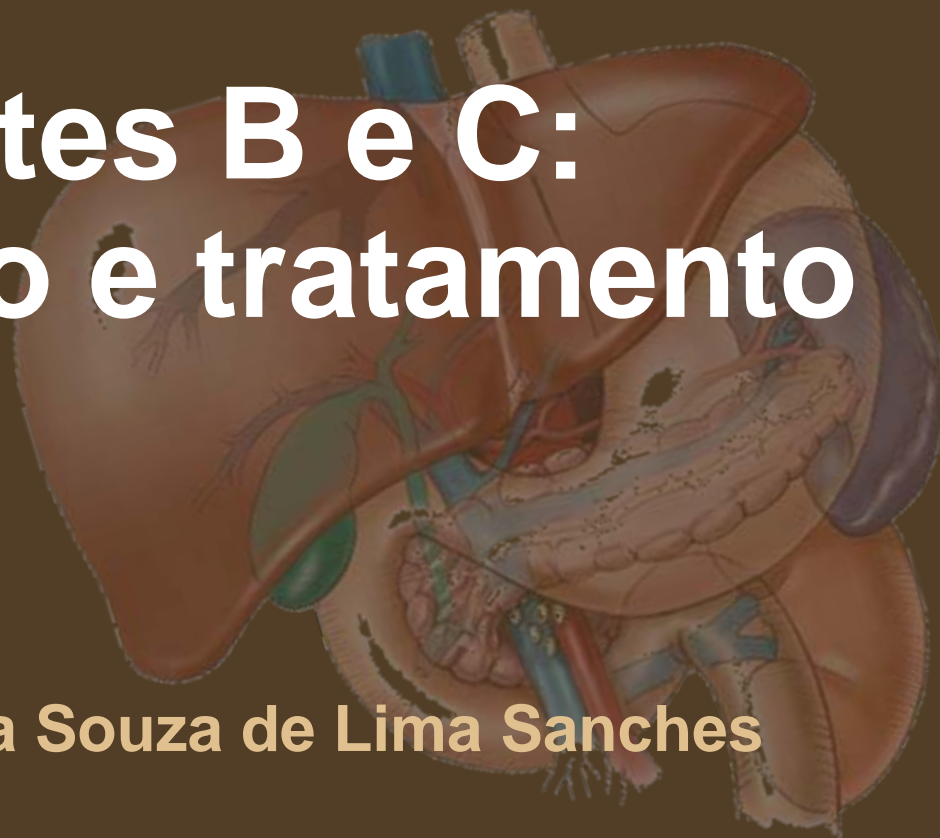
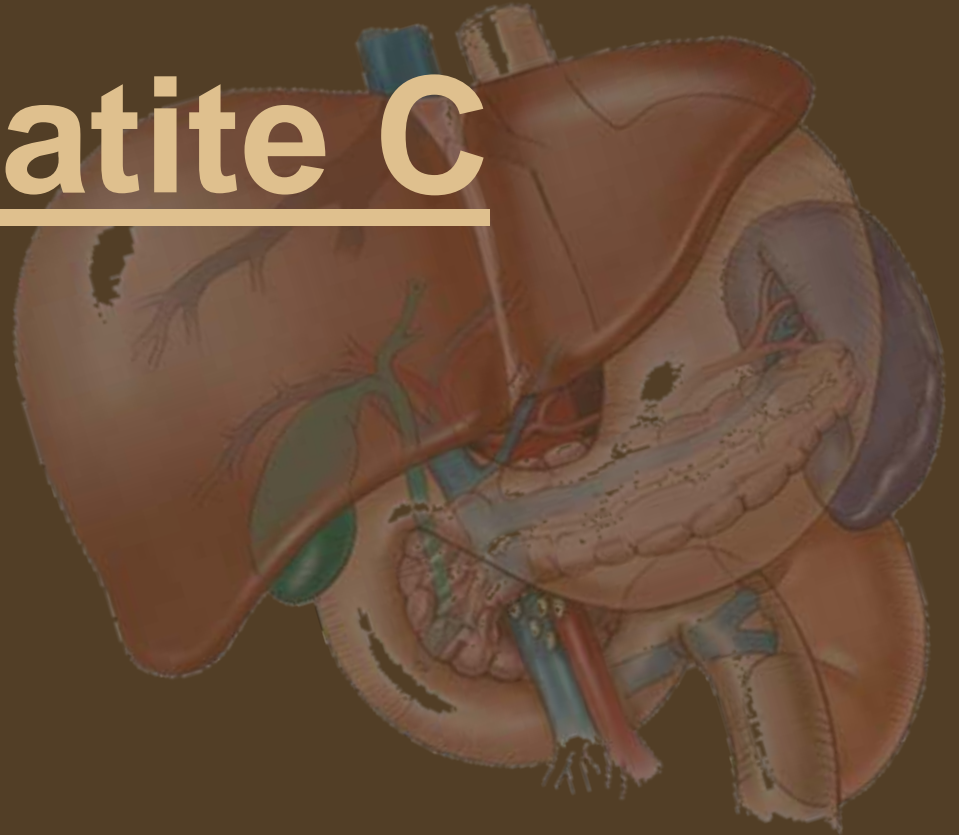


Hepatites B e C: diagnóstico e tratamento

Especializanda Adélia Souza de Lima Sanches



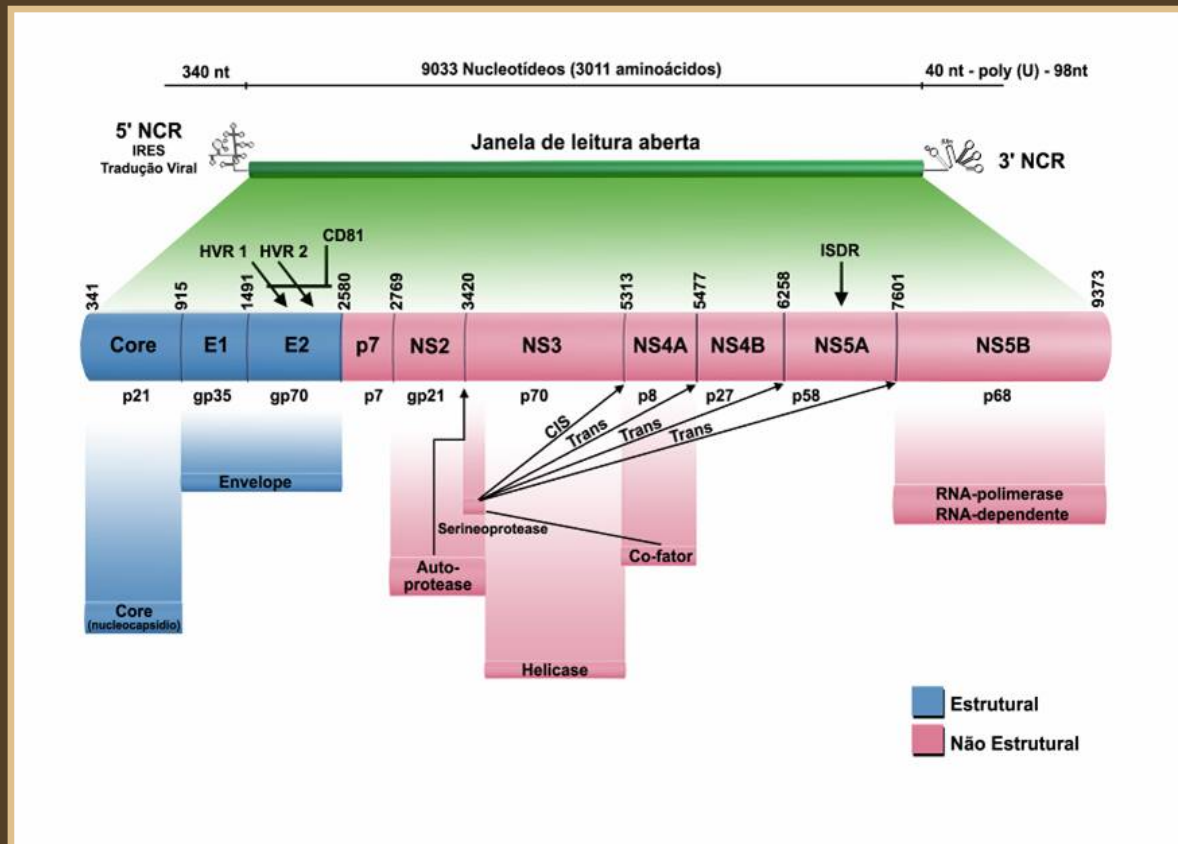
Hepatite C



Hepatite C

Introdução

VHC: vírus RNA da família Flaviviridae



Hepatite C

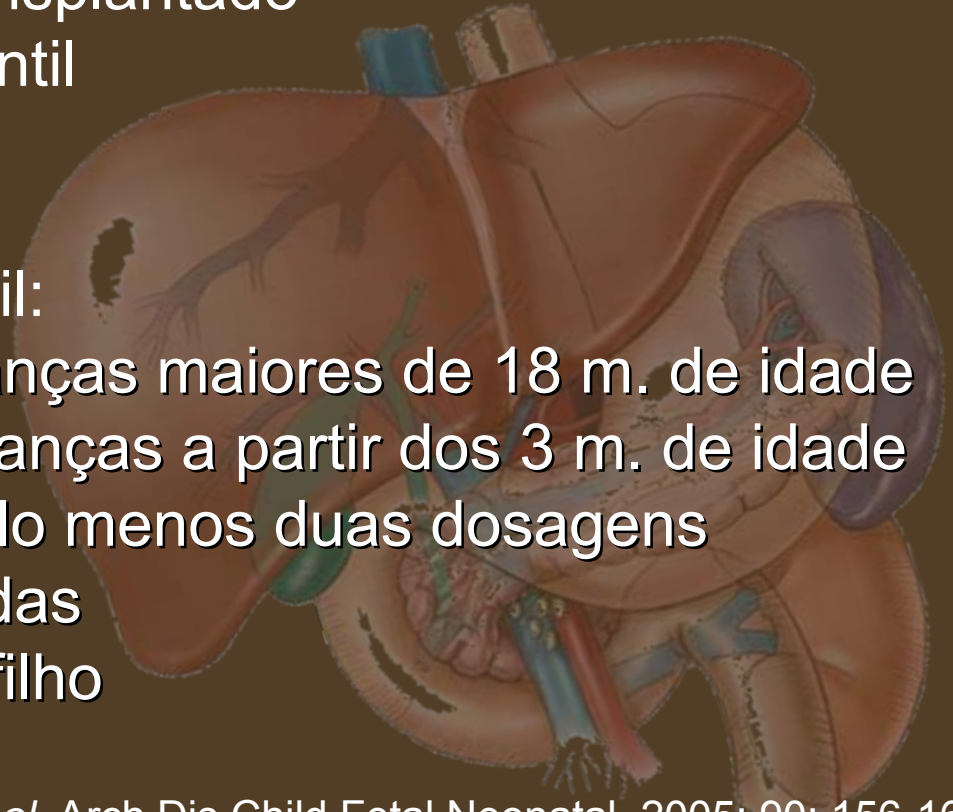
VHC na infância:

- Antes de 1992: Transfusão de sangue e derivados
Órgão transplantado

Após 1992: Materno – infantil

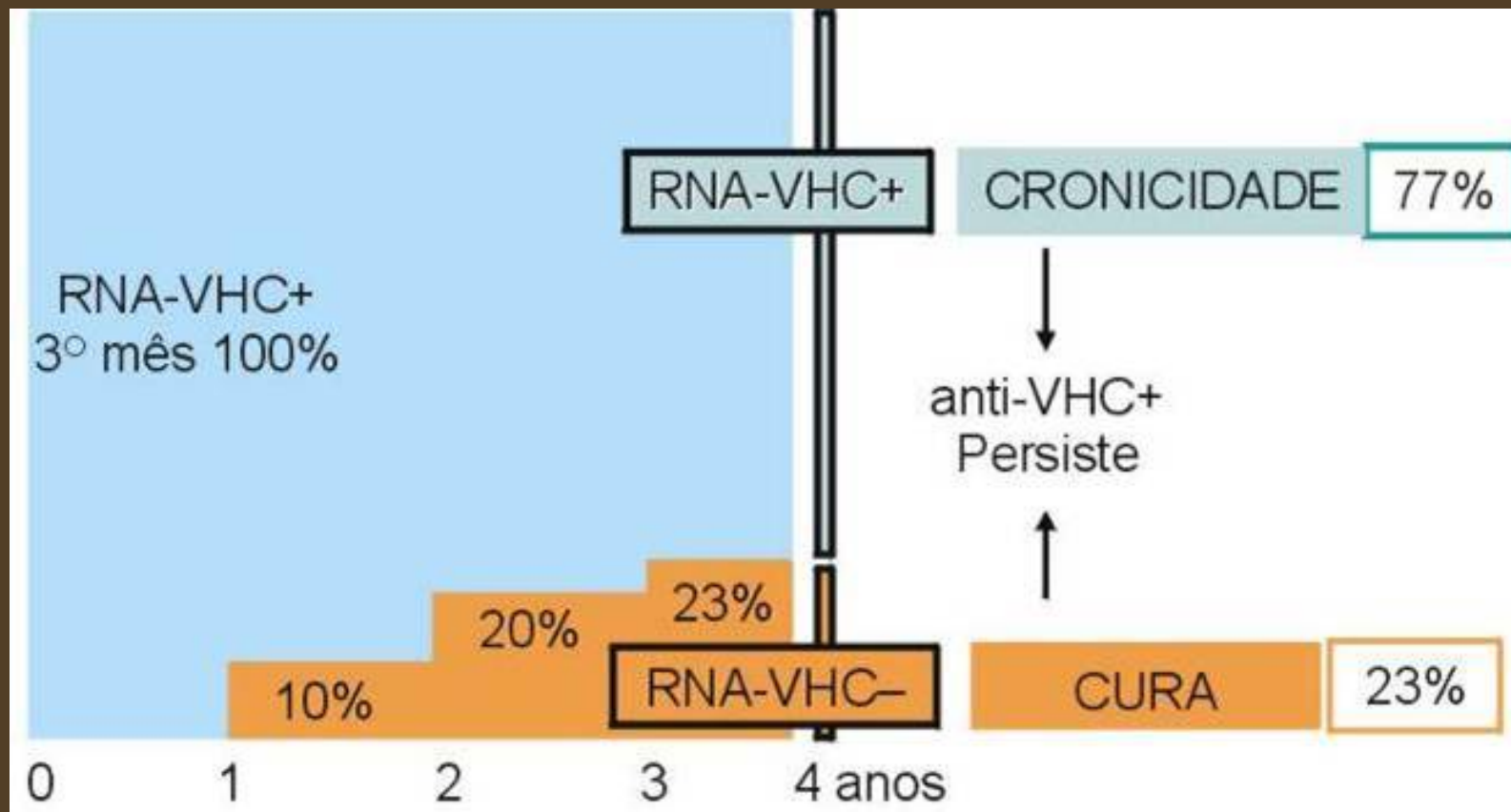
Transmissão materno-infantil:

- Anti-VHC positivo em crianças maiores de 18 m. de idade
- RNA-VHC positivo em crianças a partir dos 3 m. de idade
- RNA-VHC positivo em pelo menos duas dosagens
- Aminotransferases elevadas
- Genótipo idêntico mãe e filho



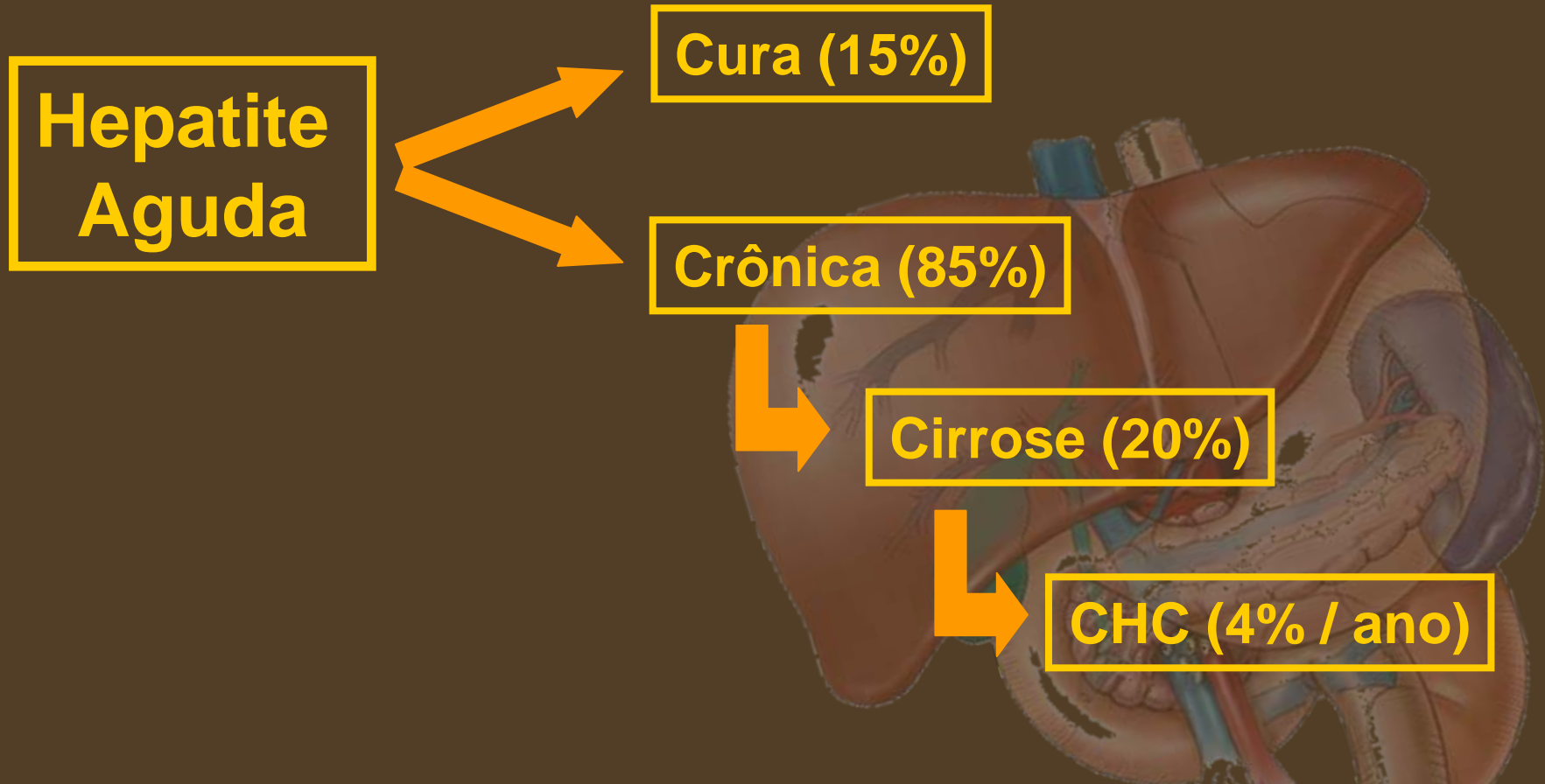
Hepatite C

História Natural – transmissão vertical



Hepatite C

História Natural da HVC



Seef LB. (NIH Consensus Statement), 2002; available from:
http://consensusnih.gov/116/116cdc_intro-htm

