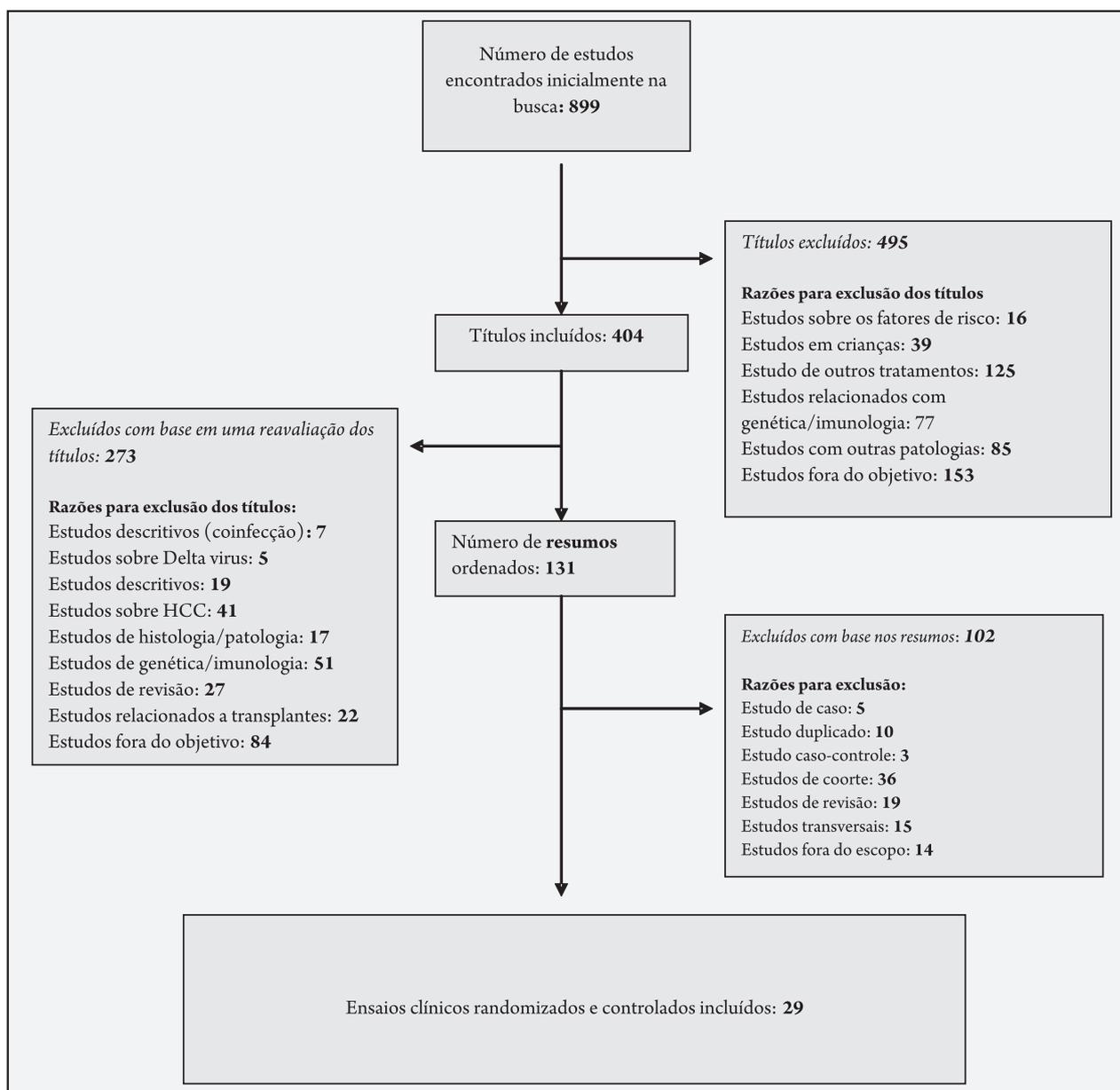


FIGURA 1 - Representação esquemática dos resultados de inclusão/exclusão de artigos.

Peters e cols⁹ também observaram reversão da mutação na posição M204 em 37% dos pacientes recebendo ADV.

A ocorrência de pelo menos um evento adverso foi observada em todos os estudos. A interrupção de tratamento atribuída aos eventos adversos foi rara (<1%-7,5%). Dentre os eventos adversos para ADV 10mg, os mais frequentes foram cefaléia, fadiga/astenia, síndrome do tipo viral, infecção do trato respiratório superior e dor abdominal. Em um ano de tratamento, não se observaram alterações dos níveis séricos de creatinina comparando-se ADV 10mg com placebo⁷ ou LAM^{9,15}. Para o ADV 30mg, observou-se um aumento nos níveis séricos de creatinina ($\geq 0,5\text{mg/dL}$) em 8% dos pacientes⁷. Flares (ALT >10xLSN) ocorreram em 10% dos pacientes em tratamento com ADV 10mg e em 19% daqueles que receberam placebo⁷. No estudo de Peters e cols⁹, foram observados flares (níveis de ALT >5 x limite superior da normalidade (LSN)) em 37% no grupo ADV, porém sem elevação dos níveis de DNA do VHB. Sung e cols¹⁵ detectaram flares (níveis de ALT >5 x LSN) com elevação dos níveis de DNA do VHB em 20% dos pacientes que receberam monoterapia com LAM em comparação a 9% dos que receberam ADV/LAM.

