

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

BEATRIZ BAPTISTA DA CUNHA LOPES
LÍVIA PANDINI DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA A LAMIVUDINA EM
PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA**

VITÓRIA
2010

BEATRIZ BAPTISTA DA CUNHA LOPES
LÍVIA PANDINI DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA A LAMIVUDINA EM
PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de Ciências
da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –
EMESCAM, como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Lofêgo
Gonçalves.

VITÓRIA
2010


BEATRIZ BAPTISTA DA CUNHA LOPES
LÍVIA PANDINI DA SILVA

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA A LAMIVUDINA EM PACIENTES COM HEPATITE B CRÔNICA


Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 30 de Novembro de 2010.

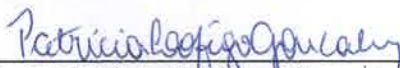
COMISSÃO EXAMINADORA



Profª Drª Luciana Lofêgo Gonçalves
Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Prof. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Profª Patrícia Lofêgo Gonçalves
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

A Deus por nos iluminar e por guiar a nossa caminhada.
Aos nossos pais e avós por serem os maiores exemplos de nossas vidas.

Aos nossos irmãos pela amizade mais sincera.

A professora Luciana que nos orientou com todo carinho e atenção.

A querida Amábilis que nos ajudou na busca incessante dos prontuários.

A todos que participaram de alguma forma na conclusão dessa jornada.

Por fim, agradecemos aos pacientes que nos mostraram a face do sofrimento e da
alegria e nos ensinaram muito mais do que qualquer livro.

*“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido
e não na vitória propriamente dita.”*

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: A hepatite crônica B, apesar de ser uma doença prevenível, ainda é um sério problema de saúde pública no mundo. Várias são as medicações disponíveis para o seu tratamento, sendo a lamivudina (LAM) comprovadamente eficaz apesar dos altos índices de resistência com o uso a longo prazo. **Objetivo:** Avaliar a resposta terapêutica a LAM em pacientes com hepatite crônica B. **Casística e Métodos:** Estudo retrospectivo de avaliação de prontuários de 14 pacientes do ambulatório de hepatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e de uma clínica privada, acompanhados pela mesma equipe médica. Foram avaliados o perfil pré-tratamento e as respostas virológicas, bioquímicas e sorológicas. O estudo estatístico foi feito por meio do método descritivo de análise de dados. **Resultados:** A amostra constituiu-se por 11 (78,57%) pacientes HBeAg negativo e três (21,43%) HBeAg positivo. Todos (100%) apresentaram resposta virológica inicial com mediana de 15 meses, variando de 5 a 36. A resposta bioquímica inicial também foi vista em todos os pacientes, com mediana de 5,5 meses, variando de 1 a 16. Com 3, 6, 12, 18 e 24 meses de tratamento, 0%, 15,38%, 46,15%, 50% e 55,56%, respectivamente dos pacientes apresentavam remissão virológica. Com 3, 6, 12, 18, 24, 36 e 48 meses de tratamento 35,71%, 42,86%, 64,29%, 75%, 77,78%, 62,5% e 40% dos pacientes, respectivamente, apresentavam remissão bioquímica. Durante o acompanhamento, em 61,54% dos pacientes foi detectado escape virológico, com a mediana de tempo até o escape de 30 meses, variando de 17 a 63. Com 16 meses de tratamento ninguém havia apresentado escape virológico. Seis pacientes (42,85%) apresentaram escape bioquímico, com uma mediana de 15,5 meses, variando de 6 a 36 meses. Os três pacientes HBeAg positivo apresentaram soroconversão de HBeAg para anti-HBe, com uma média de 22 meses, variando de 19 a 26. Dos 14 pacientes, um (7,14%) negativou o HBsAg e positivou o anti-HBs com 27 meses. **Conclusão:** Apesar dos altos índices de resistência a LAM propiciou uma boa resposta bioquímica, virológica e sorológica nos pacientes do estudo, principalmente nos primeiros dois anos de tratamento, sendo bem tolerada. Com isso, mesmo com o advento de novas medicações com maior barreira genética, a LAM continuará tendo função no arsenal terapêutico.

Palavras-chave: Vírus da hepatite B. Tratamento. Lamivudina. Agentes antivirais.

LISTA DE SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

CHC - Carcinoma hepatocelular

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EMESCAM - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

LAM - Lamivudina

LSN - Limite superior da normalidade

ML - Mililitro

MS - Ministério da saúde

UI - Unidades internacionais

PCR - Reação em cadeia da polimerase

SUS - Sistema único de saúde

VHB - Vírus da hepatite B

VHC - Vírus da hepatite C

YMDD - Tirosina-metionina-aspartato-aspartato

YIDD - Tirosina-isoleucina-aspartato-aspartato

YVDD - Tirosina-valina-aspartato-aspartato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO	12
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	13
4 RESULTADOS	15
4.1 PERFIL PRÉ-TRATAMENTO DOS PACIENTES	15
4.2 RESPOSTA VIROLÓGICA	16
4.3 RESPOSTA BIOQUÍMICA	17
4.4 RESPOSTA SOROLÓGICA	18
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	24
7 REFERÊNCIAS	25
ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um sério problema de saúde pública, pois, é uma das maiores causas de cirrose e de carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo¹, sendo que cerca de 500.000 pessoas morrem por ano devido a essas complicações². Estima-se que existam de 350 a 400 milhões de portadores crônicos do vírus pelo mundo, o correspondente a aproximadamente 5% da população mundial. Os fatores que contribuem para esses números exorbitantes são, provavelmente, seus meios de transmissão e sua alta infectividade e replicação. Aproximadamente 1% da população brasileira, cerca de 1.800.000 pessoas, é portadora do VHB. Estudos populacionais demonstram que o estado de portador crônico do vírus é 1,5 a 2 vezes maior no sexo masculino do que no feminino¹.

As áreas de maior prevalência do VHB no mundo, com 8% a 15% da população infectada, são a China, Sudeste Asiático, África Subsaariana, Ilhas do Pacífico, certas regiões do Oriente Médio. No Brasil, há alta prevalência na Região da Bacia Amazônica¹.