Hepatite C

THERAPY IN PRACTICE

Pediatr Drugs 2008; 10 (6): 357-365
1174-5878/08/0006-0357/\$48.00/0

© 2008 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Management Strategies for Hepatitis C Virus Infection in Children

Suzanne M. Davison¹ and Deirdre A. Kelly²

1 Children's Liver and GI Unit, St James's University Teaching Hospital, Leeds, UK

2 The Liver Unit, Birmingham Children's Hospital NHS Trust, and the University of Birmingham, Birmingham, UK

Hepatite C: Diagnóstico

1. Quem testar

- Triagem em doadores de sangue: 1990 (Br – 1993)
- O risco de transmissão vertical aumenta com a viremia aumentada e com co-infecção pelo HIV
- A maioria das crianças é assintomática – diagnóstico quando a doença hepática encontra-se avançada
- Considerar teste diagnóstico para HVC:
 - RN de mães infectadas pelo VHC
 - RN de mães com fatores de risco para HVC
 - Crianças com exposição a sangue e derivados*
 - Crianças com disfunção hepática inexplicável

Hepatite C: Diagnóstico

2. Como testar

Deteção do RNA viral (PCR) e anti-HCV (Elisa)

Anti-HCV: evidência de infecção pelo VHC. Não distingue Ac transferidos pela mãe daqueles produzidos pela criança.

Após 18 m, os Ac ainda podem ser da mãe

HCV RNA: detecta viremia. Fase de janela após infecção inicial – falso negativo. Crianças nascidas de mães infectadas são testadas com 3 m. Um teste + para HCV RNA – confirmar com outro teste; se persistir positivo após 6 m = infecção crônica.

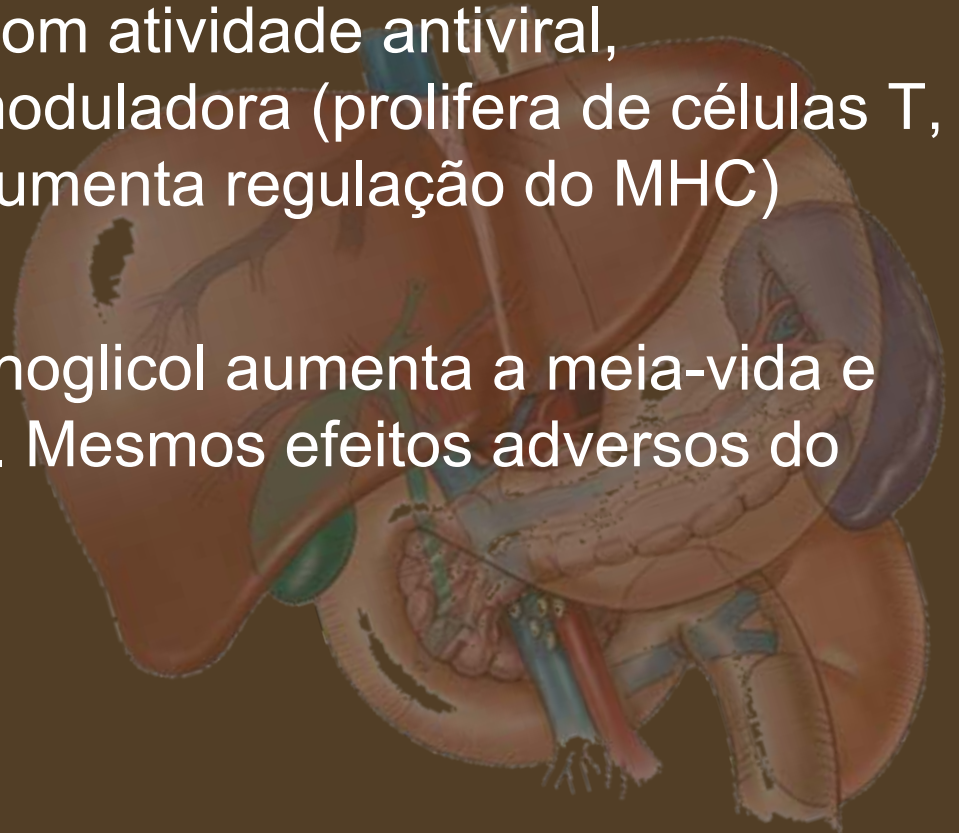
Em imunossuprimidos o HCV RNA deve ser solicitado mesmo com anti-HCV

Hepatite c: estratégias para o manejo

Diagnóstico e tratamento precoces

IFNa = proteína endógena com atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora (prolifera de células T, estimula as células NK, aumenta regulação do MHC)

IFNp = ligação com polietilenoglicol aumenta a meia-vida e remove imunogenicidade. Mesmos efeitos adversos do IFNa

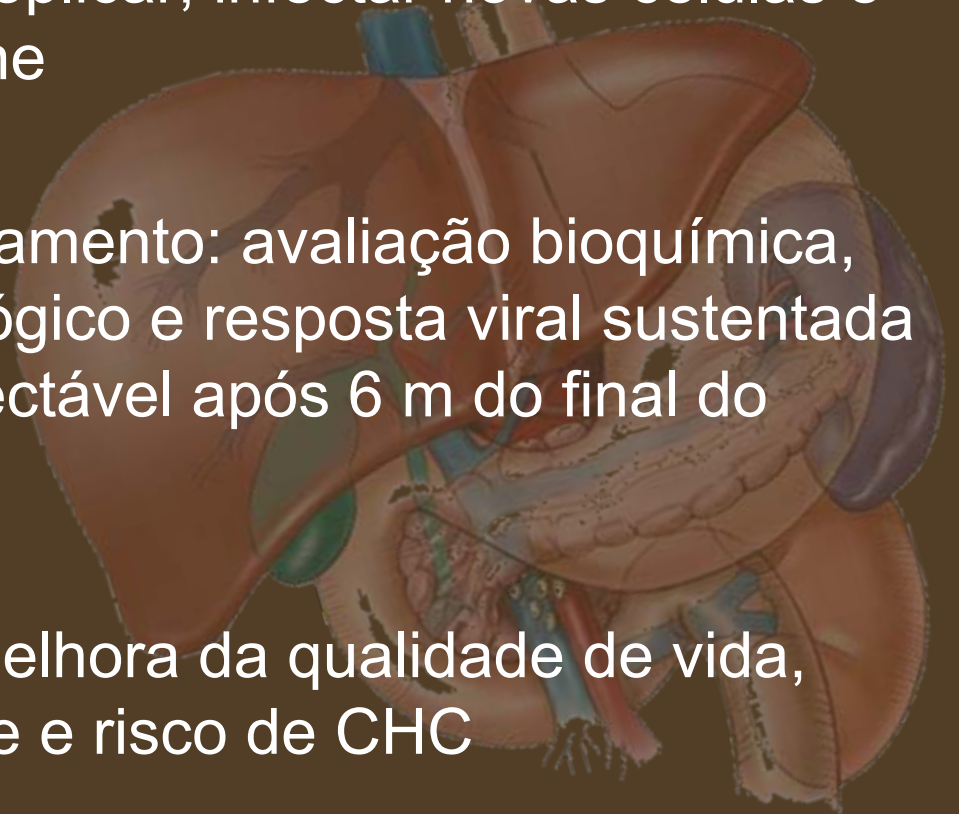


Hepatite c: estratégias para o manejo

Ribavirina: ampla atividade antiviral, mas não é eficaz como monoterapia. Aumenta a frequência de mutação do HCV, impedindo o HCV de se replicar, infectar novas células e escapar da resposta imune

Eficácia dos regimes de tratamento: avaliação bioquímica, melhora do padrão histológico e resposta viral sustentada (RVS) – carga viral indetectável após 6 m do final do tratamento

Benefícios do tratamento: melhora da qualidade de vida, diminuição da mortalidade e risco de CHC



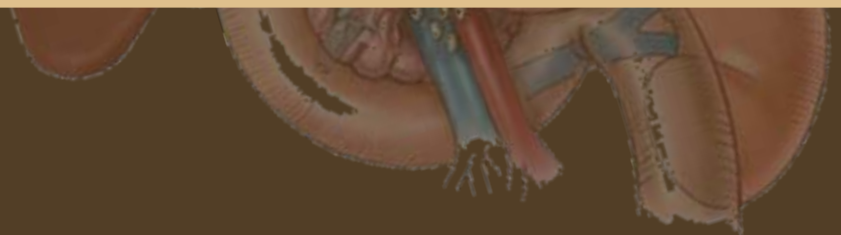
Hepatite C: estratégias para o manejo

Os genótipos e a eficácia do tratamento

Table II. Effect of hepatitis C virus genotype on response to treatment

Study	No. of patients	Regimen (48 wk)	SVR (%)		Regimen	SVR (%)	
			genotype 1	genotype 2/3		genotype 1	genotype 2/3
Manns et al. ^[14] (2001)	1530	IFN α -2b/Riba	33	79	PEG IFN α -2b/Riba	42	82
Fried et al. ^[15] (2002)	1121	IFN α -2b/Riba	36	61	PEG IFN α -2a/Riba	46	76

IFN α = interferon- α ; PEG = pegylated; Riba = ribavirin; SVR = sustained viral response.



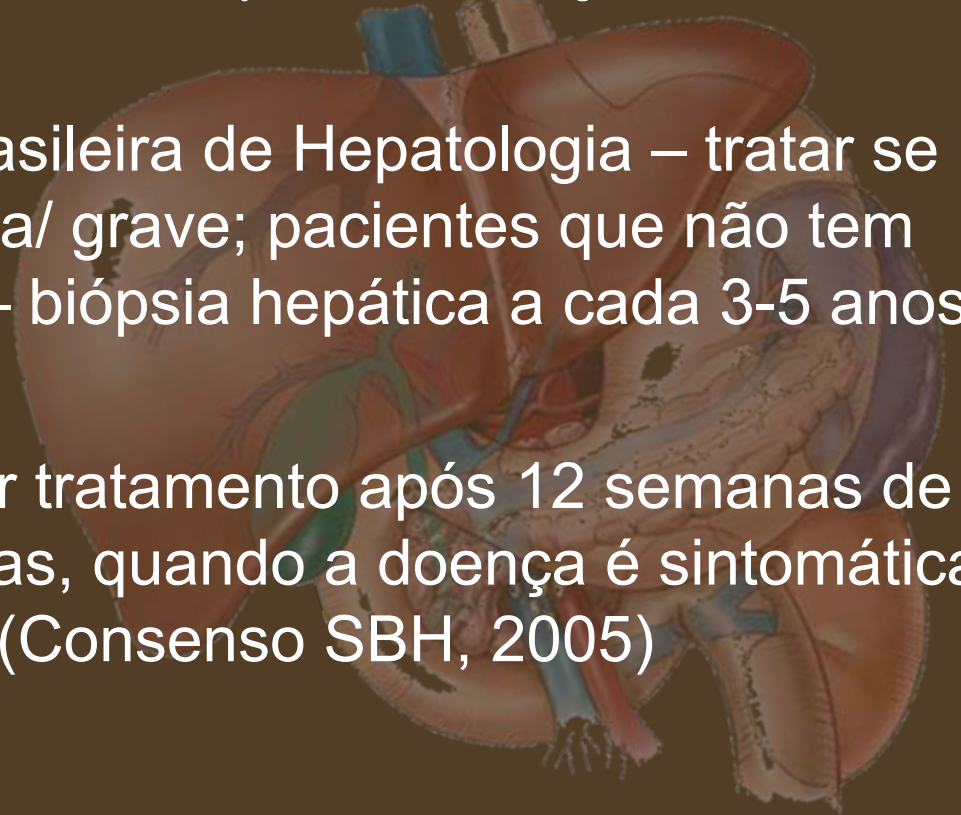
Hepatite C: estratégias para o manejo

NICE – Instituto Nacional de Excelência Clínica: tratar também os adultos com hepatite crônica leve

Davison SM, Kelly DA. *Pediatr Drugs*, 2008; 10: 357-365

Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia – tratar se a inflamação for moderada/ grave; pacientes que não tem indicação de tratamento – biópsia hepática a cada 3-5 anos

Para a doença aguda: iniciar tratamento após 12 semanas de aparecimento dos sintomas, quando a doença é sintomática e não há depuração viral (Consenso SBH, 2005)



Infecção pelo HVC em crianças

- Meta análise de 19 ensaios com IFNa – 306 crianças infectadas em tratamento e 105 controles sem tratamento

Resposta ao tratamento: média 54%

RVS em 36%

Genótipo 1: RVS em 27% (70% nos outros genótipos)

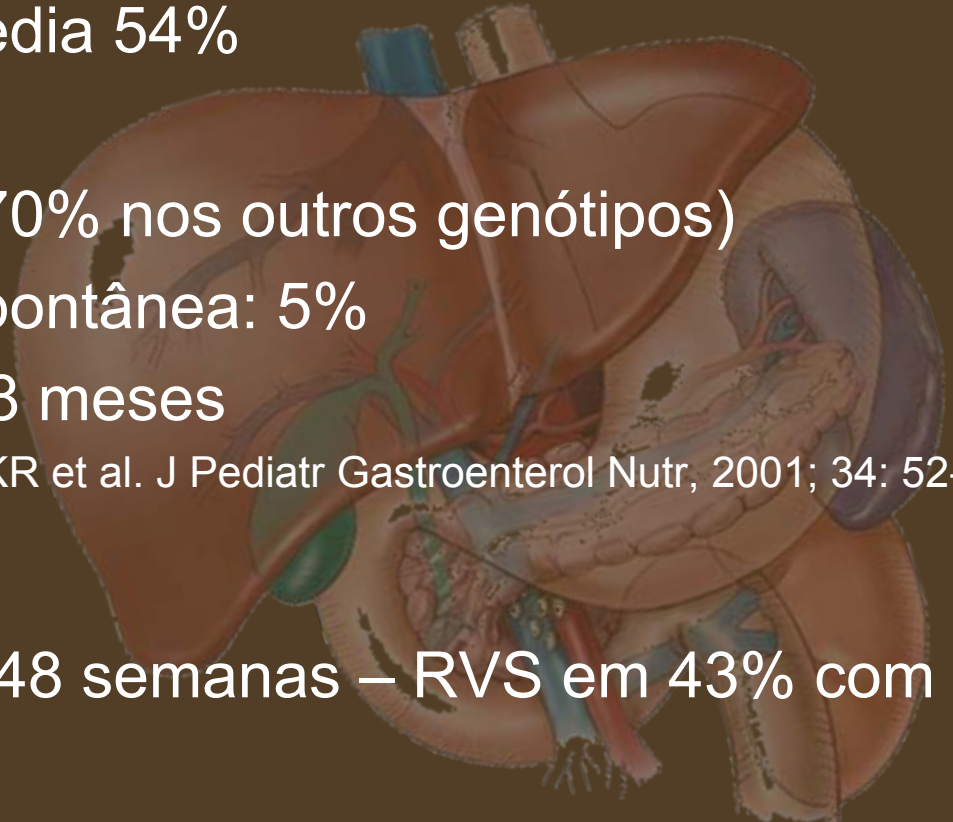
Taxa de depuração viral espontânea: 5%

Duração do tratamento: 6-18 meses

Jakobson KR et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001; 34: 52-8

- IFNp em 14 crianças por 48 semanas – RVS em 43% com genótipo 1

Schwarz KB. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006; 43: 499-505



Infeção pelo HVC em crianças

Estudos em crianças

Table III. Efficacy of treatment for hepatitis C virus infection in children

Study	No. of patients	Regimen (duration in wk)	SVR (%)		
			all	genotype 1	genotype 2/3
Jacobson et al. ^[18] (2002)	366	IFN α (various)	36	27	70
Schwarz et al. ^[19] (2006)	14	PEG IFN α (48)	43	46	–
Gonzalez-Peralta et al. ^[20] (2005)	118	IFN α /Riba (48)	46	36	84
Wirth et al. ^[21] (2002)	41	IFN α /Riba (48)	61	53	100
Wirth et al. ^[23] (2005)	61	PEG IFN α /Riba (24–48)	59	48	100

IFN α = interferon- α ; PEG = pegylated; Riba = ribavirin; SVR = sustained viral response; – indicates no data.