Nos pacientes com HBeAg negativo, os estudos avaliados demonstraram que o ADV 10mg foi eficaz em pacientes virgens de tratamento. Após um ano de tratamento com ADV, observaram-se melhores índices de resposta com relação à negatificação dos níveis de DNA do VHB (51% vs 0%), normalização dos níveis de ALT (72% vs 29%) e melhorias histológicas (64% vs 33%) em comparação ao placebo⁶. Resultados de estudos prolongados indicam que o tratamento precisa ser continuado para que a resposta bioquímica e histológica seja mantida^{10,11}.

Por outro lado, após cinco anos de tratamento, 3% dos pacientes tratados com ADV tiveram aumento da creatinina sérica igual ou superior a 0,5mg/dL em relação aos valores pré-tratamento e desenvolveram carcinoma hepatocelular. Não houve desenvolvimento de resistência no primeiro ano de tratamento com ADV. Entretanto, 29% dos pacientes desenvolveram resistência após cinco anos de tratamento (N236T e A181V), que se refletiu em aumentos dos níveis de DNA do VHB e de ALT¹⁰.

Vassiliadis e cols¹⁶ realizaram estudo em pacientes HBeAg negativo resistentes à LAM comparando o tratamento com ADV

10mg e ADV/LAM. Em 48 meses, níveis indetectáveis do DNA do VHB (<400 cópias/mL) foram observados em 88,9% (LAM/ADV) vs 46,7% (ADV) ($p=0,009$). A normalização dos níveis de ALT ocorreu para LAM/ADV no 36º ($p<0,0001$) e 48º mês ($p=0,001$) e durante todo o período de acompanhamento (90,9% vs 57,1%, $p=0,01$). A emergência de resistência ao ADV (mutação rtN236T e rtA181v/rtN236T) foi detectada em 4,4% (LAM/ADV) e 40% (ADV) dos pacientes ($p<0,001$).

Dois estudos avaliaram o uso de ADV em pacientes co-infectados com VHB e HIV^{5,12}. No estudo de Gilson e cols⁵, observou-se um decréscimo na média dos níveis de DNA do VHB em pacientes que utilizaram ADV 125mg em relação ao placebo (-4,03 vs 0). Contudo, o estudo apresenta limitações relativas ao grupo de comparação (placebo), ao curto período de tratamento, tamanho de amostra reduzido e medidas de resultado restritas à redução dos níveis de DNA do VHB. Já no estudo de Peters cols¹², o TNF se mostrou superior ao ADV em relação à negatificação do DNA do VHB (20% vs 5,7%) e à normalização dos níveis de ALT (36% vs 25%). Flares (ALT > 3 x LSN) foram semelhantes nos grupos ADV e TNF e não ocorreram elevação nos níveis séricos de creatinina (>0,5mg/dL) em nenhum dos grupos de tratamento¹².

Observou-se nesta revisão que, em pacientes HBeAg positivo, virgens de tratamento, a dose de 10mg do ADV mostrou-se mais segura e eficaz que o placebo para os parâmetros negatificação dos níveis de DNA do VHB, normalização dos níveis de ALT, melhorias histológicas, perda de HBeAg e soroconversão. Resultados semelhantes foram detectados em revisão sistemática demonstrando que o ADV foi mais eficaz que placebo na redução do DNA do VHB para níveis baixos ou indetectáveis em 21-51% vs 0% e na soroconversão HBeAg/anti-HBe que placebo (12-14% vs 6%)³.

Lok e McMahon³⁴ relatam que, para pacientes HBeAg positivo, o tratamento com ADV deve ser descontinuado para os que confirmarem soroconversão HBeAg e tiverem completado um período adicional de seis meses de consolidação do tratamento. O tratamento deve ser continuado em pacientes que não soroconverteram HBeAg, mas esses devem apresentar níveis de DNA do VHB suprimido.

Em pacientes resistentes à LAM, a terapia combinada ADV/LAM se mostrou mais eficaz do que monoterapia com LAM^{9,15}. Além disso, os resultados da terapia combinada foram melhores para pacientes com doença hepática descompensada e transplantados hepáticos do que em pacientes com doença hepática compensada⁸. Shepherd e cols³, em uma revisão sistemática, também encontrou melhores níveis de redução de DNA do VHB com terapia combinada (ADV/LAM) (35-85%) em comparação à terapia continuada com LAM (0-11%). As reduções dos níveis de DNA do VHB foram mantidas com o tratamento continuado. Normalização dos níveis de ALT também foi observada em todos os estudos em graus variados. Taxas de respostas para a monoterapia com ADV após um ano de tratamento foram de 48-72% comparado a 16-29% do placebo. ADV foi mais eficaz que placebo com relação à melhoria dos índices histológicos.

Vassiliadis e cols¹⁶ demonstraram que nos pacientes HBeAg negativo resistentes à LAM, a terapia combinada (ADV/LAM) apresentou efetiva supressão viral e emergência de resistência em apenas 4,4% quando comparado à monoterapia (ADV).

Para pacientes HBeAg negativo tratados com ADV em comparação aos que receberam placebo, foram observados melhores níveis de DNA do VHB (<400 cópias/mL), melhora dos índices de atividade histológica (necroinflamação e fibrose), e maiores taxas de

normalização dos níveis de ALT⁶. O tratamento precisa ser continuado por pelo menos um ano para que as respostas bioquímica e histológica sejam mantidas e os níveis de DNA do VHB sejam persistentemente indetectáveis por vários anos^{10,11,34,35}. Lok e McMahon³⁴ relataram que nesses pacientes, a supressão viral foi sustentada em apenas 8% dos pacientes que cessaram o tratamento com ADV após um ano de tratamento. A grande maioria dos pacientes que continua o tratamento por mais de cinco anos, mantém a resposta, mas não apresenta melhoria de resposta após o primeiro ano.