A evolução natural da infecção crônica pelo VHB depende da interação de três fatores principais: hospedeiro (idade, sexo, etnia), fatores virais (genótipo, carga viral, replicação viral) e aspectos ambientais diversos (co-infecções com vírus da imunodeficiência humana – HIV - e o vírus da hepatite C - VHC, álcool, comorbidades). Pacientes com idade avançada, do sexo masculino, provenientes do Sudeste da Ásia, com vírus genótipo C, alta carga viral e co-infectados pelo vírus Delta, HIV e VHC apresentam maior risco de desenvolvimento de complicações¹.

A forma crônica da doença é geralmente assintomática ou oligossintomática e, de modo geral, as manifestações clínicas surgem quando já há acometimento hepático avançado. Com isso, muitas vezes o diagnóstico é feito ao acaso em exames de rotina ou triagem em bancos de sangue³.

Em indivíduos adultos infectados pelo VHB, a cronificação da doença, ou seja, a persistência do HBsAg por mais de seis meses, acontece em aproximadamente 5 a

10%³, sendo que em cerca de 90 a 95% dos casos há a resolução espontânea da infecção aguda⁴. Quando a infecção ocorre no período neonatal, por transmissão vertical, 90% dos casos evoluem para a forma crônica da doença³.

Uma vez portador da infecção crônica, o indivíduo pode ser HBeAg positivo ou HBeAg negativo. A presença de HBeAg no soro indica replicação viral ativa e atividade de doença. Pacientes HBeAg positivo possuem a forma "selvagem" do VHB. Os HBeAg negativo podem ser portadores inativos do VHB ou apresentarem uma hepatite crônica HBeAg negativo devido a um vírus mutante que não produz o HBeAg por substituições de nucleotídeos que ocorrem na região *precore* e/ou *core promoter*⁵. A diferença entre os pacientes com hepatite crônica HBeAg negativo e os portadores inativos do VHB está no fato de que os primeiros apresentam títulos de DNA VHB > 2000UI/mL, ALT elevada e intensa atividade necroinflamatória na biópsia hepática¹. Pacientes com hepatite crônica HBeAg negativo apresentam uma forma progressiva de doença hepática com remissão espontânea rara e um elevado risco de progressão para cirrose hepática, sendo considerados potencialmente graves^{6, 7}.

As complicações da infecção crônica pelo VHB incluem a cirrose hepática, que pode ser compensada ou não, CHC e morte relacionada ao dano hepático. Com relação à progressão para cirrose, esta parece ser mais rápida em pacientes HBeAg negativo, que são portadores de mutação na região pré-core do genoma viral, e naqueles com alta carga viral basal¹. A incidência anual de cirrose está estimada em 2 a 6% em pacientes HBeAg positivo e 8 a 10% naqueles HBeAg negativo⁸.

O risco de desenvolvimento de CHC parece variar de acordo com a região geográfica (maior incidência no Sudeste Asiático) e com o estágio da doença hepática subjacente. O paciente que apresenta cirrose hepática pré-existente tem um risco significativamente maior de desenvolver CHC do que os não cirróticos¹. A incidência de CHC vem crescendo e, atualmente, representa o quinto tipo de câncer mais comum na população mundial. A incidência anual de CHC relacionado ao VHB é de 2 a 5% naqueles pacientes já cirróticos⁹.

O diagnóstico e a caracterização da infecção pelo VHB envolvem diversos tipos de exames complementares, desde dosagem das aminotransferases, sorologias com pesquisa de antígenos e seus respectivos anticorpos, exames de biologia molecular com detecção e quantificação do DNA VHB, até exames de imagem (ultrasonografia, eventualmente tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética). O exame anatomopatológico com análise de fragmento obtido pela biópsia hepática também é importante para determinar o grau de comprometimento do parênquima hepático¹.

O tratamento da hepatite crônica B visa melhorar a qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes, prevenindo a evolução para cirrose, descompensação da cirrose, CHC e morte. Contudo, a infecção pelo VHB não tem cura, uma vez que o DNA viral se integra permanentemente ao núcleo do hepatócito acometido⁵.

Os resultados esperados com o tratamento são a normalização do ALT, a negatificação do DNA VHB e, se possível, a negatificação do HBsAg com, ou sem, soroconversão para o anti-HBs. A negatificação do HBeAg e a soroconversão para anti-HBe são esperados para aqueles pacientes HBeAg positivo^{5,10}.

Atualmente, as opções farmacológicas para tratamento da hepatite crônica B incluem: interferon alfa, interferon peguilado alfa 2a e 2b, LAM, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir¹⁰. Até recentemente as únicas drogas disponíveis, de acordo com a portaria do Ministério da Saúde (MS), número 860, de 4 de novembro de 2002, eram o interferon alfa convencional e a lamivudina (LAM)¹¹. Em novembro de 2009 o MS publicou um novo protocolo clínico com diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite crônica B ampliando as opções terapêuticas que passaram a incluir além do interferon alfa e da LAM, novos análogos de nucleos(t)ídeos - entecavir e tenofovir¹².

As principais vantagens do interferon alfa (convencional ou peguilado), em relação aos análogos, estão no fato de que com os primeiros não há indução de resistência e o tratamento tem duração determinada, enquanto que com os análogos de nucleos(t)ídeos há o risco de resistência, a duração do tratamento é indefinida e as taxas de soroconversão HBeAg para anti-HBe e de HBsAg para anti-HBs são baixas

quando comparadas ao interferon. Contudo, o interferon induz a muitos efeitos adversos, e assim, não pode ser utilizado em pacientes com cirrose descompensada, e tem administração subcutânea, enquanto os análogos são bem tolerados, podendo ser utilizados em casos descompensados, e são administrados por via oral⁵.