Infecção pelo HVC em crianças

Pacientes com aminotransferases normais tratar conforme os critérios histológicos \geq F2 (SBH/ SBP ou METAVIR)

TABELA 2 - Classificação METAVIR do grau de atividade necroinflamatória.

A0	sem atividade inflamatória
A1	atividade inflamatória discreta
A2	atividade inflamatória moderada
A3	atividade inflamatória acentuada

A representa o grau de atividade necroinflamatória.
Fonte: Bedossa e Poynard, 1996

TABELA 3 - Classificação METAVIR do estágio de fibrose hepática.

F0	sem fibrose
F1	fibrose portal sem septos
F2	fibrose portal com raros septos
F3	septos numerosos sem cirrose
F4	cirrose

F representa o estágio de fibrose hepática.
Fonte: Bedossa e Poynard, 1996.

Tabela 1 - Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas⁷.

1 - Alterações estruturais

- 0 arquitetura lobular normal;
- 1 expansão fibrosa de espaços-porta;
- 2 expansão fibrosa portal com septos porta-porta;
- 3 preservação apenas parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos;
- 4 cirrose, plenamente identificada à biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes.

2 - Infiltrado Inflamatório Portal/Septal

Semiquantificação de 0 a 4, independentemente da formação de folículos linfóides.

0. raros linfócitos portais;
1. aumento discreto do número de linfócitos portais;
2. aumento moderado do número de linfócitos portais;
3. aumento acentuado do número de linfócitos portais;
4. aumento muito acentuado do número de linfócitos portais.

3 - Atividade Peri-Portal/Peri-Septal

0. ausência de lesões da interface espaço-porta/parênquima;
1. extravasamento de linfócitos para a interface (spill-over), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados;
2. necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços-porta);
3. necrose em saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços-porta ou pequenos focos em muitos espaços-porta);
4. necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta

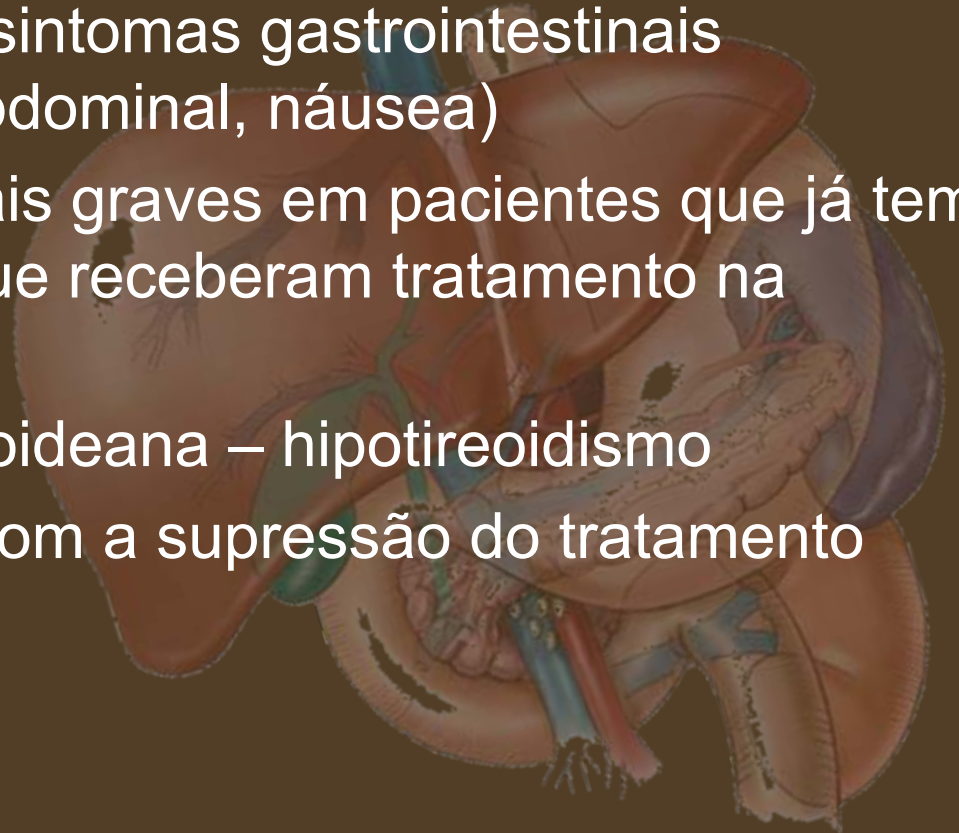
4 - Atividade Parenquimatosa

0. hepatócitos normais, isomorfos;
1. alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado linfo-histiocitário, e raros focos de necrose;
2. necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios
3. necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluyente
4. necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, associada a necrose confluyente extensa/múltipla.

Efeitos Adversos

Interferon alfa e peguilado

- Mais comuns: sintomas gripais, fadiga e neutropenia
- Alopecia, prurido, rash e sintomas gastrointestinais (diarréia, anorexia, dor abdominal, náusea)
- Distúrbios do humor – mais graves em pacientes que já tem distúrbios de humor ou que receberam tratamento na adolescência
- Alterações na função tireoideana – hipotireoidismo
- Sintomas desaparecem com a supressão do tratamento



Efeitos Adversos

Ribavirina

- Anemia hemolítica reversível
- Ocorre ↓ Hb entre 2–3 g/ dL após 4 semanas de tratamento
- Anemia importante ocorre em 100% dos casos
- Efeito teratogênico

Contra-indicações ao início do tratamento

Contraindications to be considered

Hb <12 g/dL

White cell count <3 × 10⁹/L, neutrophils <1.5 × 10⁹/L

Platelets <100 × 10⁹/L

Abnormal thyroid function

ANA >1 : 160 or anti-LKM positive

AFP abnormal

HIV positive or hepatitis B sAg positive

Pre-existing conditions:

psychiatric disorder, seizure disorder/CNS trauma,

immunologically mediated disease (e.g. ITP, IBD, SLE, IDDM,

hemolytic anemia), hemoglobinopathy, malignancy in last 5 years,

severe retinopathy, chronic renal failure, cardiac disorder

Sexually active females who are not practising two forms of contraception

Pregnancy

Recomendações para tratamento

Avaliação pré-tratamento

Table IV. Pretreatment assessment of children with hepatitis C virus (HCV) infection

Parameter
History
Psychiatric disease/mood disturbance
CNS disease/developmental delay/convulsions
Congenital heart disease
Thyroid disease
Retinopathy
Appetite/gastrointestinal symptoms
Sexual activity
Immunizations including HAV/HBV
Drugs/allergies
Investigations
Full blood count/differential
Coagulation
Urea and electrolytes/LFTs (bilirubin, ALT, GGT, ALP)
AFP
Ferritin
Thyroid function
Immunoglobulins/autoantibodies
HBV/HIV serology/HCV genotype and level
Liver ultrasound (within 6 months prior to starting treatment)
Pregnancy test in females of child-bearing potential

Recomendações para tratamento

Crianças

> 3 anos de idade

Vacinação contra hepatite A é obrigatória

Table V. Treatment regimen for children with hepatitis C virus (HCV) infection and monitoring during treatment

Dose

Pegylated IFN α -2a 100 μ g/m² (Roche) or pegylated IFN α -2b 1.5 μ g/kg (Schering Plough) weekly via subcutaneous injection

Ribavirin 15 mg/kg orally in two divided doses

Duration

Genotypes 1, 4, 5 and 6: 48 weeks' treatment as follows:

check HCV RNA after 24 weeks:

if HCV RNA negative: continue 48 weeks' treatment

if HCV RNA positive: stop treatment

Genotype 2 and 3: 24 weeks' treatment

Monitoring

FBC/U and E/LFT: weekly at weeks 1–4, then at 8 and 12 weeks then continue 4-weekly

INR/TFT/autoantibodies: week 4, 8, 12, 24, 36, 48

HCV RNA: week 12, 24, 36, 48, and 12-weekly for 12 months after treatment

Considerações especiais na criança

Anemia

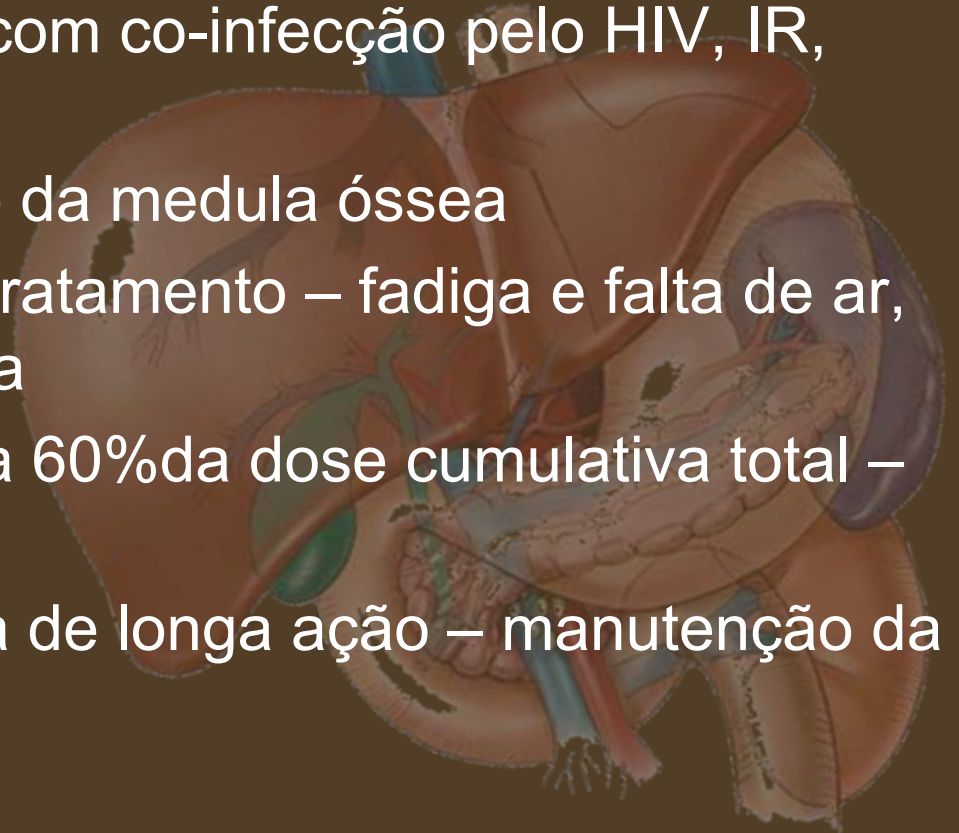
Mais comum em pacientes com co-infecção pelo HIV, IR, talassemia e cirrose

IFN e ribavirina – supressão da medula óssea

Pacientes com anemia pré-tratamento – fadiga e falta de ar, piora da qualidade de vida

Diminuir dose da ribavirina a 60% da dose cumulativa total – pode reduzir a RVS

Eritropoetina e darbepoetina de longa ação – manutenção da dose de ribavirina



Considerações especiais na criança

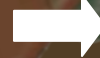
Talassemia

Maior probabilidade de cirrose hepática – sobrecarga de ferro e infecção pelo VHC

Devido a queda dos níveis da Hemoglobina a Ribavirina pode ser contra-indicada: necessidade de transfusões, ↑ sobrecarga de ferro

Ensaio randomizado com 20 pacientes com HVC e talassemia

RVS { 62,5% - INFp + Ribavirina
30% - INFp



P = 0,19

Transfusões HC – 34% (sem necessidade de quelação)

Considerações especiais na criança

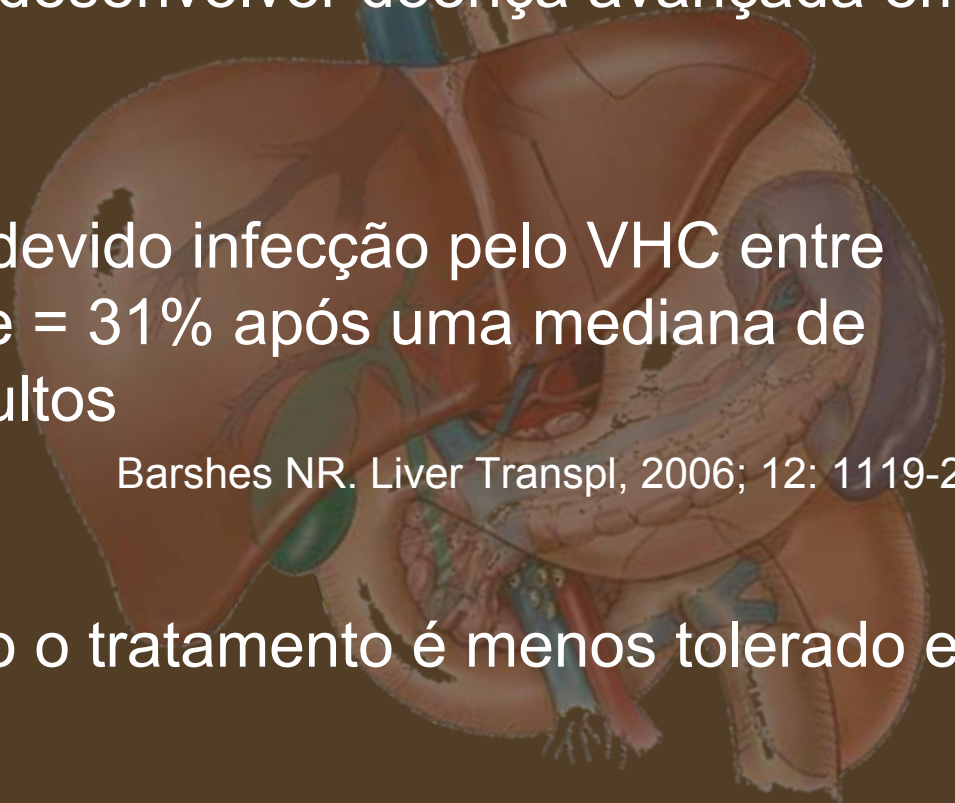
Transplante hepático

Reinfecção pós-Transplante hepático: 25-33% com infecção recorrente pelo VHC vão desenvolver doença avançada em 5 anos

67 crianças transplantadas devido infecção pelo VHC entre 1998-2005. Retransplante = 31% após uma mediana de 290 dias – similar aos adultos

Barshes NR. Liver Transpl, 2006; 12: 1119-23

Após o Transplante hepático o tratamento é menos tolerado e menos efetivo



Considerações especiais na criança

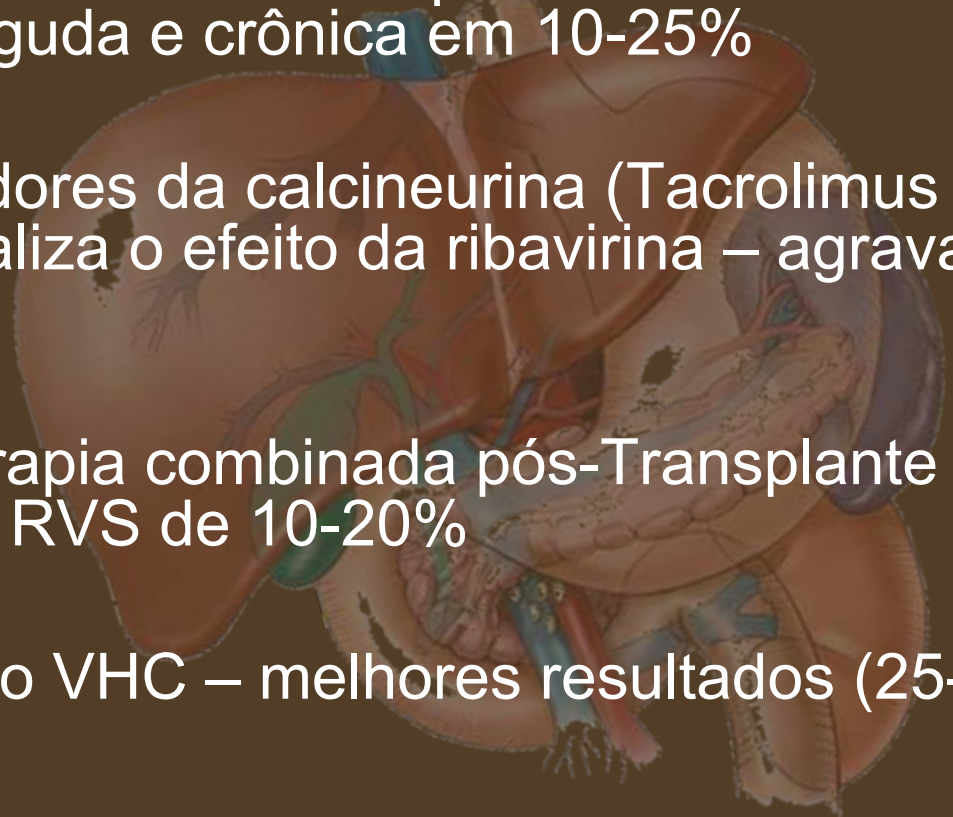
Transplante hepático

Imunossupressão reduz efetividade da terapia combinada e pode estimular rejeição aguda e crônica em 10-25%

Imunossupressão com inibidores da calcineurina (Tacrolimus e Ciclosporina) – potencializa o efeito da ribavirina – agrava a anemia

Tratamento precoce com terapia combinada pós-Transplante – 50% efeitos adversos e RVS de 10-20%

Tratar após a reinfeção pelo VHC – melhores resultados (25-40% RVS)