Em pacientes resistentes à LAM, a terapia combinada ADV/LAM apresentou melhores resultados e menor proporção de mutação que a monoterapia LAM^{8,15}. Elevado percentual de reversão da mutação na posição M204 nos pacientes recebendo ADV foi observado⁹. Keeffe e cols³⁵ apontam que muitos pacientes tem sido tratados com sucesso com a terapia combinada, com risco muito baixo de resistência antiviral e existe um consenso de que não há necessidade de substituição da terapia. A chance de desenvolver resistência ao ADV é pequena devido à semelhança do ADV ao substrato natural (monofosfato de desoxiadenosina) ou à estrutura acíclica flexível da molécula do ADV, a qual permite muitas formas de ligação. Não obstante, Lok e McMahon³⁴, em avaliação de estudos recentes de resistência que utilizaram métodos mais sensíveis, relataram a detecção de mutações resistentes ao ADV após um ano de tratamento e taxas de resistência genotípica superiores a 20% após dois anos de tratamento. A resistência ao ADV foi encontrada predominantemente em pacientes que apresentaram resistência prévia à LAM e mudaram a terapia para ADV. Nesses pacientes os autores consideram, com base em estudos observacionais, a possibilidade de re-introdução da LAM em associação com ADV. No entanto, a manutenção da resposta é desconhecida e a re-emergência de mutações resistentes a LAM tem sido descrita. Ainda segundo Lok e McMahon³⁴, se a resistência ao ADV ocorrer em pacientes sem exposição prévia a outros análogos de nucleosídeos, a associação de LAM ou ETV ao ADV é sugerida.

Autores apontam, ainda, que o ADV deve ser substituído pelo TNF como primeira escolha em pacientes co-infectados VHB e HIV³⁵.

ENTECAVIR

Doze ensaios clínicos controlados e randomizados sobre o ETV foram analisados¹⁷⁻²⁸. Dois estudos avaliaram o uso de ETV em pacientes HBeAg positivo e negativo^{17,24}. No estudo que comparou ETV, em diferentes doses com placebo, a duração do tratamento foi de apenas um mês, o que dificultou a avaliação dos resultados²⁴. Na comparação de ETV à LAM, em seis meses de tratamento, foi observada atividade semelhante contra o VHB do ETV nas doses de 0,1 e 0,5mg comparado à LAM para negatificação de DNA do VHB e normalização dos níveis de ALT; contudo, as diferenças não foram estatisticamente significantes¹⁷.

Entre pacientes HBeAg positivo, o uso de ETV 0,5mg comparado à LAM apresentou melhores resultados para negatificação do DNA do VHB (67-71,4% vs 36-38%), redução dos níveis de ALT (68-85,7% vs 60-76,2%) e melhorias histológicas (72% vs 62%). Entretanto, a soroconversão HBeAg/anti-HBe (15-22% vs 18-20%)^{19,20} e perda de HBsAg (2% vs 1%) foram similares entre os grupos¹⁹. Manutenção da resposta por 24 semanas foi observada em maior proporção para o grupo ETV em comparação ao grupo LAM (82% vs 73%)¹⁹. Pacientes que apresentaram resposta virológica no estudo de Chang e cols¹⁹ foram acompanhados por mais 44 semanas com ETV comparado à

LAM e verificou-se manutenção de resposta em relação à negatificação de DNA do VHB (74% vs 37%) e normalização dos níveis de ALT (79% vs 68%). As taxas de soroconversão HBeAg/anti-HBe foram semelhantes entre os grupos (11% vs 12%)²¹.

Pacientes do estudo ETV-022¹⁹ foram acompanhados e utilizaram ETV 0,5mg ou LAM. Pacientes com resposta virológica (DNA do VHB <0,7mEq/mL e sem perda de HBeAg) continuaram o estudo por 96 semanas e os não respondentes (DNA do VHB ≥0,7mEq/mL) foram selecionados para o estudo ETV-901. Dos tratados com ETV, foram observados níveis indetectáveis de DNA do VHB (<300 cópias/mL) em 74% dos pacientes com 52 semanas. No ano dois, 79% normalizaram ALT. Dos tratados com LAM, ao final do segundo ano, foram observados níveis indetectáveis de DNA do VHB em 37% dos pacientes e 68% normalizaram ALT. Soroconversão HBeAg foi semelhante entre os grupos, sendo 11% (ETV) e 12% (LAM). Pacientes acompanhados no ETV-901 receberam ETV 1mg ou LAM. Dos pacientes que participaram do estudo, 77,8% mantiveram níveis de DNA do VHB indetectáveis durante tratamento com ETV²⁵.

Um estudo multicêntrico em pacientes HBeAg positivo e negativo, virgens de tratamento, foi conduzido durante 24 semanas comparando ETV 0,01, 0,1 e 0,5mg à LAM. Maior queda dos níveis de DNA do VHB na 22ª semana foi observada para LAM e ETV 0,5mg. Não foram encontradas diferenças nas taxas de soroconversão e níveis de ALT comparando-se os grupos ETV e LAM. Nenhum caso de resistência à LAM ou ao ETV foi registrado. Normalização dos níveis de ALT foi de 80% (ETV 0,5mg) e 78,1% (LAM)²⁶.