A LAM é um análogo nucleosídeo aprovado desde 1998 para o tratamento da hepatite crônica B, e até 2009 era o único análogo nucleosídeo aprovado para o uso no Brasil¹. Este consiste no único agente dessa classe estudado em ensaios clínicos de longo prazo¹³. O medicamento atua na enzima DNA polimerase do vírus, inibindo a transcrição reversa¹. Dessa forma, há uma supressão da replicação do VHB, o que resulta na diminuição da expansão viral nas células hepáticas¹⁴. O principal obstáculo ao emprego dessa droga é o alto índice de resistência viral por mutação no sítio YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) da enzima transcriptase reversa do VHB¹. A mudança que ocorre é de metionina para isoleucina ou valina (YIDD ou YVDD)⁴. Assim, essas mutações podem gerar o recrudescimento da hepatite B crônica, trazendo de volta o risco das complicações e, eventualmente, produzir graves *flares* de atividade necroinflamatória hepática¹⁵. Estima-se que a resistência ocorra na ordem de 15 a 25% ao ano, alcançando cerca de 70 a 80% depois de 4 anos¹⁶. Entretanto, alguns pacientes mesmo resistentes à LAM podem apresentar soroconversão e melhora nos níveis de ALT. A significância clínica da resistência a esse fármaco permanece controversa¹⁰. Vários estudos multicêntricos mostraram que houve melhora da necroinflamação após 3 anos de tratamento apesar da resistência à droga¹⁷. Contudo, outros estudos evidenciaram redução nos níveis de ALT e melhora do padrão histológico apenas em pacientes sem resistência à LAM^{18, 20}.

A LAM é muito bem tolerada e efeitos adversos potencialmente sérios são incomuns. Tem o potencial de diminuir a atividade inflamatória hepática e a replicação viral, aumentando a taxa de soroconversão HBeAg e diminuindo a carga viral, com a melhora da histologia hepática^{21, 24}. Observa-se redução média do DNA do VHB de 98% com uma dose de 100mg e uma normalização da ALT em 72% e uma melhora da histologia hepática em 67% dos pacientes tratados⁴.

Apesar das novas opções terapêuticas, recentemente disponíveis para o tratamento da hepatite crônica B, oferecerem maior potência antiviral, a LAM foi durante muitos anos a única opção, com baixo custo e com baixa incidência de efeitos colaterais, para o tratamento da hepatite crônica B.

2 OBJETIVO

Avaliar a resposta terapêutica a lamivudina em pacientes com hepatite crônica B por meio da análise das respostas virológica, bioquímica e sorológica.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários de 14 pacientes, seis provenientes do ambulatório de hepatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e oito procedentes de uma clínica privada acompanhados pela mesma equipe médica. Todos os pacientes iniciaram a LAM entre fevereiro de 2003 e março de 2009.

O estudo em questão foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e a análise dos prontuários só foi iniciada após a aprovação do mesmo no referido comitê, onde está registrado sob número 118/2009. O acesso aos prontuários foi feito mediante a autorização do responsável pelo arquivo do hospital e os dados coletados de cada paciente foram organizados em um formulário (anexo 2). A análise de prontuários dos pacientes foi interrompida no momento em que ocorreu o escape virológico, que é definido como o aumento de mais de $1 \log_{10}$ no nível de DNA VHB em comparação com o nadir (menor valor de DNA VHB detectado durante o tratamento)²⁵. Os pacientes que permaneceram com o DNA VHB indetectável foram analisados até março de 2010. É importante ressaltar que a quantificação do DNA VHB foi realizada por meio do método de PCR (reação em cadeia da polimerase).

Os critérios de inclusão consistiram em: pacientes com infecção crônica pelo VHB (HBsAg positivo por mais de 6 meses), com mais de 18 anos de idade, que estavam em uso ou tinham usado LAM (150mg), sem tratamento prévio com qualquer outro análogo de nucleos(t)ídeo ou interferon. Foram excluídos dois pacientes com dados incompletos no prontuário médico.

O estudo estatístico foi feito por meio de método descritivo de análise de dados. Foram avaliados o perfil pré-tratamento e as respostas virológica (resposta inicial, remissão e escape), bioquímica (resposta inicial, remissão e escape) e sorológica (soroconversão HBeAg e HBsAg).

Remissão virológica é definida como a manutenção do DNA VHB abaixo do limite de detecção, após uma resposta inicial. Escape virológico consiste no aumento de mais de 1 \log_{10} no nível de DNA VHB em comparação com o nadir (menor valor de DNA VHB detectado durante o tratamento). Escape bioquímico é o aumento de ALT acima do limite superior da normalidade (LSN) depois de uma resposta bioquímica inicial (ALT abaixo do LSN). Considera-se remissão bioquímica como a manutenção da ALT em níveis normais, após uma resposta inicial. Soroconversão HBeAg significa a negatificação do HBeAg e a detecção do anti-HBe em pacientes previamente HBeAg positivo e anti-HBe negativo²⁵.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL PRÉ-TRATAMENTO DOS PACIENTES

Quatorze pacientes foram analisados, sendo que 11 (78,57%) eram do sexo masculino e três (21,43%) do sexo feminino. A média de idade foi de 50 anos, variando de 24 a 75 anos. Cinco (35,71%) já tinham evidência clínica, laboratorial ou histopatológica de cirrose antes do tratamento. Onze (78,57%) eram HBeAg negativo e três (21,43%) HBeAg positivo, sendo que todos os pacientes apresentavam aminotransferases (ALT e/ou AST) elevadas ao iniciar o tratamento com LAM. A mediana da ALT era de 141UI/L (2,8 vezes o limite superior da normalidade – LSN), variando de 35 a 2770UI/L e a mediana de AST 108UI/L (2,5 vezes o LSN), com valores entre 40 e 2150UI/L. O DNA VHB pré-tratamento foi quantificado em nove dos 14 pacientes e a mediana foi de 817.877UI/mL, variando de 419 a 27.650.028UI/mL. A estatística descritiva dos pacientes está apresentada na Tabela 1 e os dados individuais no anexo 2.

Tabela 1 – Perfil pré-tratamento dos pacientes

Características	População (n=14)
Sexo	
Masculino	11 (78,57%)
Feminino	3 (21,43%)
Idade (anos), média (variação)	50 (24-75)
Cirrose	5 (35,71%)
HBeAg positivo	3 (21,43%)
HBeAg negativo	11 (78,57%)
ALT e/ou AST elevadas	14 (100%)
ALT (UI/L), mediana (variação)	141 (35-2770)
AST (UI/L), mediana (variação)	108 (40-2150)
DNA VHB (UI/mL), mediana (variação)	817.877 (419-27.650.028)

Fonte: elaboração própria

4.2 RESPOSTA VIROLÓGICA

Dos 14 pacientes, um foi acompanhado por apenas 12 meses e dentro deste período ainda não havia resultado com relação ao DNA VHB após o início do tratamento, não sendo possível analisar a sua resposta virológica a terapia. Assim, dos 13 pacientes analisados, todos (100%) apresentaram resposta virológica inicial à LAM, sendo que a mediana de tempo em meses para a negativação do DNA VHB foi de 15, variando de 5 a 36 meses (1-6 meses, 2 pacientes; 7-12 meses, 4 pacientes; 13-18 meses, 1 paciente; 19-24 meses, 2 pacientes; 25-36 meses, 4 pacientes).