Considerações especiais na criança

Table VI. Recommended dose modifications during treatment

Ribavirin dose modifications

If Hb <10 g/dL: dose should be reduced by 50%

If Hb falls to <8.5: dose should be temporarily discontinued

Interferon dose modifications

Regimen may be altered at physician's discretion according to adverse effects and treatment response. The following recommendations are for guidance:

neutrophil count

<1000 $\times 10^9/L$: recheck FBC after 1 week

<750 $\times 10^9/L$: reduce dose by 50%, recheck after 1 week

<500 $\times 10^9/L$: stop treatment until count >1000 $\times 10^9/L$:

reintroduce at 50% dose, monitor weekly, return to full dose when neutrophil count normal

platelet count

<100 000 $\times 10^9/L$: recheck FBC after 1 week

<50 000 $\times 10^9/L$: reduce dose by 50%, recheck after 1 week

<25 000 $\times 10^9/L$: stop treatment, recheck weekly until >50 000 $\times 10^9/L$
 10⁹/L: give 50% of dose until >100 000 $\times 10^9/L$

ALT levels

ALT >2.5 \times ULN: decrease dose by 25%

ALT >5 \times ULN: decrease dose by 50%

progressive increase in ALT: stop treatment

monitor ALT weekly after dose modification

weight loss

10–20%: reduce dose by 50%

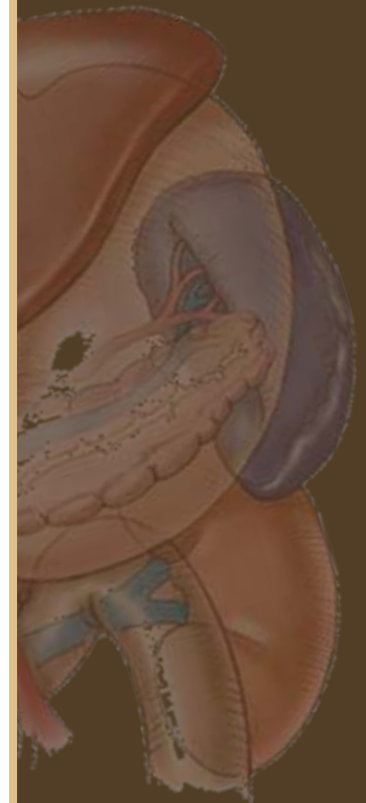
>20%: discontinue treatment

depression

mild: transient mood changes, irritability or sadness: close monitoring and support

moderate: more persistent low mood, loss of interest, poor self image and/or hopelessness: reduce dose by 50%

severe: loss of sleep, hallucinations, fear of dying, suicidal ideation: consider discontinuation of treatment, and psychiatric assessment



Futuras estratégias de tratamento

Aperfeiçoamento do IFNa e Ribavirina

Viramidina (análogo da Ribavirina) – mais específico para o fígado e pode reduzir riscos de anemia hemolítica

Gish RG. J Antimicrob Chemother, 2006; 57: 8-13

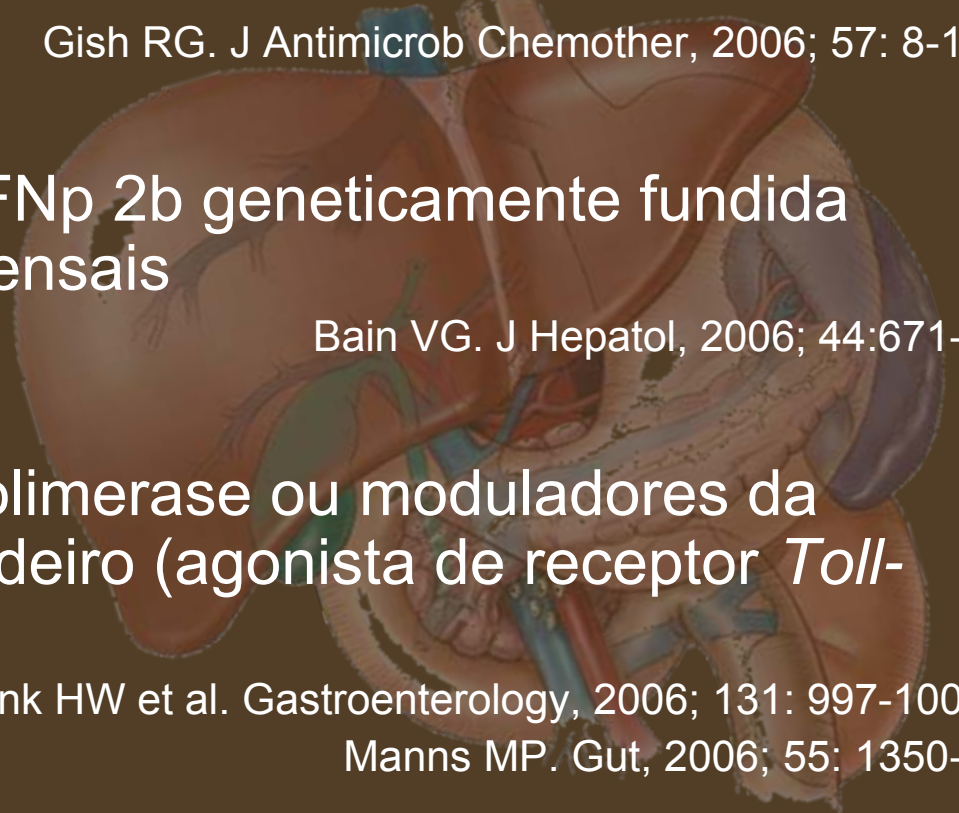
Proteína recombinante do IFNp 2b geneticamente fundida com albumina – doses mensais

Bain VG. J Hepatol, 2006; 44:671-8

Inibidores de proteases e polimerase ou moduladores da resposta imune do hospedeiro (agonista de receptor *Toll-like*)

Ressink HW et al. Gastroenterology, 2006; 131: 997-1002

Manns MP. Gut, 2006; 55: 1350-9



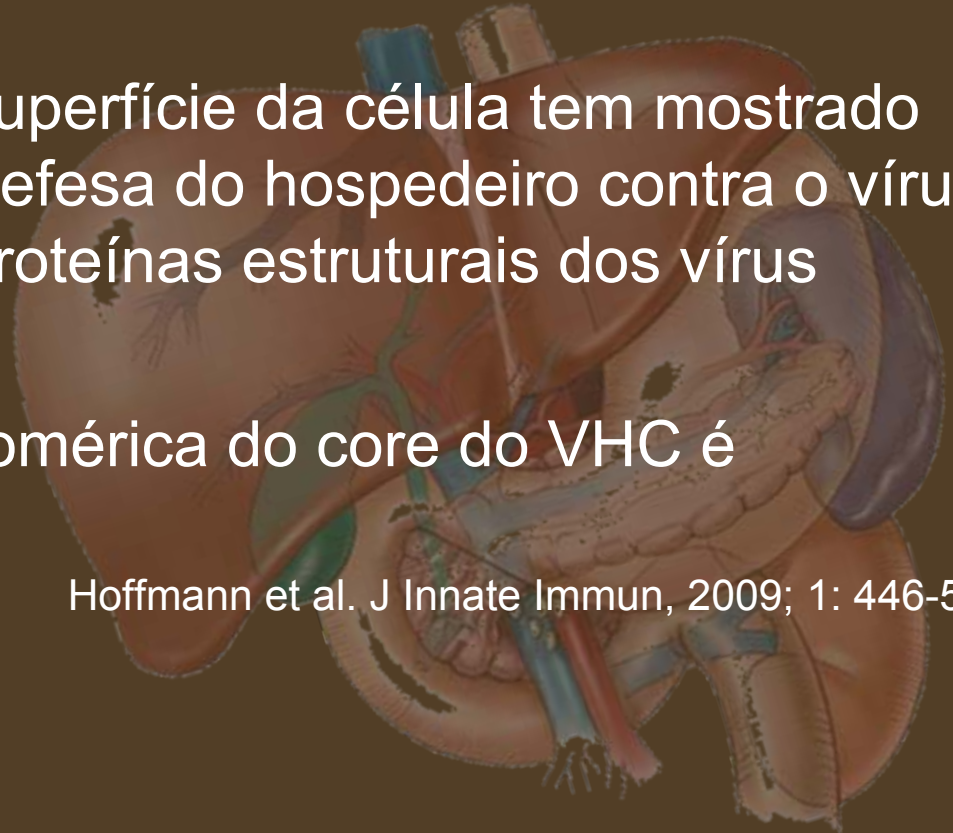
Futuras estratégias de tratamento

Receptores Toll-like são moléculas de reconhecimento de patógenos que ativam o sistema imunológico inato

TLR (1 e 2) expressos na superfície da célula tem mostrado um papel importante na defesa do hospedeiro contra o vírus através da detecção de proteínas estruturais dos vírus

Sugere que a proteína monomérica do core do VHC é sensível ao TLR2

Hoffmann et al. J Innate Immun, 2009; 1: 446-54



Futuras estratégias de tratamento

Telaprevir (VX-950) – inibidor da protease NS3/4A do VHC

Pacientes infectados pelo VHC e não tratados – randomizados

4 pacientes – placebo + IFNp

8 pacientes – telaprevir + IFNp

8 pacientes – telaprevir



15 dias

Média de variação: - 1,0,9 log (10) = placebo + IFNp

- 3,99 log (10) = telaprevir

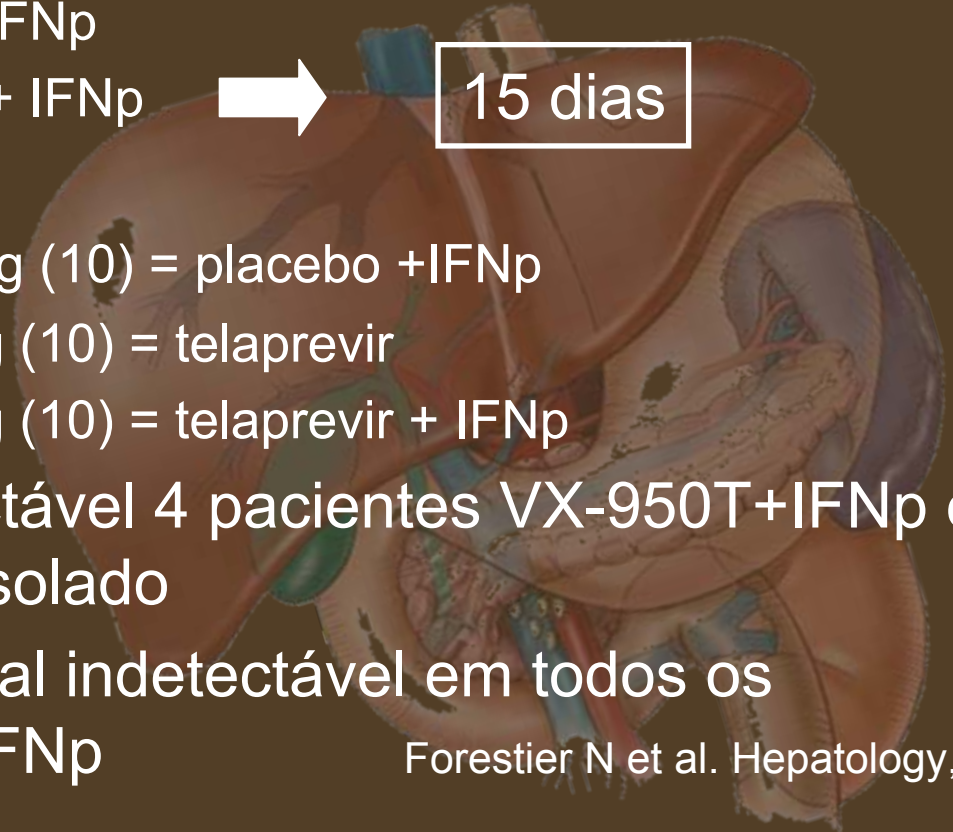
- 5,49 log (10) = telaprevir + IFNp

15º dia = carga viral indetectável 4 pacientes VX-950T+IFNp e
1 paciente com VX-950 isolado

12 semanas após: carga viral indetectável em todos os
pacientes com VX-950+IFNp

Forestier N et al. Hepatology,

2007; 46: 640-8



Futuras estratégias de tratamento

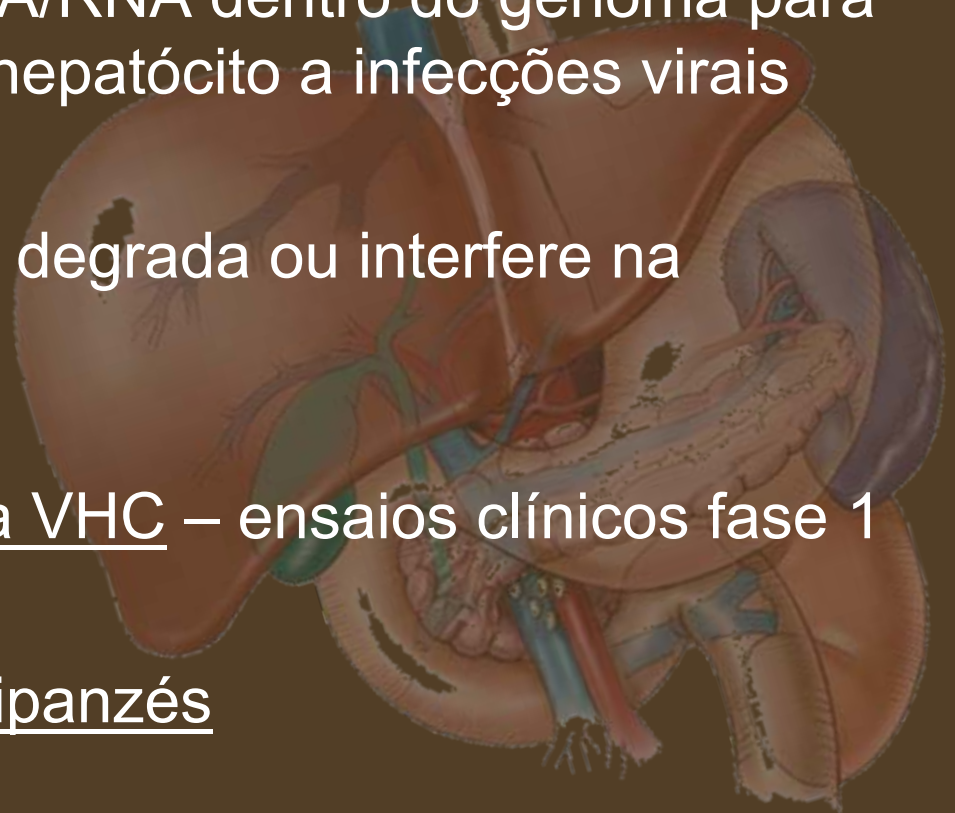
Estratégias de terapia gênica

Transferir o gene do IFNa para o organismo de ratos e integrar moléculas de DNA/RNA dentro do genoma para processar resistência do hepatócito a infecções virais

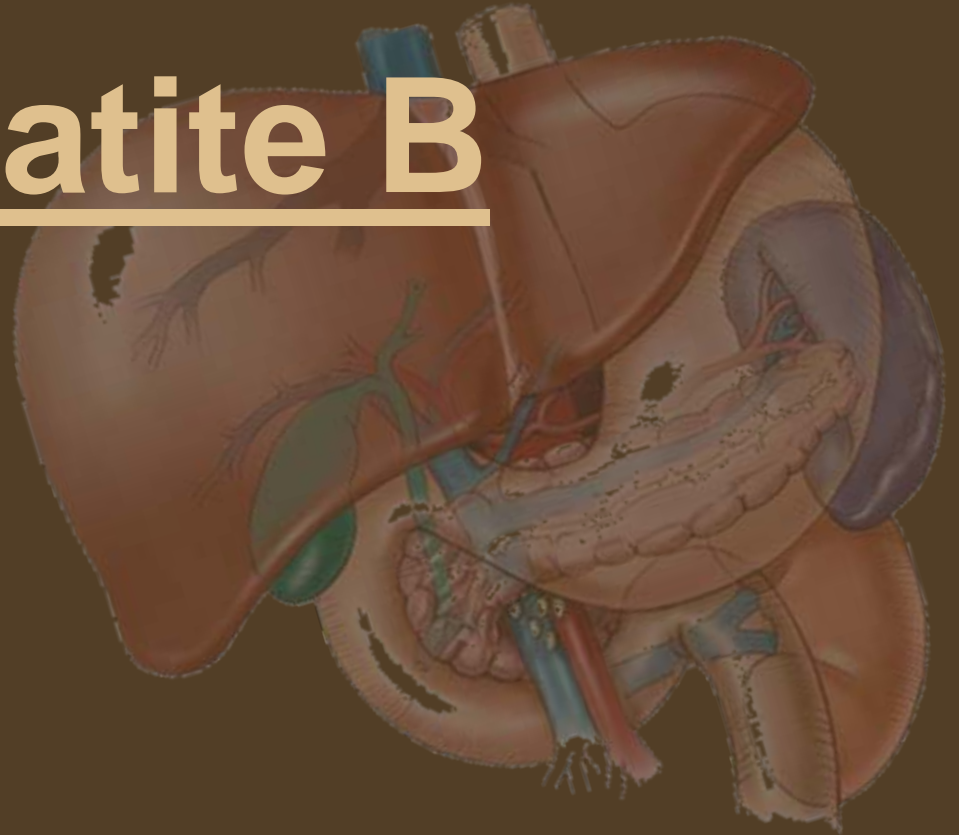
Formas sintéticas de RNA – degrada ou interfere na replicação do RNA