Em pacientes HBeAg positivo e negativo, resistentes à LAM, observou-se que o ETV 1mg apresentou melhor resposta do que a LAM em relação à perda de HBeAg (11% vs 9%), negatificação de carga viral (26% vs 4%) e normalização dos níveis de ALT (68% vs 6%). Contudo, a LAM apresentou melhores resultados de soroconversão HBeAg (6% vs 4%)²².

Em pacientes HBeAg positivo, resistentes à LAM, a substituição do tratamento para ETV 1mg resultou em melhorias histológicas (55% vs 28%), melhores resultados para perda de HBeAg (10% vs 3%), soroconversão HBeAg/anti-HBe (8% vs 3%), negatificação do DNA do VHB (19% vs 1%) e normalização dos níveis de ALT (61% vs 15%)²³.

Lai e cols¹⁸ observaram que entre pacientes HBeAg negativo, sem tratamento prévio com análogos de nucleosídeos, as taxas de melhoria histológica (70% vs 61%), negatificação do DNA do VHB (90% vs 72%) e normalização dos níveis de ALT (78% vs 71%) foram maiores em 48 semanas de tratamento com ETV 0,5mg do que com a LAM.

Em pacientes virgens de tratamento, não se observou emergência de variantes resistentes ao ETV em até 48 semanas de tratamento, independente de apresentarem recaídas virológicas¹⁹.

Em pacientes resistentes à LAM, foi observado maior percentual (17% vs 11%) de pacientes com substituições emergentes nos resíduos não comumente associados à resistência à LAM após pelo menos 24 semanas de tratamento. Análises genotípicas não evidenciaram relação entre a resposta virológica ao ETV e presença de substituições associadas à resistência à LAM ou outras substituições na transcriptase reversa²². Recaída virológica devido à mutação de resistência ao ETV foi detectada em menos de 2% dos pacientes após um ano de tratamento e evidência de resistência genotípica seguiu o mesmo padrão²³.

Um estudo multicêntrico não cego foi conduzido para comparar o ETV 0,5mg e ADV 10mg em pacientes HBeAg positivo, virgens de tratamento por um mínimo de 52 semanas. Resultados de redução média de carga viral após 48 semanas ($-7,28 \pm 0,33$ vs $-5,08 \pm 0,46$) e normalização dos níveis de ALT (76% vs 63%) foram melhores no grupo do ETV. As taxas de perda e de soroconversão de HBeAg foram semelhantes entre os grupos²⁷.

Um estudo multicêntrico internacional avaliou o uso de ETV 1,0mg em pacientes co-infectados com VHB/HIV que recebiam terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) contendo LAM 300mg. Observou-se um decréscimo na média dos níveis de DNA do VHB em pacientes que utilizaram ETV+HAART em relação ao placebo+HAART em 48 semanas ($-4,20$ vs $-3,56 \log_{10}$ cópias/mL). Porém, normalização dos níveis de ALT foram melhores no grupo placebo+HAART (37% vs 46%). Níveis indetectáveis de DNA do VHB (<300 cópias/mL) foram observados somente nos pacientes do grupo ETV+HAART (8%)²⁸.

A ocorrência de pelo menos um evento adverso foi observada em todos os estudos. A interrupção de tratamento atribuída aos eventos adversos foi rara (1-9%). O perfil de segurança do ETV foi semelhante ao da LAM nos estudos avaliados. Dentre os eventos adversos para ETV, nas diferentes doses, os mais frequentes foram cefaléia, fadiga, dor abdominal, infecção do trato respiratório superior e rinite. Todos os estudos registraram ocorrência de flares, sendo que na maioria os níveis de ALT foram superiores a 10 vezes o LSN, com variações entre <1% a 3% para ETV 0,5mg e 0 a 11% para LAM. Lai e cols¹⁷ relataram ainda a ocorrência de flares (ALT >3x níveis basais) após descontinuação do tratamento nas 24 semanas subsequentes em 21,2%, 3%, 4,5% e 10% dos pacientes recebendo ETV 0,01, 0,1 e 0,5mg e LAM, respectivamente.

Nesta revisão, pacientes HBeAg positivo em uso de ETV 0,5mg comparado à LAM apresentaram melhores resultados para negatificação do DNA do VHB, redução dos níveis de ALT e melhorias histológicas tanto na resposta inicial ao tratamento, quanto na manutenção da resposta. Entretanto, a soroconversão HBeAg/anti-HBe e perda de HBeAg foram similares entre os grupos^{19,20,25}. Lok e McMahon³⁴, em revisão de literatura, ressaltam que entre os pacientes em uso de ETV que soroconverteram HBeAg após um ano de tratamento, cerca de 70% sustentaram a soroconversão^{19,21}. O ETV comparado ao ADV em pacientes HBeAg positivo, virgens de tratamento por um mínimo de 52 semanas. Demonstrou melhores resultados em relação à redução média de carga viral e normalização dos níveis de ALT²⁷.

Em pacientes HBeAg positivo e negativo, resistentes à LAM, observou-se que a dose de 1mg de ETV apresentou melhor resposta do que a LAM em relação à perda de HBeAg, negatificação de carga viral e normalização dos níveis de ALT. Contudo, a LAM apresentou melhores resultados de soroconversão HBeAg. Resultados de soroconversão HBeAg/anti-HBe foram conflitantes^{22,23}.

Melhores resultados com ETV 0,5mg foram observados entre pacientes HBeAg negativo virgens de tratamento em relação à LAM para melhoria histológica, negatificação do DNA do VHB e normalização dos níveis de ALT¹⁸.