Com 3, 6, 12, 18 e 24 meses de tratamento, 0%, 15,38%, 46,15%, 50% e 55,56%, respectivamente dos pacientes apresentavam remissão virológica. É relevante considerar que com 3, 6, 12, 18 e 24 meses, estavam em acompanhamento 13, 13, 13, 12 e 9 pacientes, respectivamente (Figura 1).

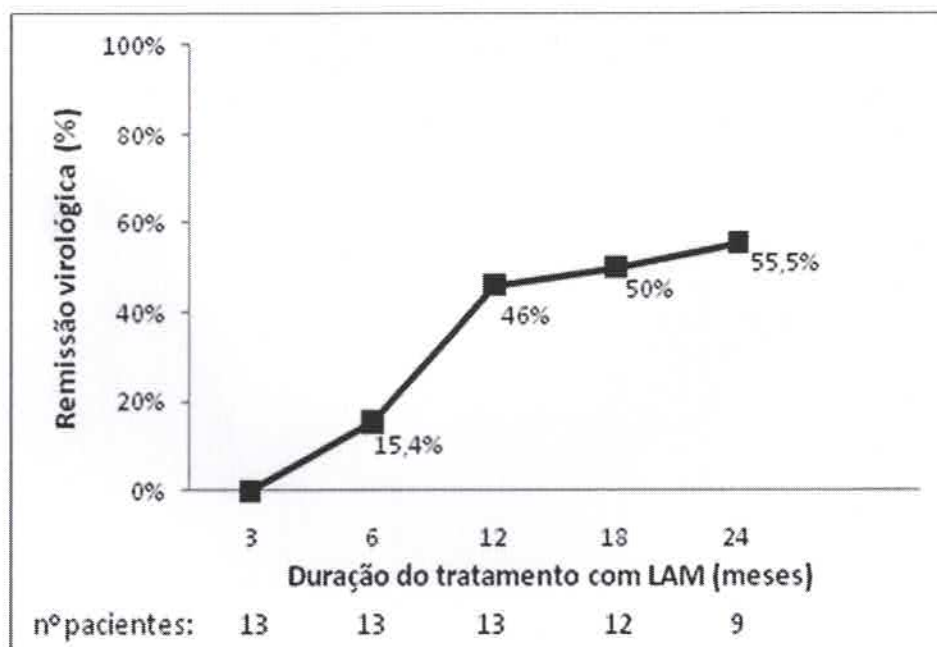


Figura 1: Porcentagem de pacientes em remissão virológica com relação ao tempo de tratamento com a LAM

Dos 13 pacientes, cinco (38,46%) não apresentaram escape virológico até março de 2010, quando o estudo foi interrompido, tendo como mediana do tempo de tratamento 57,5 meses, variando de 12 a 72 meses. Nos oito (61,54%) pacientes restantes foi detectado escape durante o acompanhamento, com a mediana de tempo de tratamento até o escape de 30 meses, variando de 17 a 63 (1-18 meses, 1

paciente; 19-24 meses, 3 pacientes; 25-48 meses, 3 pacientes; 49-63 meses, 1 paciente). É importante ressaltar que com 16 meses de tratamento nenhum dos 13 havia apresentado escape virológico.

No anexo 3 estão disponíveis todos os dados quanto à resposta virológica de cada paciente do estudo.

4.3 RESPOSTA BIOQUÍMICA

Todos os pacientes do estudo apresentaram resposta bioquímica inicial à LAM, sendo que a mediana de tempo para a normalização da ALT (abaixo do LSN) após o início da LAM foi de 5,5 meses, variando de 1 a 16 meses (1-3 meses, 5 pacientes; 4-6 meses, 2 pacientes; 7-12 meses, 4 pacientes; 13-16 meses, 3 pacientes).

Com 3, 6, 12, 18, 24, 36 e 48 meses de tratamento 35,71%, 42,86%, 64,29%, 75%, 77,78%, 62,5% e 40% dos pacientes, respectivamente, apresentavam remissão bioquímica. Vale ressaltar que com 3, 6, 12, 18, 24, 36 e 48 meses, estavam em acompanhamento 14, 14, 14, 12, 9, 8 e 5 pacientes, respectivamente (Figura 2).

Seis pacientes (42,85%) apresentaram escape bioquímico durante o período de acompanhamento, com uma mediana de 15,5 meses do início da LAM até o escape, variando de 6 a 36 meses (1-12 meses, 2 pacientes; 13-18 meses, 2 pacientes; 19-24 meses, nenhum paciente; 25-36 meses, 2 pacientes).

No anexo 4 estão disponíveis todos os dados quanto à resposta bioquímica de cada paciente do estudo.

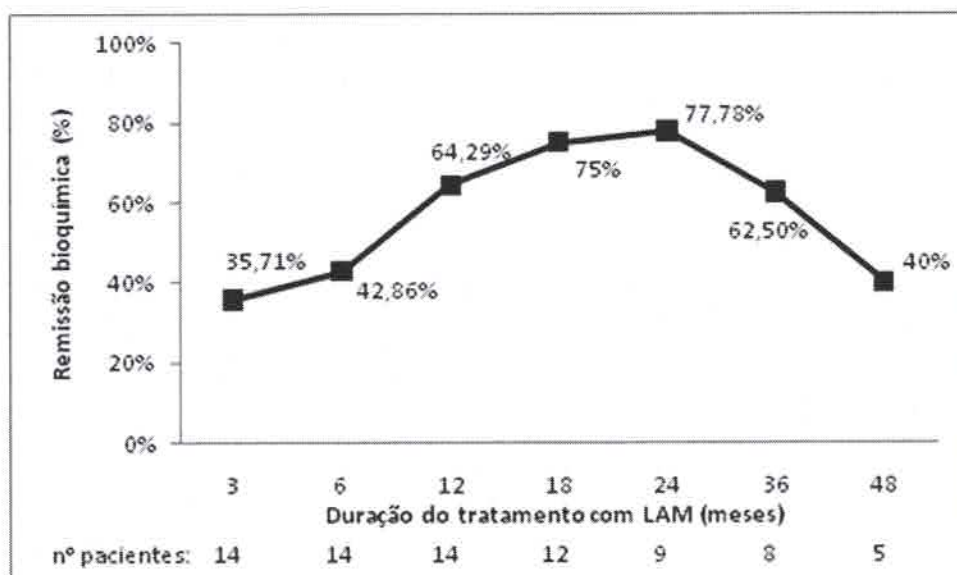


Figura 2 – Porcentagem de pacientes em remissão bioquímica com relação ao tempo de tratamento com a LAM

4.4 RESPOSTA SOROLÓGICA

Os três pacientes HBeAg positivo foram respondedores ao tratamento, pois apresentaram o desfecho de soroconversão de HBeAg para anti-HBe durante o tratamento. A média de tempo após o início da LAM até a apresentação da resposta foi de 22 meses, variando de 19 a 26. Todos os três pacientes apresentavam níveis de ALT elevados antes de iniciar o tratamento: 9,5 vezes, 8,7 vezes e 2,2 vezes o LSN. Os dados individuais quanto à resposta sorológica desses três pacientes HBeAg positivo estão expostos no anexo 5.

Dos 14 pacientes, um (7,14%) negativou o HBsAg e positivou o anti-HBs com 27 meses de tratamento com a LAM.

5 DISCUSSÃO

As opções terapêuticas disponíveis atualmente para a hepatite crônica B são inúmeras, incluindo diversos agentes antivirais com baixo índice de indução de resistência. Contudo, apesar da alta taxa de resistência, a LAM foi uma droga amplamente utilizada, por ter efeitos adversos raros, baixo custo e ser o único agente da classe dos análogos nucleosídeos disponibilizado pelo MS até novembro de 2009. Vale ressaltar que a LAM é a única droga da classe dos análogos nucleosídeos estudada em ensaios clínicos de longo prazo. A LAM tem o potencial de diminuir a atividade inflamatória hepática e replicação viral, aumentando a taxa de soroconversão do HBeAg e diminuindo a carga viral, com melhora da histologia hepática^{13, 21, 24, 26}.

Este estudo apresentou a experiência de um serviço de hepatologia de pequeno porte e teve algumas limitações, como a má aderência à terapia observada em dois pacientes, a amostra muito pequena, o fato de ser um estudo retrospectivo de análise de prontuários e a frequência de acompanhamento variável entre os indivíduos, dependendo de suas condições sócio-econômicas, e particulares, em comparecer ao serviço, o que gerou dificuldade na coleta e na análise dos dados.

Em relação ao perfil dos pacientes, a maioria (78,57%) era do sexo masculino, semelhante ao encontrado em Paik e cols²⁵ e em Buti e cols²⁷, cujos percentuais de pacientes homens foi de 78% e 75%, respectivamente. Acredita-se que o estrogênio tenha um efeito protetor sobre os hepatócitos nas mulheres²⁸. A média de idade de 50 anos foi concordante com a de outros estudos, em que a média variou de 43 a 55 anos^{26, 29, 30}.

Dos pacientes analisados, a maioria (78,57%) era HBeAg negativo. Na última década, tem-se observado um aumento da prevalência de hepatite crônica B HBeAg negativo, decorrente do envelhecimento da população infectada pelo vírus B, uma vez que a negatificação do antígeno "e" representa uma fase tardia da história natural da doença. Pacientes com esse perfil sorológico já representam a maioria dos casos em muitas regiões do mundo, incluindo o Mediterrâneo, o Sudeste Europeu, o

Oriente Médio e alguns países da Ásia^{5, 31, 32}. Esses pacientes possuem uma evolução mais agressiva, com rápida progressão para cirrose e elevado risco de desenvolver CHC^{33, 34}.

O DNA VHB pré-tratamento teve como mediana 817.877 UI/mL, entretanto, em quatro outros estudos^{15, 29, 30, 35} a mediana do DNA VHB, antes do início da terapia, foi $1\log_{10}$ acima do encontrado na presente amostra. É importante ressaltar que dos 14 pacientes cinco não tinham a dosagem do DNA VHB pré-tratamento, o que reflete a dificuldade em realizar carga viral pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

O presente estudo mostra que o uso da LAM em monoterapia apresentou respostas virológica e bioquímica iniciais em todos os pacientes, sendo de 46,15% e de 78,57%, respectivamente, com 12 meses de tratamento. Outros estudos apresentaram as respostas virológica e bioquímica iniciais em 65-96% e 92-96%, respectivamente, dentro dos primeiros 12 meses do tratamento^{30, 35, 38}. Com relação a resposta bioquímica, é importante ressaltar que, com 16 meses, 100% dos nossos pacientes haviam apresentado essa resposta inicial. A resposta virológica encontrada no presente estudo divergiu da literatura, provavelmente, não devido a má resposta a LAM, mas, ao fato de haver irregularidade no acompanhamento dos pacientes dessa amostra, sendo que em alguns casos o DNA VHB disponível tinha sido coletado pela primeira vez após um ano do início da terapia.