Em pacientes virgens de tratamento, não se observou evidência de resistência ao ETV em até 48 semanas de tratamento¹⁹. Já para pacientes resistentes à LAM, foi observado maior percentual de pacientes com substituições emergentes nos resíduos não comumente associados à resistência à LAM após pelo menos 24

semanas de tratamento²². Todavia, recaída virológica devido à mutação de resistência ao ETV foi detectada em menos de 2% dos pacientes após um ano de tratamento²³.

Os estudos selecionados nesta revisão não apresentaram tempo suficiente para avaliar resistência progressiva ao ETV. Contudo, estudos em pacientes de triagens clínicas de fase II/III, acompanhados por cinco anos e que avaliaram especificamente resistência ao ETV, demonstram maior progressão de resistência em pacientes resistentes à LAM do que em virgens de tratamento³⁶⁻³⁸. Em pacientes virgens de tratamento, a probabilidade genotípica de resistência foi menor que 1% em 4 anos e a probabilidade cumulativa de resistência ao ETV foi de 1,2% em cinco anos³⁶⁻³⁸. Em pacientes resistentes à LAM, a probabilidade foi de 6%, 15%, 36%, 46% e 51% em cinco anos, respectivamente, e recaída virológica com resistência ao ETV foi de 43% nesse mesmo período³⁶. Esses resultados sugerem resistência cruzada da LAM e ETV. A resistência ao ETV requer resistência pré-existente à LAM.

Na presente revisão, o perfil de segurança do ETV foi semelhante ao da LAM nos estudos avaliados. Keefe e cols³⁵ recomendaram o ETV como alternativa de primeira escolha para pacientes HBeAg positivo com níveis de DNA do VHB ≥ 20.000 UI/mL e níveis de ALT elevados. Entretanto, ETV poderia ser preferido para pacientes com altos níveis de DNA do VHB e/ou níveis normais de ALT no pré-tratamento, considerando que a resposta à terapia com INF é baixa nessa população. ETV também é recomendado em pacientes HBeAg negativo quando há indicação de tratamento, ou seja, quando os níveis de DNA do VHB forem ≥ 2.000 UI/mL. Esses autores consideram o ETV como alternativa de primeira escolha em pacientes virgens de tratamento, iniciando terapia antiviral, com base na sua potência superior e baixas taxas de resistência. Avaliam ainda que pacientes que requerem terapia por mais de um ano, provavelmente, são melhores tratados com ETV, uma vez que as taxas de resistência ao fármaco são muito baixas. Entretanto, como já mencionado, altas taxas de resistência têm sido observadas em pacientes resistentes a LAM em uso de ETV.

Em pacientes resistentes à LAM, Lok e McMahon³⁴ indicam a descontinuação desse fármaco por ocasião da mudança de tratamento para ETV, a fim de reduzir o risco de resistência ao ETV. Entretanto, estudos de longa duração são necessários para avaliar o perfil de resistência, segurança e tolerância.

Os achados desta revisão demonstram que o uso de ETV 0,5mg em pacientes HBeAg positivo e negativo, virgens de tratamento, apresenta bons resultados (perda de HBeAg, negatificação de carga viral e normalização dos níveis de ALT, soroconversão HBeAg/anti-HBe e melhorias histológicas). Entretanto, o uso do ETV deve ser evitado em pacientes resistentes à LAM devido ao risco potencial de resistência cruzada.

Em co-infetados VHB/HIV, a associação do ETV demonstrou redução clínica significativa dos níveis de DNA do VHB e manutenção da supressão da viremia do HIV assim como no tratamento com a LAM²⁸.

TELIVUDINA

Cinco estudos avaliaram a eficácia da TBV²⁹⁻³³. O primeiro estudo comparou diferentes doses (25, 50, 100, 200, 400 e 800mg) com placebo, em pacientes HBeAg positivo tratados por quatro meses e acompanhados por até um ano, e apresentou boa resposta com relação ao declínio dos níveis de DNA do VHB em todas as doses, com melhores resultados para aquelas de 400 e 800mg (-3,63 e -3,75 log cópias/mL). Após a interrupção do tratamento, doses de 400 e

800mg de TBV demonstraram melhores resultados de manutenção de resposta. A resposta virológica (redução dos níveis de DNA do VHB ≥ 2 log cópias/mL) foi observada em 97% dos tratados com TBV comparado a 0% do placebo³⁰.

Para pacientes HBeAg positivo, virgens de tratamento, os três estudos avaliados demonstraram que a TBV em esquemas combinados ou monoterapia apresentou respostas virológicas e bioquímicas superiores à LAM após um e dois anos de tratamento. Entretanto, para os parâmetros perda de HBeAg (33-25% vs 23-28%) e soroconversão HBeAg/anti-HBe (22,5-31% vs 21,5-22%) as diferenças não foram estatisticamente significativas. Logo, diferenças mais expressivas dizem respeito à negatificação dos níveis de DNA do VHB (60-61% vs 32-40,4%) e normalização dos níveis de ALT (77,2-91% vs 63-74,9%)^{31,32}. Esquemas combinados apresentaram resultados inferiores à monoterapia com TBV nas diferentes doses para os parâmetros negatificação dos níveis de DNA do VHB (49% vs 61%), normalização dos níveis de ALT (74-81% vs 82-91%) e soroconversão HBeAg/anti-HBe (15% vs 31%)³¹.