Observou-se que até 24 meses de tratamento a porcentagem de pacientes em remissão virológica aumentou e, com dois anos era de 55,5%. Com relação a remissão bioquímica, esta, também, cresceu até 24 meses, atingindo 77,78% dos pacientes e, só após o segundo ano decaiu até chegar em 40% no 48º mês. Nos pacientes estudados a terapia com LAM até dois anos foi segura, bem tolerada e manteve uma boa remissão com tendência a diminuir após o segundo ano, sendo que com quatro anos de terapia ainda havia 40% dos pacientes em remissão bioquímica. Essa boa resposta, até dois anos, é comparada com um estudo coreano de 50 pacientes que mostrou que ao final do primeiro ano 86% dos casos estavam em remissão bioquímica e virológica e, ao final do segundo ano essa remissão ainda estava presente em 86% da amostra²⁶. Outro estudo com número limitado de pacientes, realizado na Espanha, mostrou que as taxas de resposta virológica com 1

e 2 anos de uso da LAM era de 81% e 69%, respectivamente, o que representa um bom resultado mesmo com o declínio observado²⁷. Fung e cols²⁹ analisaram a resposta da LAM em 50 pacientes chineses e observaram que, com 1 e 2 anos, o DNA VHB (dosado por meio da técnica de captura híbrida) manteve-se indetectável em 92% e 86%, respectivamente, o que, também, representa uma resposta significativa à droga. Por outro lado, outros estudos evidenciam que após um ano de monoterapia com LAM a remissão bioquímica e virológica tende a decair progressivamente, devido ao aparecimento de resistência à droga^{30, 35, 39}.

Observa-se que com o uso prolongado da LAM ocorre uma diminuição progressiva da resposta ao longo do tempo devido ao surgimento de resistência decorrente de mutações virais induzidas pela própria medicação^{30, 35, 40, 41}. Estudos clínicos e estudos de coorte têm mostrado incidência de resistência à LAM em, aproximadamente, 20% dos pacientes ao ano, sendo que com 4 anos de terapia a resistência chega a 70%^{42, 44}. É importante ressaltar que, no presente estudo, nenhum paciente apresentou escape virológico em até 16 meses de tratamento, e com quatro anos de terapia ainda havia 40% dos pacientes em remissão bioquímica.

A partir do momento em que o VHB se torna resistente aos antivirais, geralmente, uma sequência de alterações se procedem, sendo estas: (1) resistência genotípica detectada por meio de mutações genéticas no VHB, (2) escape virológico, (3) escape bioquímico sem outra causa que o justifique e (4) deterioração clínica^{45, 46}.

O real significado clínico da resistência ainda não foi bem elucidado, pois, alguns trabalhos demonstram que apesar do surgimento das mutações, os níveis de ALT e de DNA VHB se mantêm normais, a soroconversão HBeAg continua a ocorrer e não se observa piora do padrão histológico hepático^{47, 51}. Contudo, em pacientes previamente cirróticos, já foram descritos casos de falência hepática no momento em que surgiram os escapes⁵⁰.

Nesse nosso trabalho, cerca de 38% dos pacientes não apresentaram escape virológico durante todo o período de acompanhamento, com uma mediana de tempo de tratamento de quase cinco anos sem resistência. Foi relevante o fato de um paciente ter mantido remissão virológica por 72 meses.

O escape virológico foi observado em 61,54% dos pacientes com mediana de 30 meses desde o início do tratamento. Papatheodoris e cols³⁵ evidenciaram que em uma amostra de 73 pacientes, 44% apresentaram escape virológico com uma mediana de 15 meses. A maior incidência de escape virológico observada no presente estudo pode ser justificada pelo fato de dois desses pacientes terem feito uso irregular da droga e um ter feito uso de terapia imunossupressora com corticóide no início do tratamento. O tempo até o escape foi maior na presente casuística quando comparado com o estudo acima citado, o que evidencia uma melhor resposta à terapia. Contudo, vale ressaltar que a amostra foi pequena e não houve uma regularidade de intervalo para solicitação do DNA VHB.

Dentre os pacientes estudados, menos da metade (42,85%) apresentou escape bioquímico e essa incidência é semelhante à apresentada por Souto e cols¹⁵: 44%. No primeiro ano, foi evidenciado escape em apenas 14,29% dos pacientes, sendo que a literatura mostra uma incidência de resistência de 20% ao ano⁴². Dessa forma, mais uma vez pode-se observar uma boa resposta a droga na presente casuística.

Vale ressaltar que a mediana em meses até o escape bioquímico foi menor do que a mediana até o escape virológico, o que não é o comum de acontecer, uma vez que a literatura mostra que, na maioria dos casos, a resistência virológica ocorre antes da bioquímica³⁵. Uma das explicações para essa divergência encontrada poderia ser a demora para realizar o DNA VHB que foi vista nos pacientes do estudo devido a condições de dificuldades operacionais, atrasando o diagnóstico do escape virológico.

A soroconversão HBeAg durante o tratamento usualmente prediz supressão do VHB por mais tempo e melhor prognóstico clínico⁵². Os três (100%) pacientes HBeAg positivo apresentaram a soroconversão dentro de 26 meses. No entanto, em outro estudo brasileiro¹⁵ com uma amostra de 24 pacientes HBeAg positivo, houve negatificação do HBeAg em 41% até 24 meses. Em Leung e cols⁴⁷ a soroconversão HBeAg em dois anos de tratamento foi de 29% e em três anos aumentou para 40%, sendo que a amostra era de 58 pacientes. Apesar dos três pacientes da presente pesquisa terem mostrado resposta à terapia de forma muito rápida, a amostra tem

um n limitado, o que pode justificar a divergência com os dados encontrados na literatura.

Outro fator que pode ter contribuído para a boa resposta observada foram os níveis elevados de ALT pré-tratamento, o mais importante preditor de resposta à terapia em pacientes HBeAg positivo²⁵. Chang e cols⁵³ evidenciaram que aqueles que apresentavam ALT pré-tratamento > 2 a 5 vezes e > 5 vezes o LSN atingiram maiores taxas de soroconversão HBeAg em 4 anos (68% e 86%, respectivamente) do que os que tinham níveis normais de ALT ao iniciar a LAM (18% de soroconversão). No presente estudo, dos três pacientes que apresentaram a soroconversão, um tinha ALT > 2 vezes o LSN e os outros dois > 5 vezes o LSN.

Curiosamente, um paciente (7,14%) obteve soroconversão HBs/anti-HBs com 27 meses de tratamento, efeito raramente descrito com a LAM e mais observado, embora também incomum, com o uso do interferon-alfa. Estudos prévios em pacientes HBeAg positivo mostraram que com o interferon-alfa convencional por 12 a 24 semanas houve a negatificação do HBsAg em 7,8% dos pacientes, enquanto que o tratamento com a LAM por 48 a 52 semanas permitiu a negatificação do HBsAg em apenas 1% dos pacientes²⁵. Souto e cols¹⁵ detectaram soroconversão HBs/anti-HBs em 6% dos pacientes, mas tardiamente, sendo que em um deles apenas 2 anos após ter usado 15 meses de LAM com sucesso. Vale ressaltar que aproximadamente 0,5% dos pacientes com hepatite crônica B negativam o HBsAg por ano, independente de estarem em tratamento ou não^{54,55}.