Pacientes HBeAg positivo do estudo de Lai e cols³² foram acompanhados por mais um ano. Níveis indetectáveis de DNA do VHB (<300 cópias/mL) foram observados em 55,6% (TBV) vs 38,5% (LAM) ($p < 0,001$). Perda de HBeAg em 35,2% vs 29,2% ($p = 0,056$) e soroconversão HBeAg em 29,6% vs 24,7% ($p = 0,095$). Normalização dos níveis de ALT em 69,5% vs 61,7% ($p < 0,05$) e aumento persistente da concentração do DNA do VHB ($> 1 \log_{10}$ cópias/mL) em 28,8% vs 46,9% ($p < 0,001$). Resistência virológica em 25,1% e 39,5% ($p < 0,001$)³³.

Lai e cols³² também avaliaram pacientes HBeAg negativo e virgens de tratamento. Neste estudo, a TBV demonstrou maior supressão do DNA do VHB (88,3% vs 71,4%) em comparação à LAM. As taxas de normalização dos níveis de ALT foram elevadas em ambos os grupos (74,4% vs 79,3%). Após um ano de tratamento, as taxas de resposta histológica foram melhores em pacientes tratados com TBV do que aqueles tratados com LAM para pacientes HBeAg positivo (64,7% vs 56,3%) e para os HBeAg negativo foram semelhantes (66,6% vs 66%).

Para pacientes HBeAg negativo do estudo de Lai e cols³², acompanhados por mais um ano, níveis indetectáveis de DNA do VHB (<300 cópias/mL) foram observados em 82% (TBV) vs 56,7% (LAM) ($p < 0,001$) e normalização de ALT em 77,8% vs 70,1% ($p = 0,073$). Aumento persistente da concentração do DNA do VHB ($> 1 \log_{10}$ cópias/mL) foi de 12,2% vs 31,7% ($p < 0,001$) e resistência virológica em 10,8% e 25,9% ($p < 0,001$)³³.

Apenas um estudo comparou TBV ao ADV em pacientes virgens de tratamento²⁹. Observou-se maior supressão de DNA do VHB com o uso de TBV em monoterapia (60%) ou terapia combinada (54%) do que com ADV (40%) após 24 semanas de tratamento. Após 52 semanas, a supressão de DNA do VHB foi maior em pacientes que receberam TBV continuamente (60%) do que aqueles que substituíram por TBV após 24 semanas de uso de ADV (54%), mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Também, não se evidenciaram essas diferenças entre os grupos quanto à normalização dos níveis de ALT (79% vs 85% vs 85%).

Nos estudos que compararam TBV à LAM^{31,32} foram observadas mutações nos grupos da TBV em menor frequência do que a LAM ($\leq 5\%$ vs $\leq 11\%$). Lai e cols³¹ observaram a mutação M204I (reconhecida como resistente à TBV) no grupo TBV em monoterapia

e as mutações M204I e L180M + M204V no grupo de terapia combinada. Além disso, as frequências de recaídas virais foram semelhantes entre esses grupos. Mutações secundárias L80I/V e L80I/V+L180M acompanharam a mutação M204I em 2,2% e 0,3% dos pacientes que receberam a TBV no estudo de Lai e cols³².

Nenhuma mutação A181V/T ou N236T foi detectada no grupo de pacientes tratados com ADV. A mutação M204I foi detectada nos três pacientes do grupo TBV, sendo que em um desses pacientes, ela foi acompanhada da alteração L80V²⁹.

A ocorrência de pelo menos um evento adverso foi observada em todos os estudos. A interrupção de tratamento atribuída aos eventos adversos foi registrada em apenas um estudo³². O perfil de segurança da TBV foi semelhante ao da LAM e do ADV nos estudos avaliados. Dentre os eventos adversos para TBV, nas diferentes doses, os mais frequentes foram cefaléia, síndrome do tipo viral e infecção do trato respiratório superior. Níveis elevados de creatina quinase foram mais comuns nos grupos de TBV 600mg (7,5-14%) em comparação a TBV 400mg (5%) e LAM (0-3,5%)^{31,32}. Cerca de 9% dos pacientes que utilizaram TBV, tanto em monoterapia como em combinação com ADV, apresentaram mialgia²⁴. Flares (níveis de ALT > 3x ou > 10x a linha de base) foram registrados apenas no estudo de Lai e cols³². Os níveis séricos de creatinina se elevaram (>1,3mg/dL) em apenas um paciente do grupo ADV, mas se normalizaram após a semana 52, quando da substituição para a TBV²⁹.

Para pacientes HBeAg positivo, virgens de tratamento, em uso de TBV, observou-se que esquemas combinados apresentaram resultados inferiores à monoterapia com TBV. Em comparação à LAM, a TBV demonstrou maior supressão do DNA do VHB e melhores taxas de resposta histológica³¹. No estudo que comparou TBV ao ADV, em pacientes virgens de tratamento, observou-se maior supressão de DNA do VHB com o uso de TBV em monoterapia e terapia combinada do que com ADV. Entretanto, a substituição de TBV por ADV, após 52 semanas, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à supressão de DNA do VHB e normalização dos níveis de ALT²⁹.

Diante desses resultados, Matthews³⁹, em revisão de literatura sobre a TBV, ressalta que a terapia combinada não apresenta vantagens em relação à monoterapia com TBV. Uma possível explicação é o fato de ambos os fármacos serem análogos de L-nucleosídeos, de forma que podem competir pelo mesmo sítio de ação³⁹.

Todos os estudos analisados demonstraram que a TBV é mais potente que o placebo e a LAM na inibição da replicação viral. Entretanto, Lok e McMahon³⁴ apontam que a TBV associa-se com altas taxas de resistência e resistência cruzada com a LAM. Apesar da TBV demonstrar eficácia superior à LAM e ADV em ensaios clínicos, o seu uso está associado com taxas intermediárias de resistência comparada a esses fármacos. Além disso, não há um monitoramento da resistência à TBV em longo prazo; com isso, não tem sido o medicamento de primeira escolha para pacientes com hepatite crônica B e não são indicados para pacientes HBeAg positivo com níveis de ALT normais no pré-tratamento^{34,35}.

Níveis elevados de creatinoquinase foram mais comuns nos grupos de TBV 600mg em comparação a TBV 400mg e LAM^{31,32}. Os sintomas associados à elevação de creatinoquinase incluem mialgias e fraqueza muscular e sugere-se a descontinuação da terapia na presença desses eventos adversos³⁹.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em termos metodológicos, a maioria dos artigos avaliados apresentou escores moderados (3-4) ou superior, indicando qualidade metodológica apropriada. As principais limitações dos estudos foram em relação à sequência de randomização utilizada, muitas vezes oculta ou inapropriada e ausência de análise de intenção de tratamento.

Considerando que a genotipagem do VHB tem se mostrado útil no manuseio de pacientes infectados pelo VHB, uma vez que interfere na resposta ao tratamento, a carência de publicações nacionais de ensaios clínicos controlados e randomizados relativas ao tratamento da hepatite crônica B constitui uma limitação importante nessa revisão. Os estudos internacionais são as principais fontes de pesquisa para os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite B crônica, enfocando predominantemente populações com genótipos B, C e D, sendo que no Brasil prevalecem os genótipos A e F.

Está disponível na literatura um número reduzido de ensaios clínicos que avaliam a eficácia dos esquemas terapêuticos antivirais, nas diferentes situações clínicas, isto é, descompensação hepática, resistência viral à LAM, co-infecção do VHB e HIV, *status* HBeAg, decorrentes ou associadas à infecção pelo VHB. Ademais, alguns estudos não alcançaram um escore de qualidade metodológica satisfatório e em alguns, os grupos de comparação com a terapia antiviral compreendem placebo. No tocante aos eventos adversos, estes ocorreram em proporções semelhantes nos grupos de comparação. Vale ressaltar que o tempo para avaliação de eventos adversos associados a medicamentos em ensaios clínicos, é em geral, curto e que aqueles eventos com relevância clínica e que poderiam ser observados no decorrer do tratamento antiviral (ex: elevação dos níveis de creatinoquinase com o uso de TBV e nefrotoxicidade com ADV 30mg) necessitam de avaliação em estudos de farmacovigilância.

À luz dos resultados dos ensaios clínicos disponíveis, recuperados e analisados nesta revisão sistemática, conclui-se que todos os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos apresentam eficácia superior ou similar à LAM. O ETV pode ser indicado para o tratamento da hepatite B crônica como alternativa à LAM em pacientes HBeAg positivo e negativo virgens de tratamento, considerando o seu baixo potencial de resistência viral. Esse demonstrou também superioridade quando comparado ao ADV em pacientes HBeAg positivo. A adição de ADV à LAM apresentou bons resultados no tratamento de pacientes resistentes à LAM. No entanto, o uso de ETV e TBV nesses pacientes não é recomendado pelo risco de ocorrência de resistência cruzada. Embora a TBV seja um dos mais recentes antivirais disponíveis para o tratamento da hepatite B crônica, resistência antiviral já foi documentada e representa uma grande limitação ao seu uso como opção terapêutica à LAM.

Finalmente, apesar dos análogos de nucleosídeo/nucleotídeo apresentarem eficácia similar ou superior à LAM, deve-se ressaltar que algumas questões permanecem sem resposta. A soroconversão HBsAg/anti-HBs é raramente alcançada com o uso dos análogos de nucleosídeo/nucleotídeo e o fato de serem antivirais considerados potentes não garantem necessariamente uma melhor taxa de soroconversão HBeAg/anti-HBe. A duração da terapia, segurança e o desenvolvimento de resistência, com o uso prolongado destes antivirais, também, não foram ainda determinados.

CONCLUSÕES

A literatura atual descreve sete medicamentos efetivos para alcançar os objetivos de tratamento da hepatite B crônica, a saber: IFN, PEG, LAM, ADV, ETV, TBV e TNF. A escolha da terapia deve considerar as vantagens e desvantagens dos fármacos disponíveis, no que se refere à eficácia, segurança, resistência e via de administração³⁵.

O tratamento com ADV resultou em declínio nos níveis de DNA do VHB e se mostrou eficaz em pacientes HBeAg positivo e negativo virgens de tratamento e resistentes à LAM. Entretanto, os resultados de perda ou soroconversão HBeAg foram baixos. Terapia combinada (ADV/LAM) não demonstrou vantagens em relação à monoterapia com ADV. Resistência antiviral, após um ano de tratamento, ocorreu com menor frequência em pacientes virgens de tratamento quando comparado à LAM; porém em mutantes YMDD, o desenvolvimento de resistência antiviral ao ADV foi maior. A progressão de resistência foi observada com o aumento do tempo de tratamento. A dose diária usual dos estudos foi de 10mg. O tratamento com ADV foi bem tolerado e o perfil de segurança foi considerado semelhante à LAM. Nefrotoxicidade foi rara; contudo, apresentou aumento do número de casos com o aumento do tempo de tratamento e em doses de 30mg. O tempo ideal de tratamento ainda permanece indefinido.