6 CONCLUSÃO

Em suma, o tratamento da hepatite B com a LAM em um pequeno grupo com grande frequência de pacientes HBeAg negativo, apresentou uma resposta inicial de forma rápida, principalmente, a bioquímica e manteve uma boa remissão virológica e bioquímica até 24 meses de tratamento. Apesar dessa resposta significativa, a partir de 16 meses de tratamento começaram a surgir os escapes virológicos, o que demonstra que na maioria dos pacientes essa resposta é mantida por um curto período, devido a baixa barreira genética da droga. A resposta sorológica também foi favorável dentro dos dois primeiros anos de tratamento, uma vez que se observou soroconversão HBsAg em um paciente, evento raramente descrito, e todos os três pacientes HBeAg positivo apresentaram soroconversão do antígeno "e".

Apesar dos altos índices de resistência, a LAM propiciou uma boa resposta bioquímica, virológica e sorológica nos pacientes do estudo, principalmente nos primeiros dois anos de tratamento, sendo bem tolerada, com nenhum relato de efeito colateral. Com isso, mesmo com o advento de novas medicações com maior barreira genética, a LAM continuará tendo função no arsenal terapêutico contra o VHB nos próximos anos, principalmente para tratamentos de curto prazo, incluindo proteção contra reativação viral durante quimioterapia e na gravidez quando indicada.

7 REFERÊNCIAS

1. Araújo ES. O aBc das hepatites: manual clínico para o manuseio, terapia e prevenção da hepatite B. São Paulo: Bristol-Meyers Squibb; 2008.
2. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:167-178.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. *Hepatites virais: o Brasil está atento*. Brasília, 2008.
4. Silva, LC. Hepatites agudas e crônicas. 3. ed. São Paulo: SARVIER, 2003.
5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J.Hepatol.*, Oxfordshire, Inglaterra, v. 50, n. 2, p. 227-242, feb. 2009.
6. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986; 90: 1268-737.
7. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 4186-90.
8. Yim HJ, LOK, Anna SF. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection: What We Knew in 1981 and What We Know in 2005. *Journal of Hepatology*. 2006;43:S173-S181.
9. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*; 2004;127:S35-S50.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Co infecções. Brasília, 2010.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 860, de 4 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Hepatite Viral Crônica B. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 nov. 2002.*

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV. Brasília, 2008.
13. Focaccia R, da Conceição OJ, Sette H Jr, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of Sao Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz.J. Infect Dis.*, Salvador, v. 2, p. 269-84, 1998.
14. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2008. S2-S19.
15. Souto FJD, Pirajá ACS, Da Silva GS, Bottecchia M, Gomes SA. Lamivudina por tempo prolongado no tratamento da hepatite B crônica no estado de Mato Grosso. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v.40, n.1, fev. 2007.
16. Hoofnagle JH. Hepatitis B-Preventable and Now Treatable. *N Engl J Med* 2006; 354; 10.
17. Hui AY. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment. Pharm. Therap.*, [S. l.], v. 22, n.6, p.519-528, 2005.
18. Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, Trepco C, Vitvitski L, Parvaz P, et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroen. and Hepatol.*, Carlton, Australia, v. 21, n. 5, p. 863-868. 2006.
19. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *Journal Infect. Dis.*, [S. l.], v. 195, n. 1, p. 511, 2007.
20. Palumbo E, Scotto G, Cibelli DC, Faleo G, Saracin A, Angarano G. Immigration and hepatitis B virus: epidemiological, clinical and therapeutic aspects. *East Mediterr Health Journal*, Egito, v. 14 n. 4, p. 784-790, jul./aug., 2008.
21. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *Journal of Hepatology* 28: 930-938, 1998.

22. Silva LC, Pinho JRR, Sitnik R, Fonseca LEP, Carrilho FJ. Efficacy and tolerability of long-term therapy using high lamivudine doses for the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology* 36:476-485, 2001.
23. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layragues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31:207-210, 2000.
24. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 34:411-416, 2001.
25. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *HEPATOLOGY*, September 2009.
26. Paik YH, Kim JK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical Efficacy of a 24-months Course of Lamivudine Therapy in Patients with HBeAg Negative Chronic Hepatitis B: A Long-term Prospective Study. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 882-7.
27. Buti M, Cotrina M, Jardi R, De Castro EC, Frias FR, Avila FS, et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, 2001, 8, 270-275.
28. Baig S. Gender disparity in infections of Hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak* 19:598-600.
29. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok ASF. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, 2004, 11, 432-438.
30. 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: 847-51.
31. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B:2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.

32. Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol* 2003; 38: 98-103.
33. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Vir Hep Rev* 1995; 1:7-36.
34. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989; 10: 198-202.
35. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis S. Course of Virologic Breakthroughs Under Long-Term Lamivudine in HBeAg-Negative Precore Mutant HBV Liver Disease. *Hepatology* 2002;36:219-226.
36. Tassapoulos 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.
37. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long term follow up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 300-306.
38. Demelia L, Sorbello O, Civolani A. Efficacy of prolonged lamivudine therapy in HBV DNA/HBeAg positive previously non responder chronic hepatitis B [Abstract]. *Gut* 1999; 45 (Suppl. V): A221.
39. Sung JJY, 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. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 728-735.
40. 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 longterm nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 121-9.
41. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 57-63.

42. 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.
43. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-696.
44. 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.
45. Tillmann HL. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007 January 7; 13(1): 125-140.
46. GHANY, M. G., DOO E. C. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology*, Orlando, U. S., v. 49, n. 5, Supl. p. S174-S184. May 2009.
47. Leung NWY, Lai CL, Chang TT et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV. *J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1): s59.
48. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27: 1711±1716.
49. Honkoop P, De Man RA, Niesters HGM, Schalm SW. Incidence, characteristics and clinical impact of lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1998; 28 (Suppl.):48A.
50. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *HEPATOLOGY* 1999;30:567-572.
51. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, Crowther LM, Dienstag JL, Brown NA, Condreay LD. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999;180:1757-1762.

52. Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow up of HBeAg positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1422–7.
53. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004;19:1276–1282.
54. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135 (9):759-768.
55. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13 (4):627-631.

ANEXOS

ANEXO 1 - Formulário

IDENTIFICAÇÃO:

Iniciais do paciente:

Número do prontuário:

Sexo:

Idade:

Raça

Naturalidade:

Estado civil:

Endereço:

CO-INFECÇÃO COM OUTROS VIRUS:

HIV ()

VHC ()

CIRROSE HEPÁTICA PRÉ-TRATAMENTO:

Sim () Não () Classificação de Child-Pugh _____

SOROLOGIA VIRAL PRÉ TRATAMENTO:

Data	/ /	/ /
Anti-HBC total		
Anti-HBC IgM		
HBsAg		
Anti-HBs		
HBeAg		
Anti-HBe		
Anti-HIV		

BIOQUIMICA HEPÁTICA PRÉ TRATAMENTO: (anotar valores de referência)

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
HB / HT				
VCM				
Leucócitos				
PMN				
Plaquetas				
TGO				
TGP				
FA				
GGT				
BB total/ direta				
TAP / INR				
Albumina				

BIOLOGIA MOLECULAR PRÉ TRATAMENTO:

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
DNA Quantitativo				

BIÓPSIA HEPÁTICA:

Data da biopsia:

Número da biopsia:

Número de espaços porta:

Atividade Portal / Septal:

Atividade Peri-portal / Peri-septal:

Atividade Lobular:

Fibrose:

Metavir:

TRATAMENTO ANTIVIRAL COM LAMIVUDINA:

Início:

Resistência à Lamivudina: Sim () – Data __/__/__ Não ()

Duração até a resistência (meses):

OBS.: se paciente não desenvolveu resistência, considerar a duração em meses até março/2010

Associação com outras drogas:

Droga:

Data:

ACOMPANHAMENTO DURANTE O TRATAMENTO:

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
TGO				
TGP				
HBsAG				
anti-HBs				
HBeAg				
Anti-HBe				
DNA VHB				

ANEXO 2 – Dados individuais do perfil pré-tratamento

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Cirrose	HBeAg	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	DNA VHB (UI/mL)
1	M	39	-	-	74	40	817877
2	M	57	+	-	802	751	
3	F	50	-	-	2770	2150	8000000
4	M	75	-	-	335	289	7239381,2
5	M	25	-	+	476	186	
6	M	38	+	-	338	186	
7	M	24	-	+	429	209	
8	M	69	-	-	119	100	27650028
9	M	45	-	-	80	48	419,19
10	M	73	+	-	35	65	38000
11	F	53	-	-	89	65	2613682
12	M	57	-	-	164	116	204000
13	M	54	+	-	42	53	574674
14	M	53	+	+	91	66	

M: masculino; F: feminino

ANEXO 3 – Dados individuais quanto à resposta virológica

Paciente	Início do tratamento	RV inicial	Tempo até RV inicial (meses)	EV	Tempo até EV (meses)
1	Jan/2006	Jul/2006	6	Jun/2007	17
2	Fev/2005	Jan/2007	23	-	-
3	Set/2005	Jul/2006	10	-	-
4	Fev/2005	Mar/2007	25	-	-
5*	Fev/2003	Jul/2005	29	Mai/2008	63
6	Set/2005	Fev/2006	5	Jul/2009	46
7#	Fev/2006	Ago/2008	30	Set/2009	43
8	Set/2006	Jul/2008	22	Nov/2009	38
9	Dez/2007	Ago/2008	8	Ago/2009	20
10	Fev/2008	Jan/2009	11	-	-
11	Abr/2007	Mar/2008	11	Jan/2009	21
12	Mar/2009	-	-	-	-
13	Mar/2004	Mar/2007	36	-	-
14#	Out/2007	Jan/2009	15	Ago/2009	22

RV: resposta virológica; EV: escape virológico; Jan: janeiro; Fev: fevereiro; Mar: março; Mai: maio; Jun: junho; Ago: agosto; Set: setembro; Out: outubro; Nov: novembro; Dez: dezembro

* Uso de terapia imunossupressora no início do tratamento

Uso irregular da LAM

ANEXO 4 – Dados individuais quanto à resposta bioquímica

Paciente	Início do tratamento	RB inicial	Tempo até RB inicial (meses)	EB	Tempo até EB (meses)
1	Jan/2006	Fev/2006	1	Set/2006	8
2	Fev/2005	Mai/2005	3	-	-
3	Set/2005	Mai/2006	8	Out/2006	13
4	Fev/2005	Set/2005	7	-	-
5*	Fev/2003	Mar/2004	13	Abr/2005	26
6	Set/2005	Ago/2006	11	-	-
7 [#]	Fev/2006	Jun/2006	4	Ago/2006	6
8	Set/2006	Abr/2007	7	-	-
9	Dez/2007	Mar/2008	3	Jun/2009	18
10	Fev/2008	Jun/2008	4	-	-
11	Abr/2007	Mai/2007	1	-	-
12	Mar/2009	Jun/2009	3	-	-
13	Mar/2004	Jul/2005	16	Mar/2007	36
14 [#]	Out/2007	Fev/2009	16	-	-

RB: resposta bioquímica; EB: escape bioquímico; Jan: janeiro; Fev: fevereiro; Mar: março; Mai: maio; Jun: junho; Ago: agosto; Set: setembro; Out: outubro; Dez: dezembro

* Uso de terapia imunossupressora no início do tratamento

[#] Uso irregular da LAM

**ANEXO 5 – Dados individuais quanto à resposta sorológica dos pacientes
HBeAg positivo**

Paciente	Início tratamento (meses)	Soroconversão HBeAg/Anti-HBe	Tempo até soroconversão (meses)
5*	Fev/2003	Out/2004	19
7 [#]	Fev/2006	Abr/2008	26
14 [#]	Out/2007	Jul/2009	21

Fev: fevereiro; Abr: abril; Jul: julho; Out: outubro

* Uso de terapia imunossupressora no início do tratamento

[#] Uso irregular da LAM