O ETV foi liberado recentemente sendo utilizado em dose de 0,5mg, para pacientes virgens de tratamento, e de 1mg, para os pacientes resistentes à LAM. É descrito como um potente inibidor da DNA polimerase do VHB crônica e demonstrou melhores resultados de declínio dos níveis de DNA do VHB em pacientes HBeAg positivo e negativo quando comparado à LAM. Contudo, a LAM demonstrou melhores resultados de soroconversão HBeAg. Doses de 1mg apresentaram resultados superiores a 0,5mg para os pacientes resistentes à LAM. Porém, para esses pacientes, piores resultados são observados em relação ao declínio dos níveis de DNA do VHB e normalização de ALT comparado aos virgens de tratamento. Após um ano, as taxas de resistência foram baixas em pacientes virgens de tratamento. Entretanto, naqueles resistentes à LAM, o risco de desenvolvimento de resistência foi maior, sugerindo resistência cruzada da LAM com ETV. O tratamento com ETV foi bem tolerado e o perfil de segurança foi considerado semelhante ao da LAM. Ocorrências de flares foram registradas em todos os estudos. O tempo ideal de tratamento também permanece indefinido até o momento.

A TBV demonstrou-se potente inibidor dos níveis de DNA do VHB. Os estudos avaliados foram conduzidos em pacientes virgens de tratamento, HBeAg positivo e negativo e apresentaram melhores taxas de supressão viral quando comparados à LAM. Resistência à TBV foi baixa em um ano de tratamento. Eventos adversos foram similares em características, gravidade e incidência quando comparado à LAM e placebo, com exceção da elevação dos níveis de creatina quinase que foi mais frequente no grupo da TBV e se relacionam a sintomas clínicos de miopatia.

As principais vantagens dos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos são administração oral e supressão expressiva da carga viral. Com relação aos demais parâmetros de avaliação, são em geral, semelhantes ou levemente superiores à LAM. Como desvantagens ressaltam-se a indefinição da duração do tempo necessário para sustentar a resposta ao tratamento. Ademais, o risco da resistência antiviral tem demonstrado aumento com a duração da terapia antiviral.

Vários estudos recentes têm avaliado o efeito dos análogos nucleosídeos/nucleotídeos no tratamento da hepatite B crônica, sendo que alguns não foram objetos desta revisão e outros não são conclusivos. São necessários mais estudos para fortalecer os níveis de evidência que sustentam a recomendação de uso destes novos medicamentos. Não obstante, Keeffe e cols³⁵ avaliaram que ETV, TBV e TNF são os análogos nucleosídeos orais mais potentes e tem demonstrado resultados superiores aos fármacos de comparação em ensaios clínicos controlados e randomizados. Esses autores consideraram que pacientes virgens de tratamento devem iniciar a terapia com ETV, PEG ou TNF, com base na superioridade de suas potências nas baixas taxas de resistência. Por isso, não recomendaram o ADV como alternativa de primeira escolha.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem os integrantes do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, por sua valiosa contribuição. Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa "Avaliação econômica dos medicamentos análogos nucleosídeos/nucleotídeos: adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina- no tratamento da hepatite viral crônica B" que obteve financiamento do CNPq (processo 551412/2007-0) no Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/CT-Saúde nº 033/2007. O estudo também recebeu apoio da FAPEMIG (Processo 4611-5.01/07).

CONFLITO DE INTERESSE

Os pesquisadores declaram não existir conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados desta revisão.

SUPORTE FINANCEIRO

CNPq (processo 551412/2007-0) no Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/CT-Saúde nº 033/2007, FAPEMIG (Processo 4611-5.01/07).

REFERÊNCIAS

1. Unaid.org. Report of the global HIV/AIDS epidemic 2007. <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp> (acessado em Jun/2008).
2. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1253.
3. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, xi-xiv, 1-183.
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
5. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, Murray-Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, et al. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1999;6:387-395.
6. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.

7. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
8. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, *et al.* Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
9. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
10. 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.
11. 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.
12. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, *et al.* Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110-1116.
13. Zeng M, Mao Y, Yao G, Wang H, Hou J, Wang Y, *et al.* A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:108-116.
14. Akyildiz M, Gunsar E, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y, *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2007;52:3444-3447.
15. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, *et al.* Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:728-735.
16. Vassiliadis TG, Gioulema O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K, *et al.* Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg-chronic hepatitis B patients: A 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;23:1-7.
17. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, *et al.* Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831-1838.
18. 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;354:1011-1120.
19. 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;354:1001-1110.
20. Ren FY, Piao DM, Piao XX. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13:4264-4267.
21. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, *et al.* Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1744.
22. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, *et al.* A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients *Gastroenterology* 2005;129:1198-209.
23. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, *et al.* Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
24. De Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, *et al.* Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001;34:578-582.
25. Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, Han KH, Gish RG, de Man R, *et al.* Results of up to 2 years of entecavir vs. lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:784-789.
26. Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, *et al.* Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 2009;3:445-452.
27. Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, *et al.* Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e Antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79.
28. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, Brandão-Mello CE, Cassetti I, Mendes-Corrêa MC, *et al.* Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:1779-1787.
29. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, *et al.* Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754.
30. Lai CL, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, *et al.* A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:719-726.
31. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, *et al.* A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
32. 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.
33. 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 *Gastroenterol* 2009;136:486-495.
34. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
35. Keefe EB, Ayoub WS. Current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:167-177.
36. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, *et al.* Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int* 2008;2 (suppl):S76-S77.
37. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, *et al.* Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656-1665.
38. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CT, Eggers B, Yu D, *et al.* Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients. *J Hepatol* 2007;46(suppl 1):S294.
39. Matthews SJ. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2007;29:2635-2653.