Anticorpo monoclonal contra VHC – ensaios clínicos fase 1

Vacina contra VHC – em chipanzés

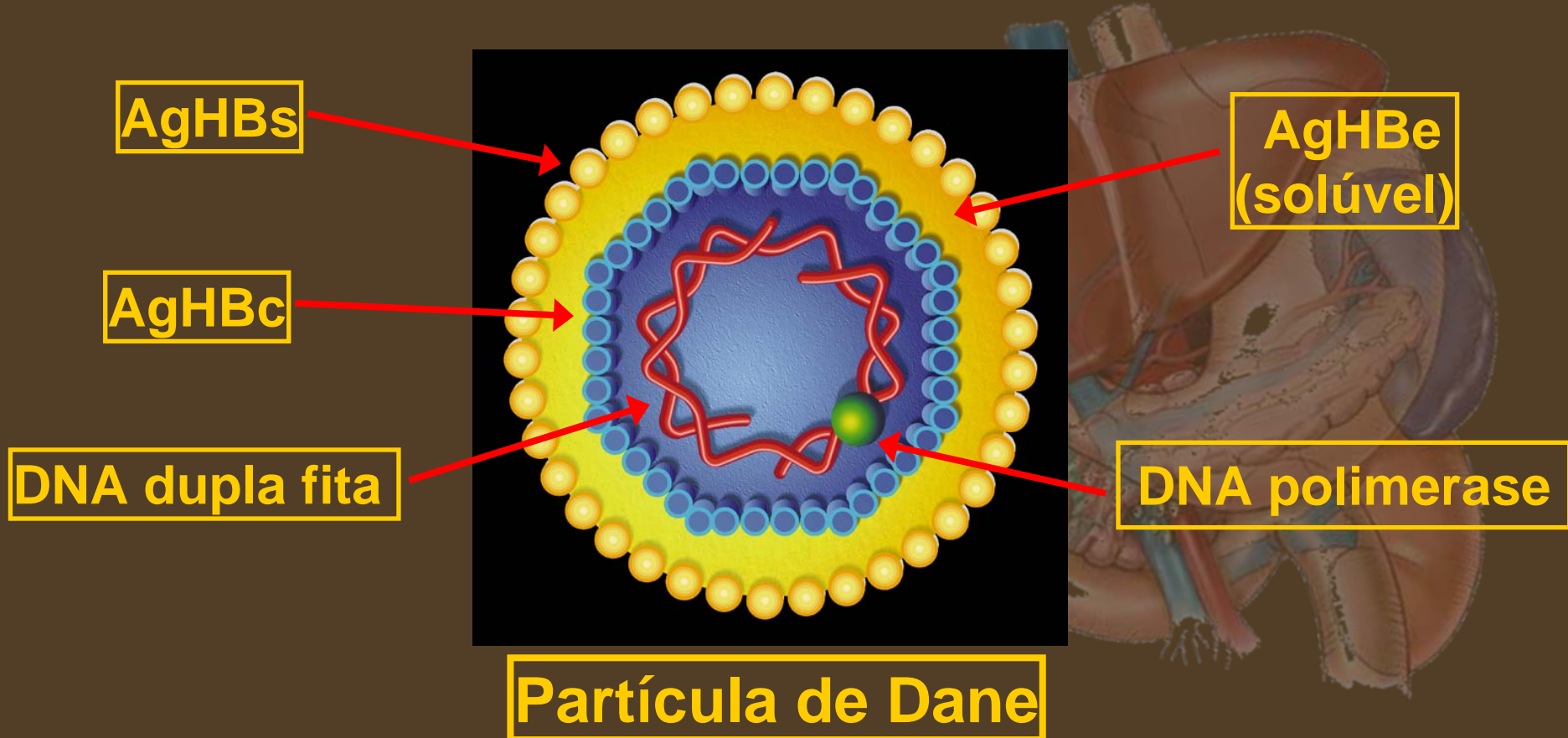


Hepatite B



Hebatite B

Agente etiológico - Vírus da Hepatite B (HBV). Um vírus DNA, da família *Hepadnaviridae*

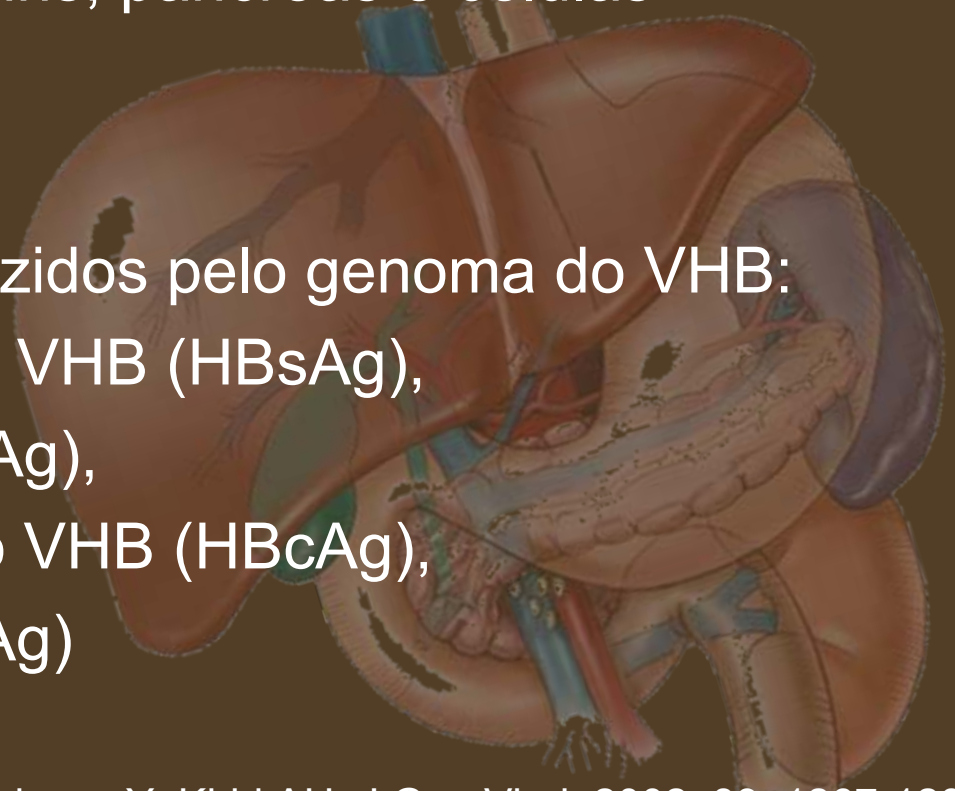


Hepatite B

Apesar dos *Hepadnavirus* terem uma preferência pelas células hepáticas, partículas de DNA de *Hepadnavirus* foram observadas nos rins, pâncreas e células mononucleares

Quatro antígenos são produzidos pelo genoma do VHB:

- a) antígeno de superfície do VHB (HBsAg),
- b) antígeno e do VHB (HBeAg),
- c) antígeno central (core) do VHB (HBcAg),
- d) antígeno x do VHB (HBxAg)



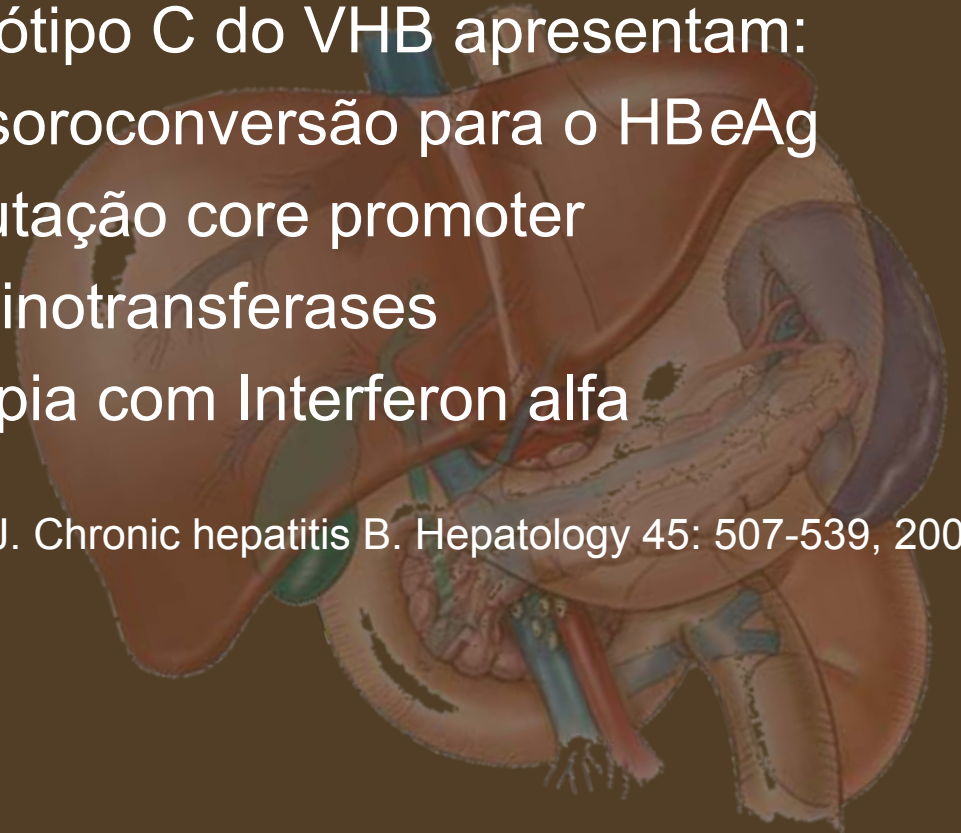
Hepatite B

VHB é dividido em oito genótipos (A, B, C, D, E, F, G, H)

Crianças portadoras do genótipo C do VHB apresentam:

- maior freqüência de soroconversão para o HBeAg
- alta freqüência de mutação core promoter
- alta atividade das aminotransferases
- baixa resposta à terapia com Interferon alfa

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 45: 507-539, 2007



Hepatite B

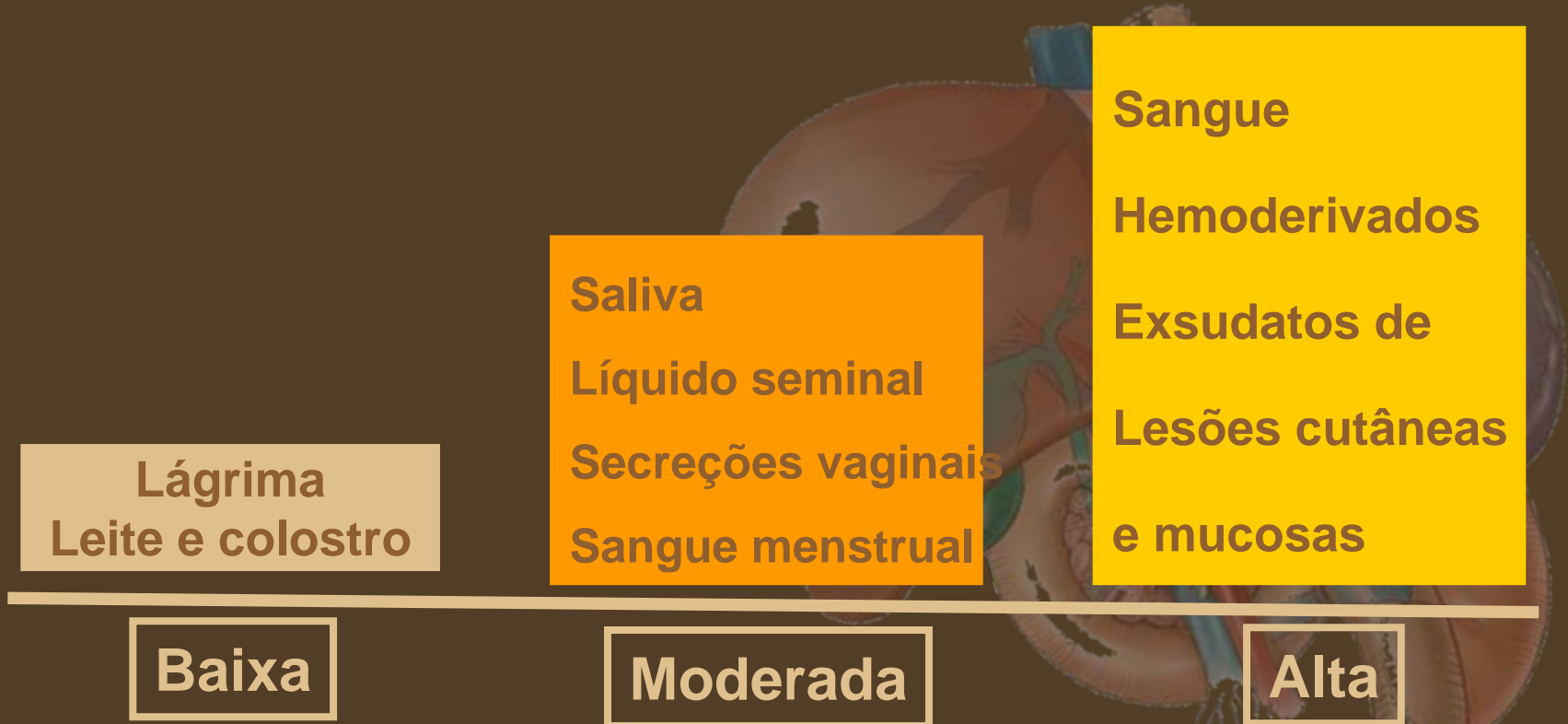
Reservatório - O homem (experimentalmente, chimpanzés, espécies de pato e esquilo)

Cronicidade: 5-10% dos adultos infectados e 90-95% dos RN filhos de mães portadoras do vírus da Hepatite B

HBV - alta infectividade = transmitido por via sexual, transfusões de sangue, procedimentos médicos e odontológicos, transmissão vertical, por contatos íntimos domiciliares (compartilhamento de escova dental e lâminas de barbear), acidentes perfurocortantes, compartilhamento de seringas e de material para a realização de tatuagens e piercings

Hepatite B

Concentração do VHB nos líquidos corporais

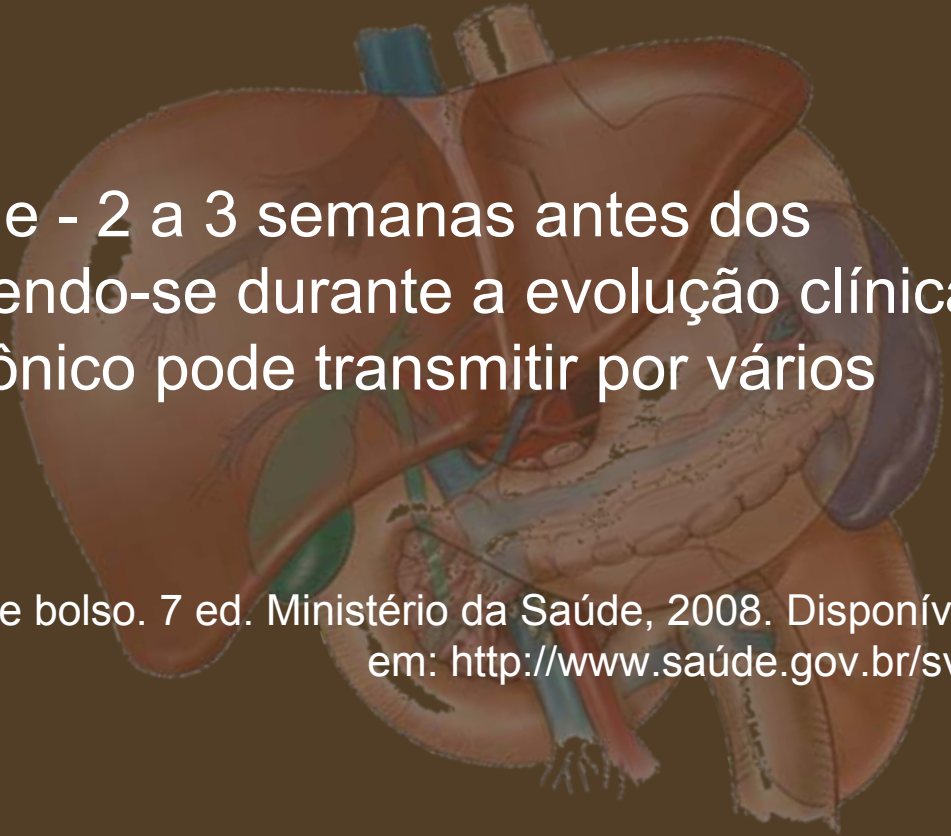


Hepatite B

Período de incubação – 30 a 180 dias (média de 60-90 dias)

Período de transmissibilidade - 2 a 3 semanas antes dos primeiros sintomas, mantendo-se durante a evolução clínica da doença. O portador crônico pode transmitir por vários anos.

Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 7 ed. Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>



Hepatite B

Infecção pelo VHB:

↑2X LSN da TGP

Marcadores positivos para:

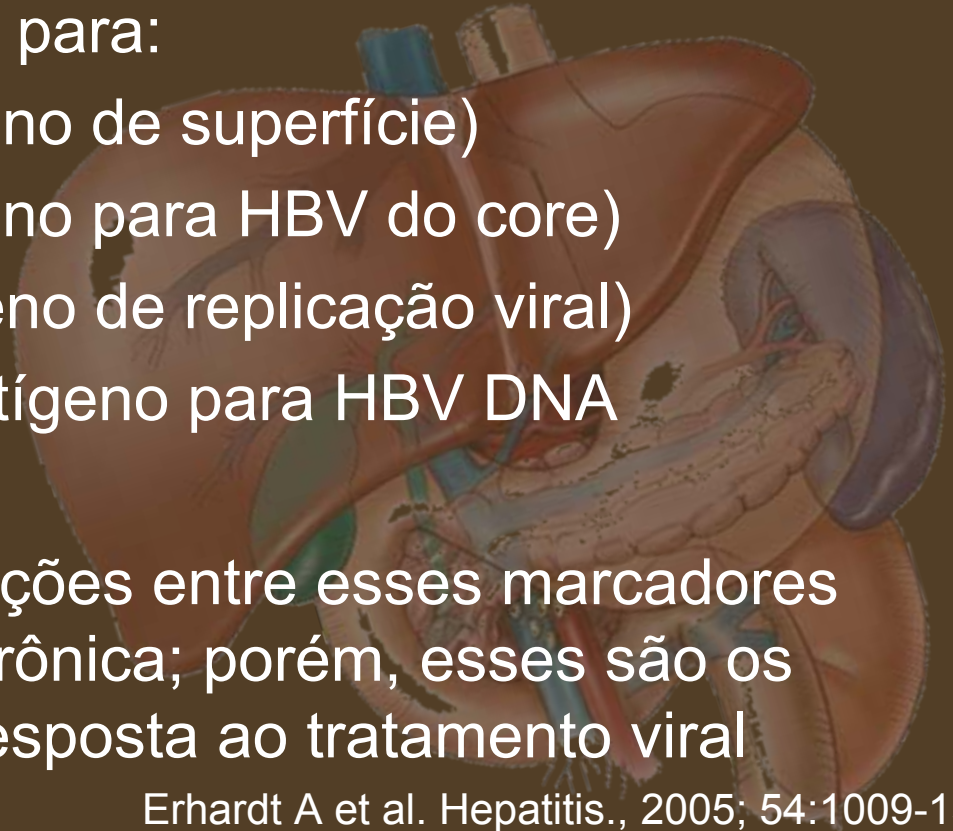
HBsAg (antígeno de superfície)

HBcAg (antígeno para HBV do core)

HBeAg (antígeno de replicação viral)

anticorpo e antígeno para HBV DNA

Podem haver algumas variações entre esses marcadores quando ocorre infecção crônica; porém, esses são os principais preditores de resposta ao tratamento viral



Hepatite B

Marcadores sorológicos da Hepatite B aguda

Marcador	Significado
HBsAg	É o primeiro marcador que aparece no curso da infecção pelo HBV. Na Hepatite Aguda, ele declina a níveis indetectáveis em até 24 semanas
Anti-HBc IgM	É marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção
Anti-HBc Total	É marcador das infecções agudas, pela presença de IgM, e das crônicas, pela presença de IgG. Representa contato prévio com o vírus
HBeAg	É marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg. Indica o fim da fase replicativa
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas

Hepatite B

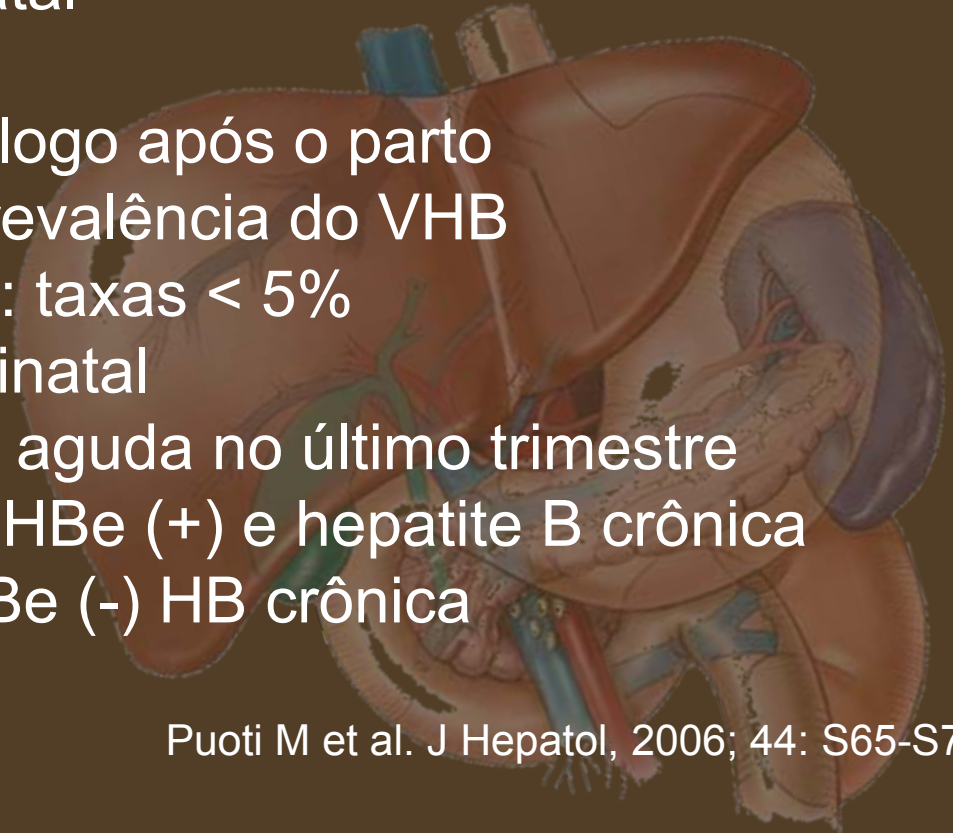
Transmissão vertical

Risco de transmissão perinatal

> 90% ocorre durante ou logo após o parto
Exposição depende da prevalência do VHB
Transmissão intra-uterina: taxas < 5%

Risco de transmissão perinatal

70% se for HB aguda no último trimestre
80-90% se for HBe (+) e hepatite B crônica
2-15% para HBe (-) HB crônica



Hepatite B

Fatores que influenciam a transmissão vertical

Intensidade da replicação viral na mãe

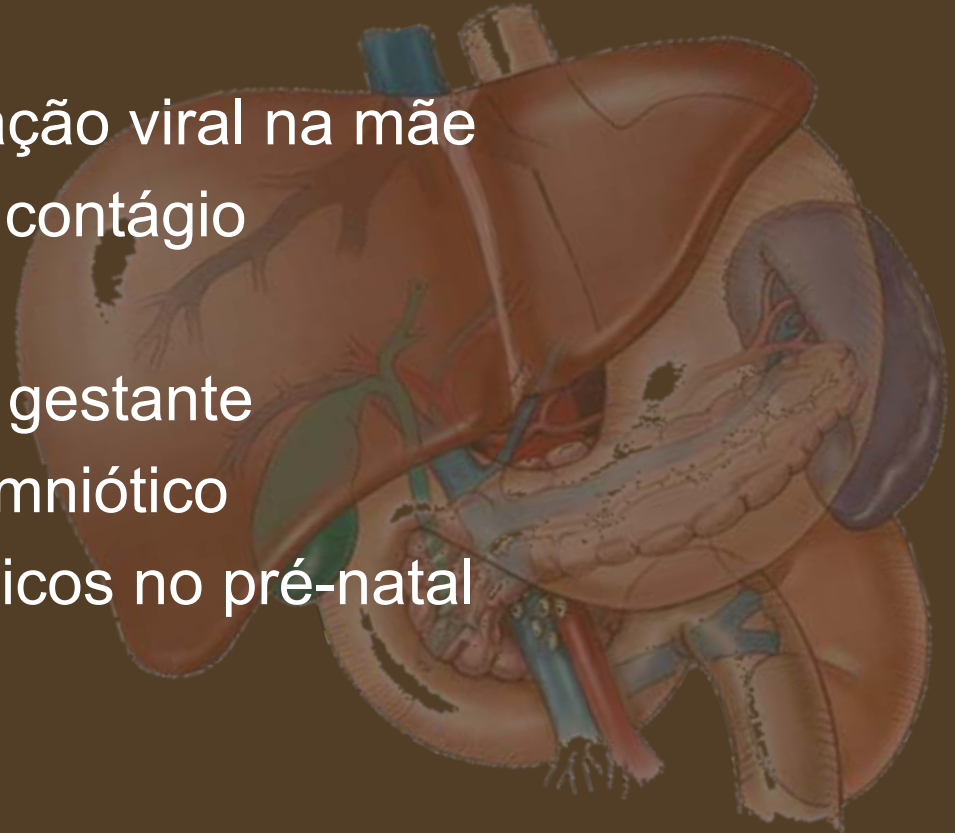
Idade gestacional do contágio

Genótipo do vírus

Curso da hepatite na gestante

Ingestão de líquido amniótico

Procedimentos cirúrgicos no pré-natal



Hepatite B aguda

Período de incubação: 6 sem – 6 m

Manifestações clínicas inespecíficas: astenia, anorexia, náusea, vômitos, aversão a alimentos

Fase ictérica: até 4-12 sem

70% adultos imunocompetentes – forma anictérica

95% evoluem favoravelmente

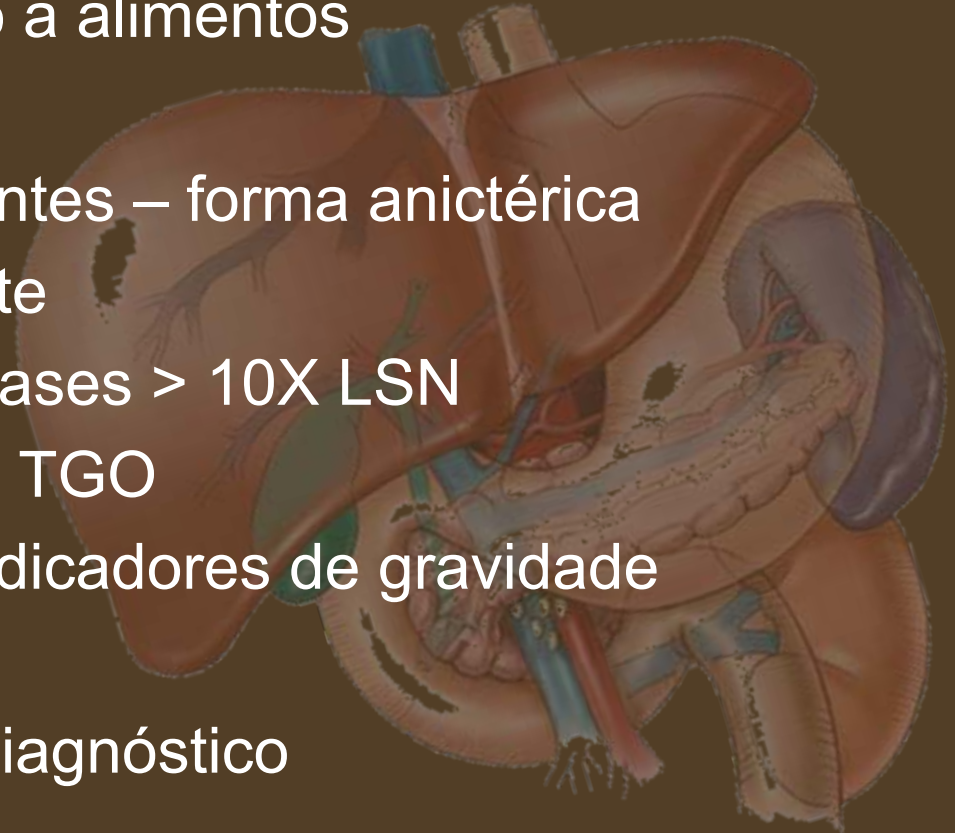
Elevação das aminotransferases > 10X LSN

Predomínio da TGP sobre a TGO

TP e atividade do fator V: indicadores de gravidade

HBsAG: 2^a e 10^a semana

Ac anti-HBc IgM: confirma diagnóstico



Hepatite B aguda

Quando a viremia é indetectável – anti-HBe

Anti-HBe persistente por mais de 3 meses – evolução para cronicidade

Tratamento de suporte

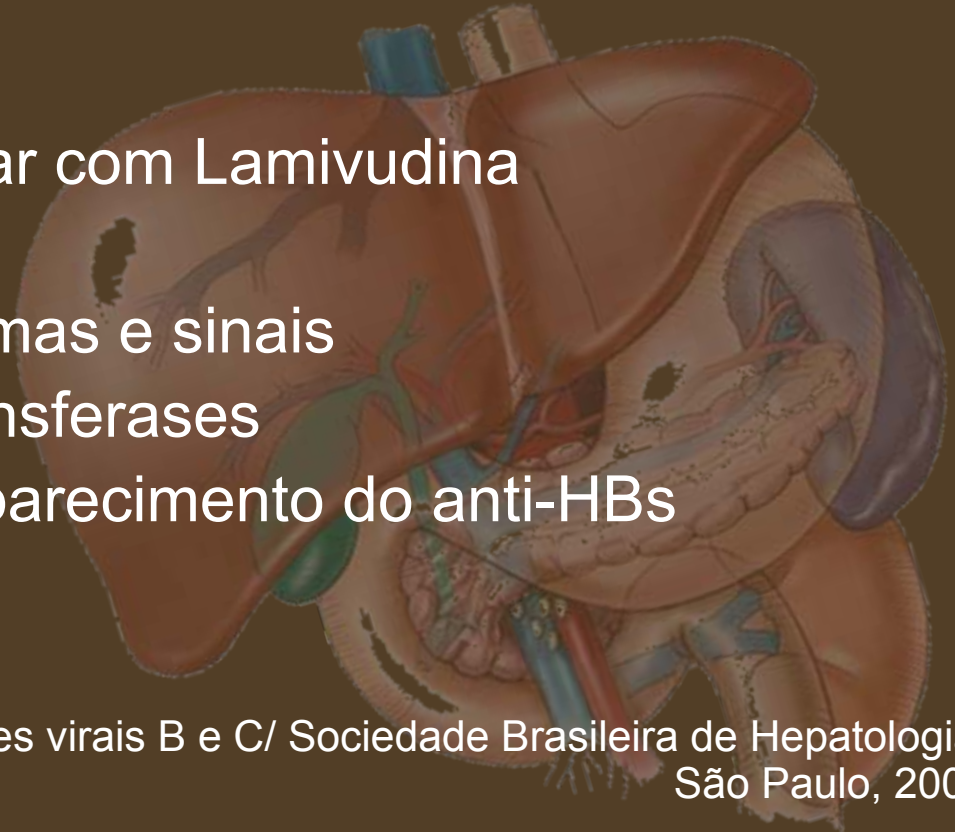
Hepatite aguda grave – tratar com Lamivudina

Critérios de resolução:

Desaparecimento dos sintomas e sinais

Normalização das aminotransferases

Negativação do HBsAg e aparecimento do anti-HBs



Hepatitis B

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

48:399-404 © 2009 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Invited Review

Management of Chronic Hepatitis B in Children

*Uzma Shah, †Deirdre Kelly, ‡Mei-Hwei Chang, §Tomoo Fujisawa, ||Solange Heller,
¶Regino P. González-Peralta, #Paloma Jara, **Giorgina Mieli-Vergani,
††Neelam Mohan, and ‡‡Karen F. Murray

*Harvard Medical School Dubai Center, Dubai Health Care City, Dubai, UAE, †Liver Unit, Birmingham Children's Hospital NHS Trust and University of Birmingham, Birmingham, UK, ‡Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei,

§Children's Center for Health and Development, Yokohama East Hospital, Yokohama City, Kanagawa, Japan,

||Gastroenterology and Nutrition Department, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., Mexico,

¶Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida College of Medicine, Gainesville,

#Head of Pediatric Hepatology and Transplantation Service, Pediatric University Hospital La Paz, Madrid, Spain,

**Director of Paediatric Liver Centre, King's College Hospital, Denmark Hill, London, UK, ††Hepatology and Pediatric Liver Transplantation, Department of Pediatrics, Centre of Child Health, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India, and

‡‡Hepatobiliary Program, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA

Hepatite B

- 3 fases da hepatite B crônica:

Imunotolerância

Atividade imune

Hepatite B inativa

Crianças



Crianças
imunotolerantes

Fase replicativa Tolerância imunológica	Fase replicativa <i>Atividade Imune</i>	Fase não-eplicativa Hepatite B inativa
HBeAg positivo	HBeAg positivo	HBeAg negativo
Anti-HBe negativo	Anti-HBe negativo	Anti-HBe positivo
DNA VHB ↑↑↑	DNA VHB ↑	DNA VHB negativo
ALT normal	ALT ↑	ALT normal
Histologia: sem inflamação	Histologia: inflamação (↑ reação imune)	Histologia: sem inflamação
Soroconversão HBeAg - baixa taxa Assintomático Duração: 10-30 anos	Soroconversão HBeAg – 10-20% ao ano Em geral com 15 a 35 anos	

Hepatite B

Principais fatores que podem influenciar o prognóstico e a progressão da hepatite crônica B para cirrose hepática:

Sexo masculino

Idade ≥ 35 anos no momento do diagnóstico

Gravidade da atividade necroinflamatória hepática

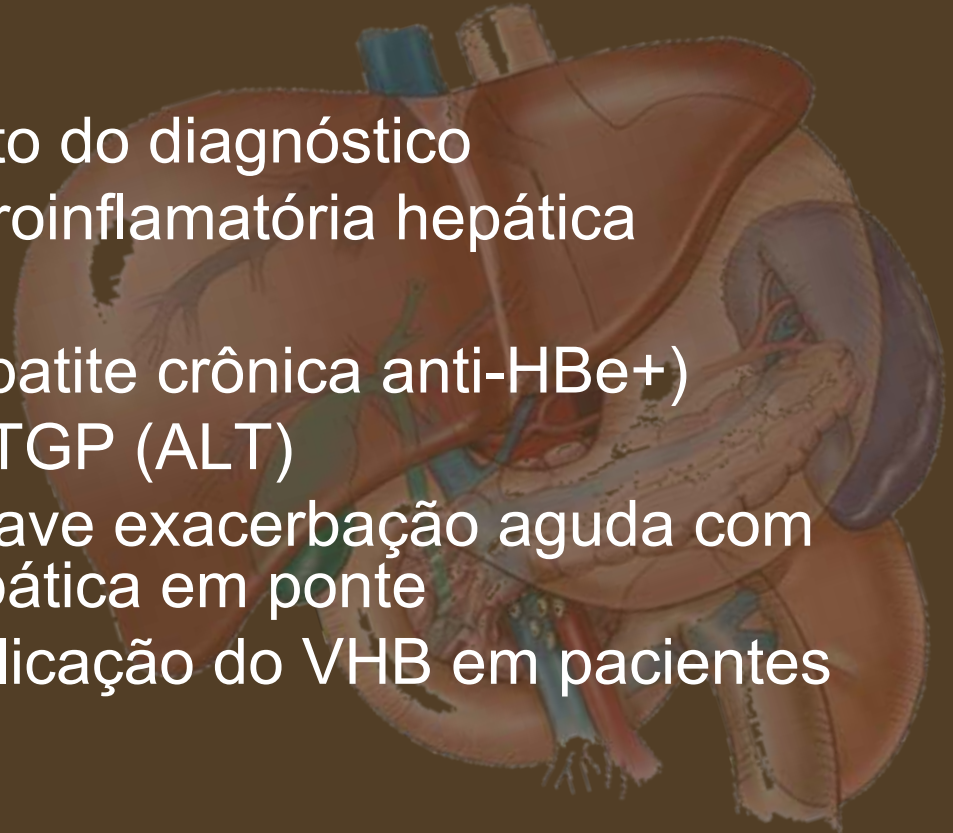
Positividade para o HBeAg

Mutação pré-core 1896 (hepatite crônica anti-HBe+)

Elevados níveis séricos da TGP (ALT)

Episódios recorrentes de grave exacerbação aguda com formação de necrose hepática em ponte

Flutuação dos níveis de replicação do VHB em pacientes HBeAg negativos



Hepatite B

Principais fatores que podem influenciar o prognóstico e a progressão da hepatite crônica B para cirrose hepática:

Genótipo C - alto risco de cirrose (pacientes asiáticos)

Alta carga viral

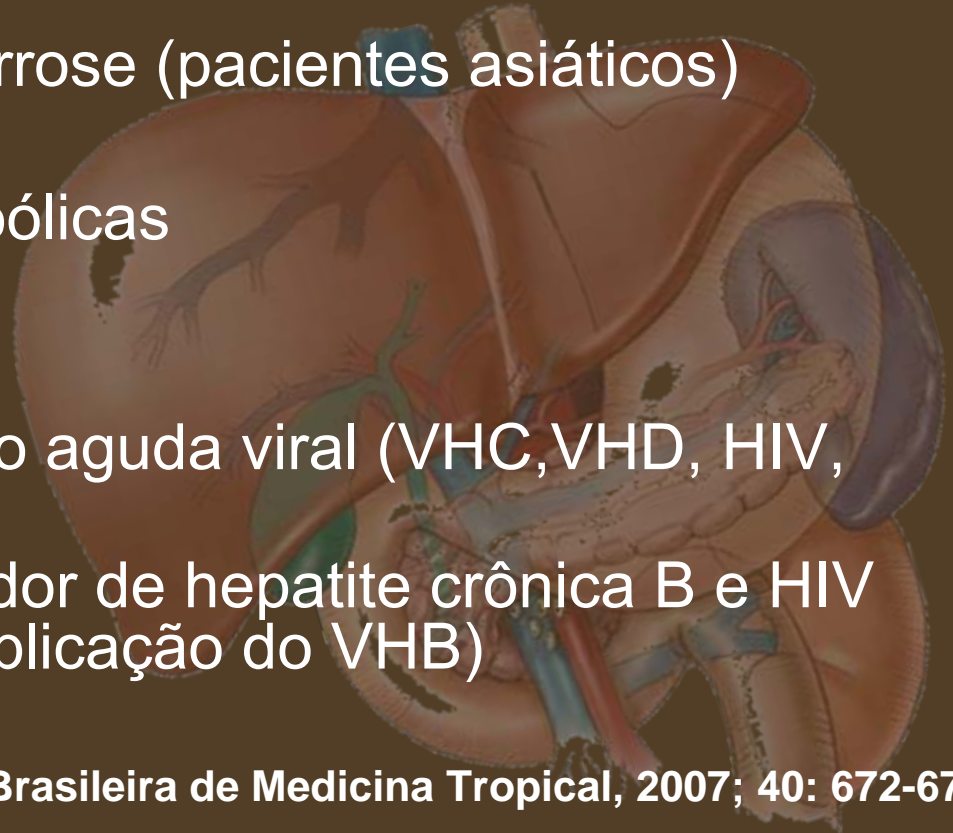
Uso crônico de bebidas alcoólicas

Etnia (Asiática)

Tabagismo crônico

Coinfecção ou superinfecção aguda viral (VHC, VHD, HIV, parvovírus B19)

Homem homossexual portador de hepatite crônica B e HIV reativo (altos níveis de replicação do VHB)



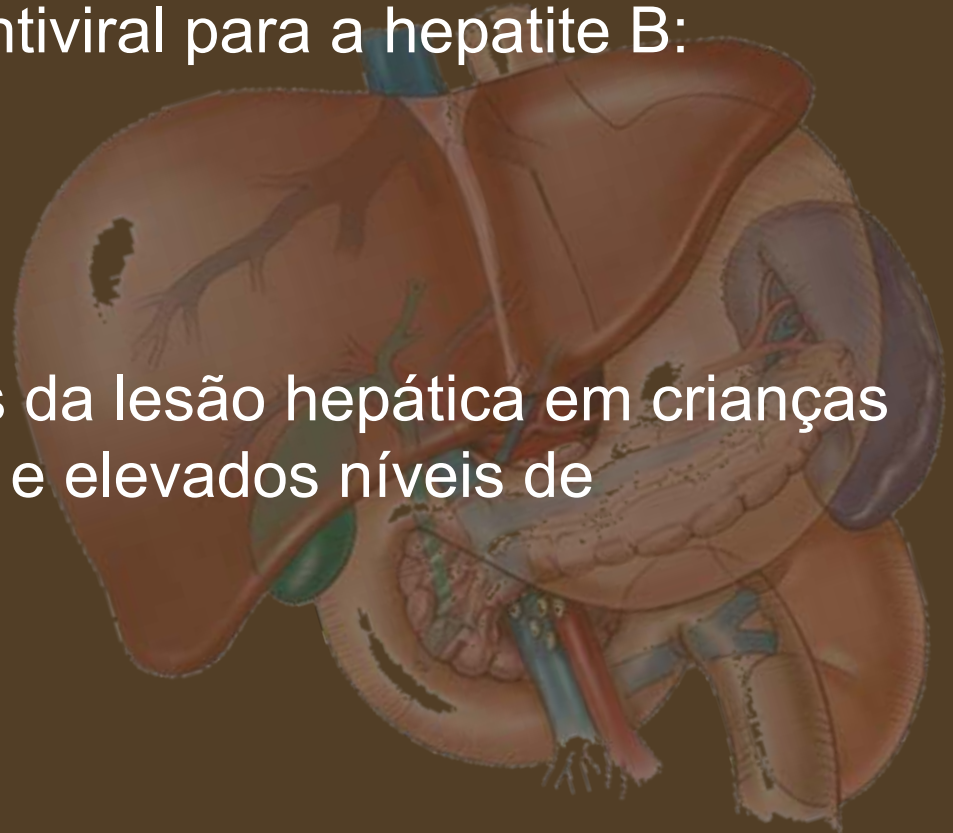
Hepatite B

Objetivos da atual terapia antiviral para a hepatite B:

Reduzir a replicação viral

Minimizar as consequências da lesão hepática em crianças com replicação viral ativa e elevados níveis de aminotransferases

Reduzir a infectividade



Crianças com infecção crônica pelo VHB

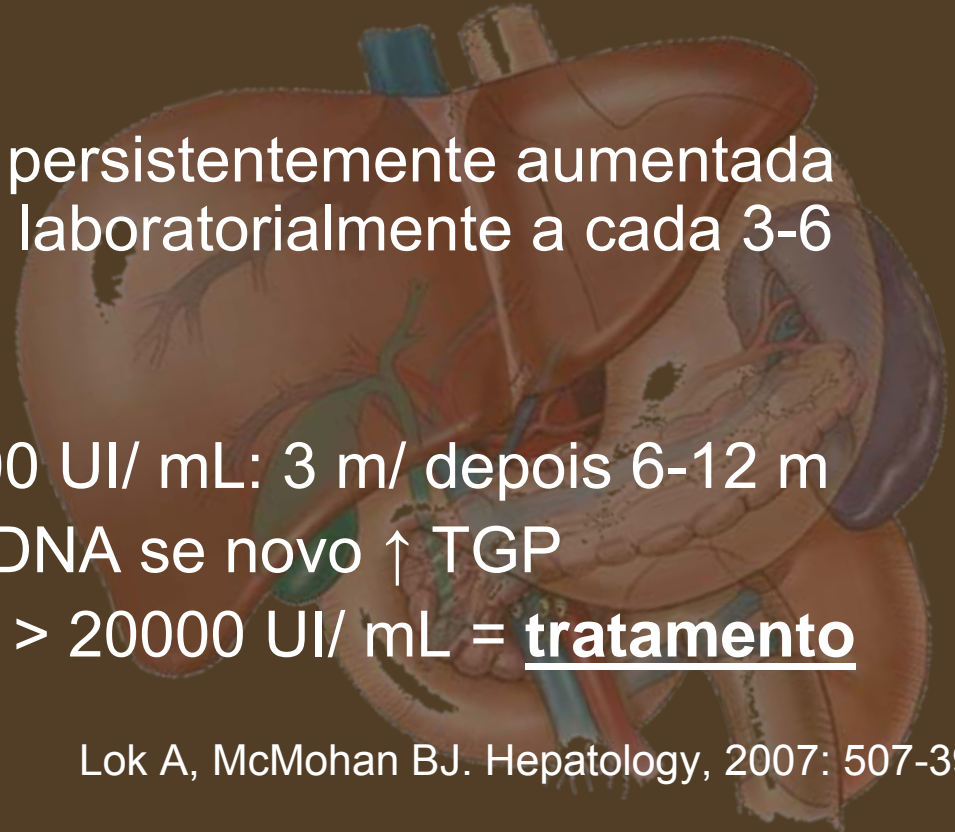
Associação americana para estudo das doenças do fígado (AASLD) – 2007

Todos os adultos com TGP persistentemente aumentada devem ser monitorizados laboratorialmente a cada 3-6 meses

HBeAg – e HBV DNA < 2000 UI/ mL: 3 m/ depois 6-12 m

HBeAg +: 6 m/ Dosar HBV DNA se novo ↑ TGP

TGP > 2X LSN + HBV DNA > 20000 UI/ mL = tratamento



Crianças com infecção crônica pelo VHB

Biópsia de fígado

Não é mandatória para o tratamento

Avaliar grau de necro-inflamação/estágio de fibrose

Exclui outras causas de aumento de TGP

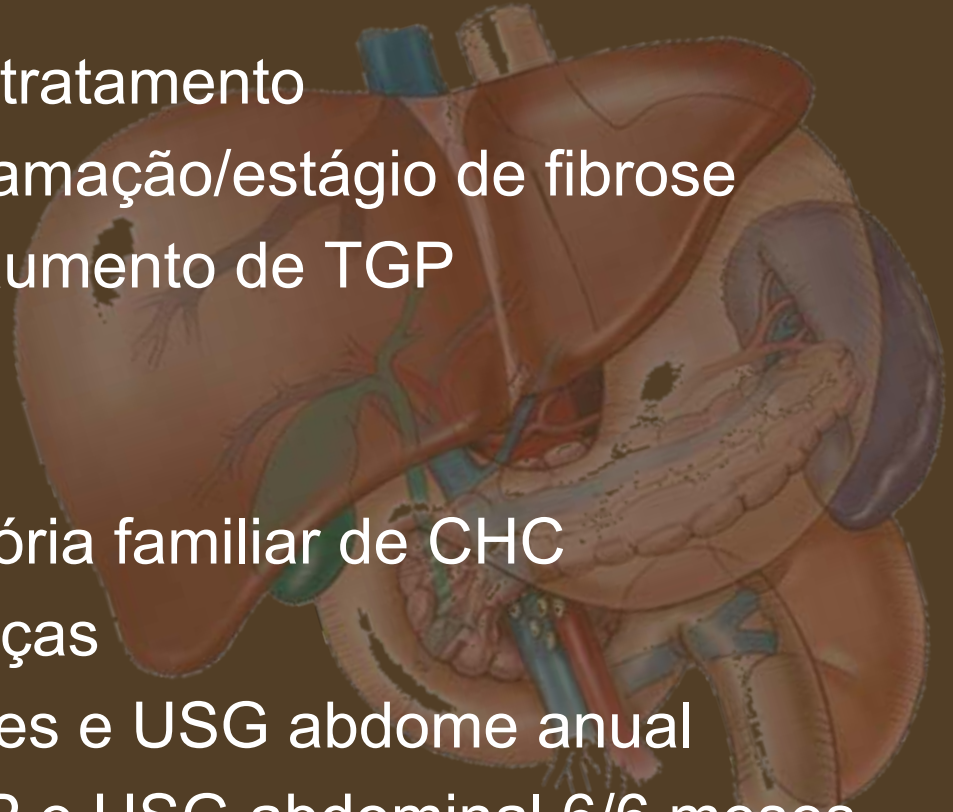
Carcinoma hepatocelular

Fibrose avançada ou história familiar de CHC

Baixa incidência em crianças

Alfa-fetoproteína 6/6 meses e USG abdome anual

Fibrose significativa – AFP e USG abdominal 6/6 meses



Indicações para o tratamento

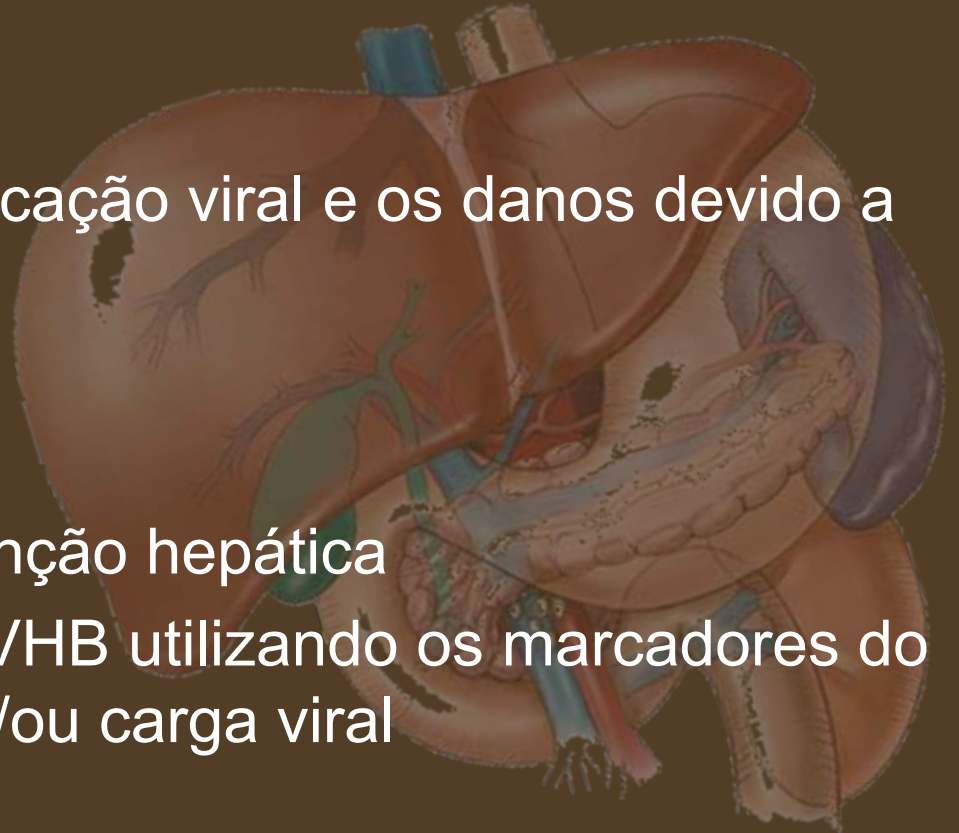
Indicações para a terapia antiviral em adultos podem não ser aplicáveis em crianças

Início da vida – evitar a replicação viral e os danos devido a infecção crônica

Antes de iniciar a terapia:

- Avaliação completa da função hepática

- Estudo da replicação do VHB utilizando os marcadores do VHB (HBsAg e HBeAg) e/ou carga viral



Indicações para o tratamento

A decisão de tratar e o tipo de tratamento dependem de:

Positividade do HBeAg

Elevação da carga viral

Grau de atividade necro-inflamatória e fibrose do fígado

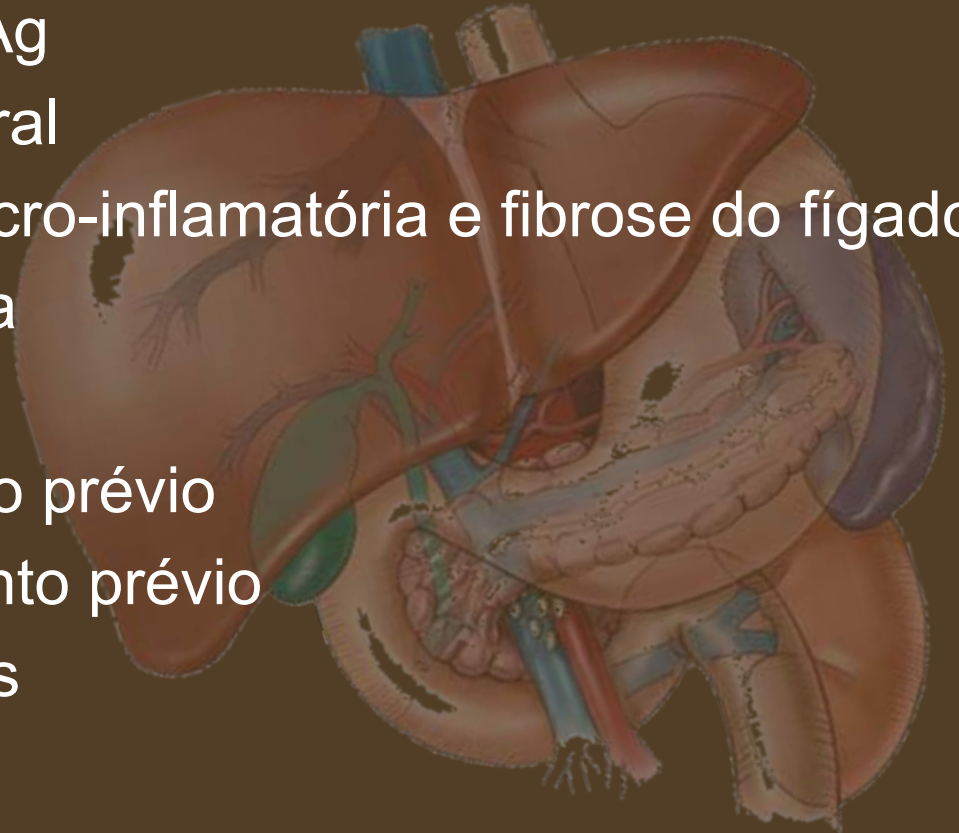
Atividade imunológica

Elevação da TGP

História de tratamento prévio

Tolerância a tratamento prévio

Doenças coexistentes



Indicações para o tratamento

Fatores preditores para resposta positiva ao tratamento:

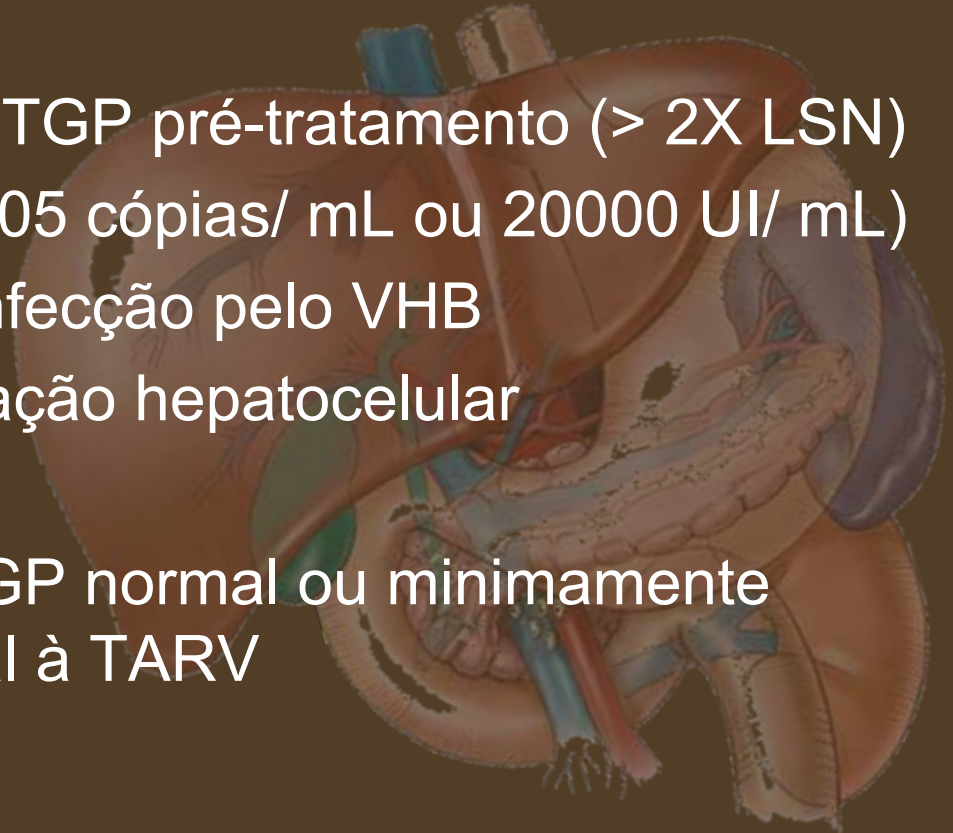
Altos níveis de TGO/ TGP pré-tratamento ($> 2X$ LSN)

Baixa carga viral ($< 10^5$ cópias/ mL ou 20000 UI/ mL)

Aquisição tardia da infecção pelo VHB

Maior grau de inflamação hepatocelular

Não tratar pacientes com TGP normal ou minimamente alterada – respondem mal à TARV

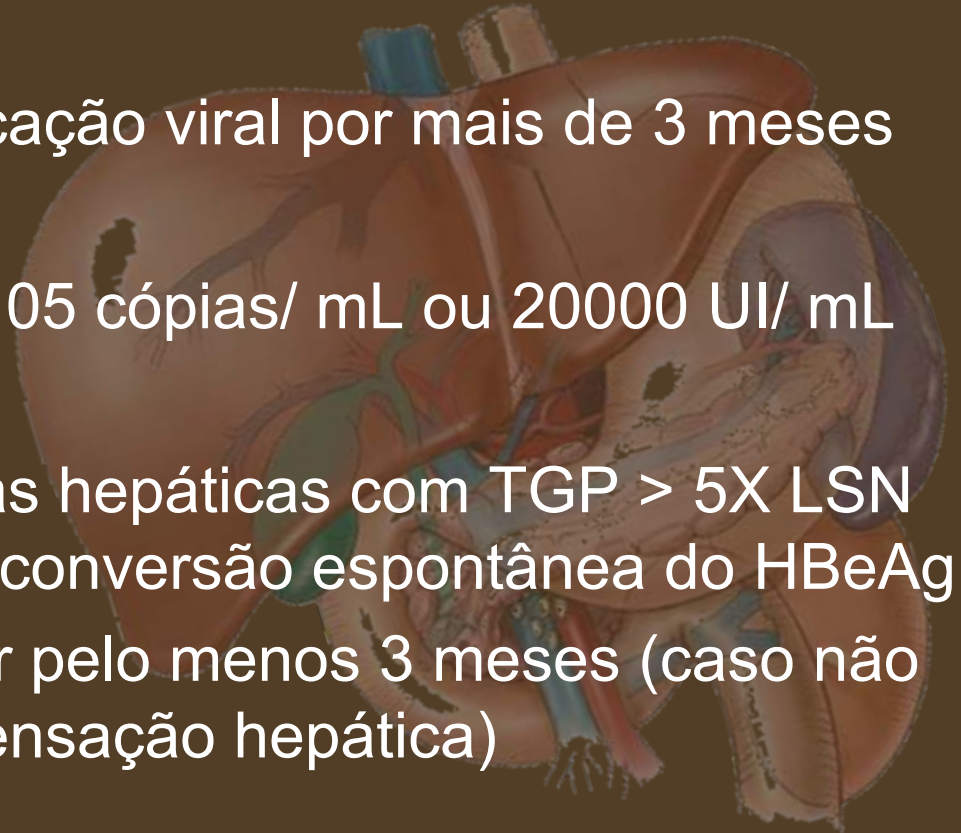


Indicações para o tratamento

Tratar:

- ★ TGP > 2X o LSN
- ★ Evidência de replicação viral por mais de 3 meses
HBeAg +
Carga viral > 10⁵ cópias/ mL ou 20000 UI/ mL

Elevação aguda das enzimas hepáticas com TGP > 5X LSN
pode ser seguida de soroconversão espontânea do HBeAg
Retardar o tratamento por pelo menos 3 meses (caso não
haja risco para descompensação hepática)

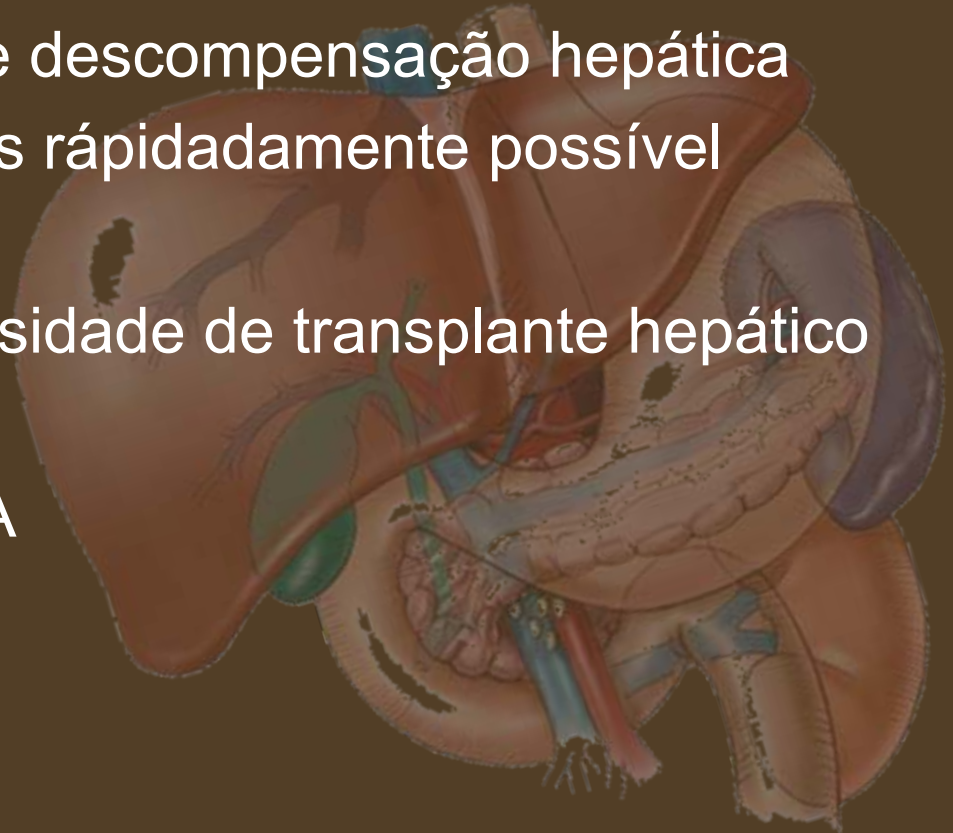


Indicações para o tratamento

Nos pacientes com sinais de descompensação hepática
começar **L**tratamento o mais rapidamente possível

Lamivudina – reduz a necessidade de transplante hepático

Monitorar BTF e TAP/ TTPA

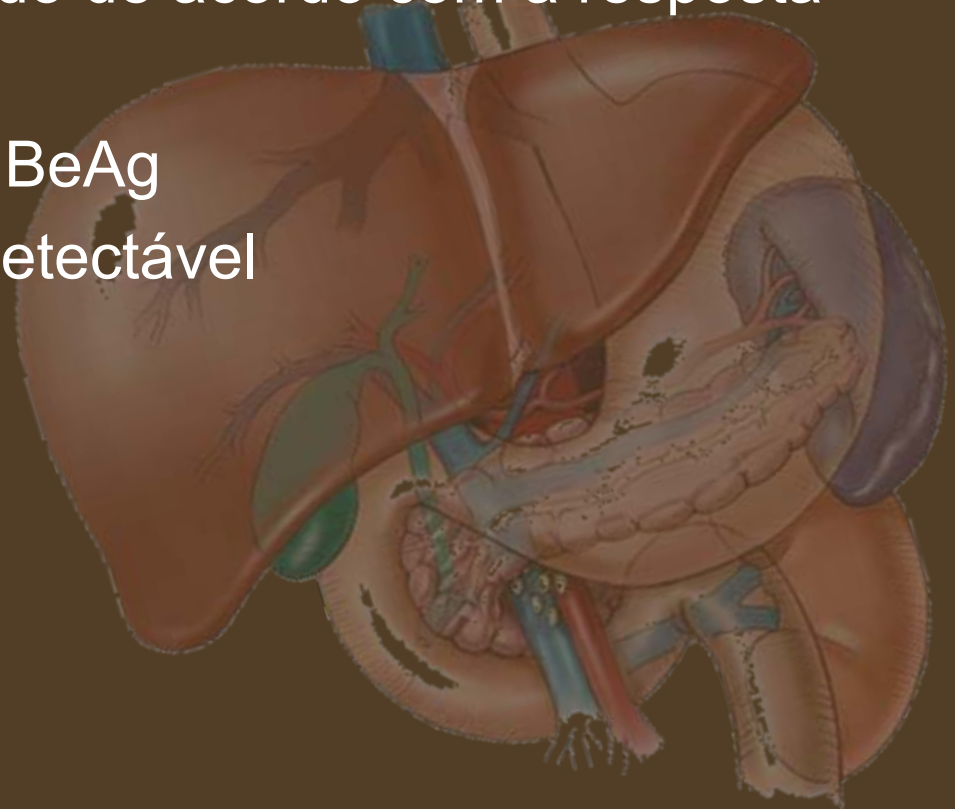


Tratamento em crianças com HVB crônica

O fim do tratamento é definido de acordo com a resposta virológica:

Ausência de HBeAg
Carga viral indetectável

FDA: IFN-alfa
Lamivudina
Adefovir



Tratamento em crianças com HVB crônica

Preditores de uma baixa resposta ao IFN-a:

Hepatite ativa

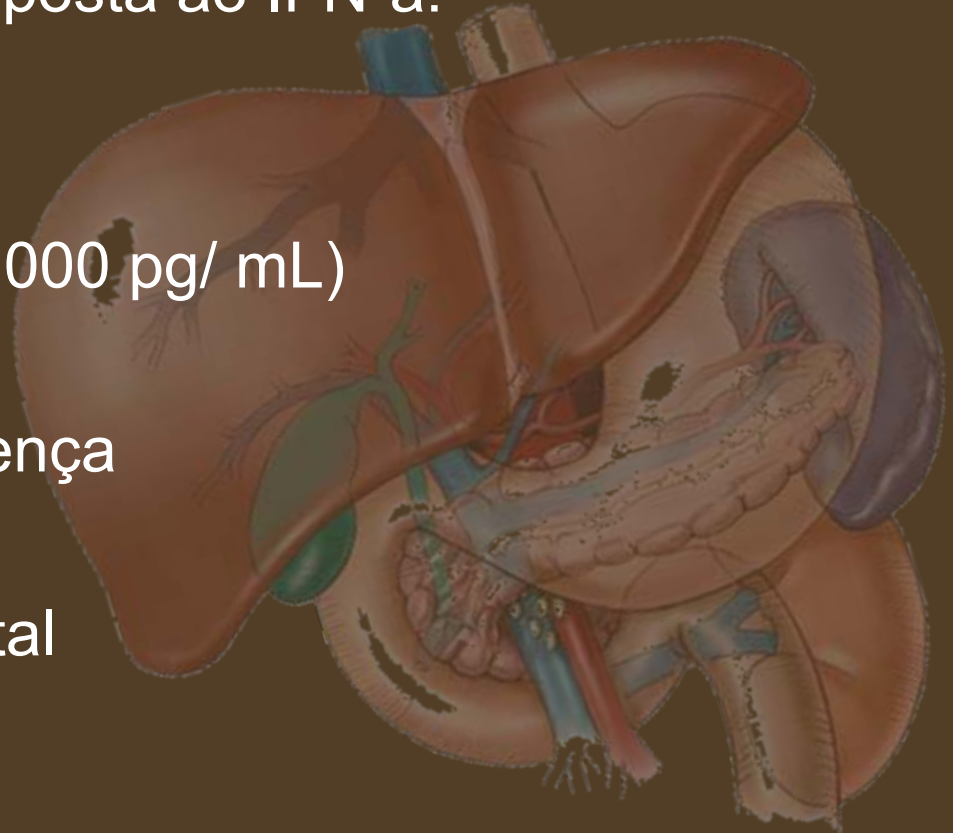
Carga viral baixa (< 1000 pg/ mL)

TGP alta ($> 2X$ LSN)

Curta duração da doença

Não asiáticos

Transmissão horizontal



Tratamento em crianças com HVB crônica

TABLE 2. *Definition of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B (6)*

Category of response	
BR	Decrease in ALT to normal level
VR	Loss of HBeAg and undetectable HBV DNA levels
Primary nonresponse	(not applicable to interferon therapy)
	No decrease in serum HBV DNA by $<2 \log_{10}$ IU/mL after at least 24 wk of therapy
Virological relapse	Increase in serum HBV DNA of $1 \log_{10}$ IU/mL after cessation of treatment in at least 2 tests more than 4 weeks apart
HR	Decrease in histology activity index by at least 2 points and no worsening of fibrosis score compared to pretreatment liver biopsy
CR	Fulfill criteria of BR, VR
Time of assessment	
On therapy	During therapy
Maintained	Throughout the course of treatment
End of treatment	At end of defined course of therapy
Off therapy	After ending treatment
Sustained (SR-6)	6 months after cessation of treatment
Sustained (SR-12)	12 months after cessation of treatment

Tratamento em crianças com HVB crônica

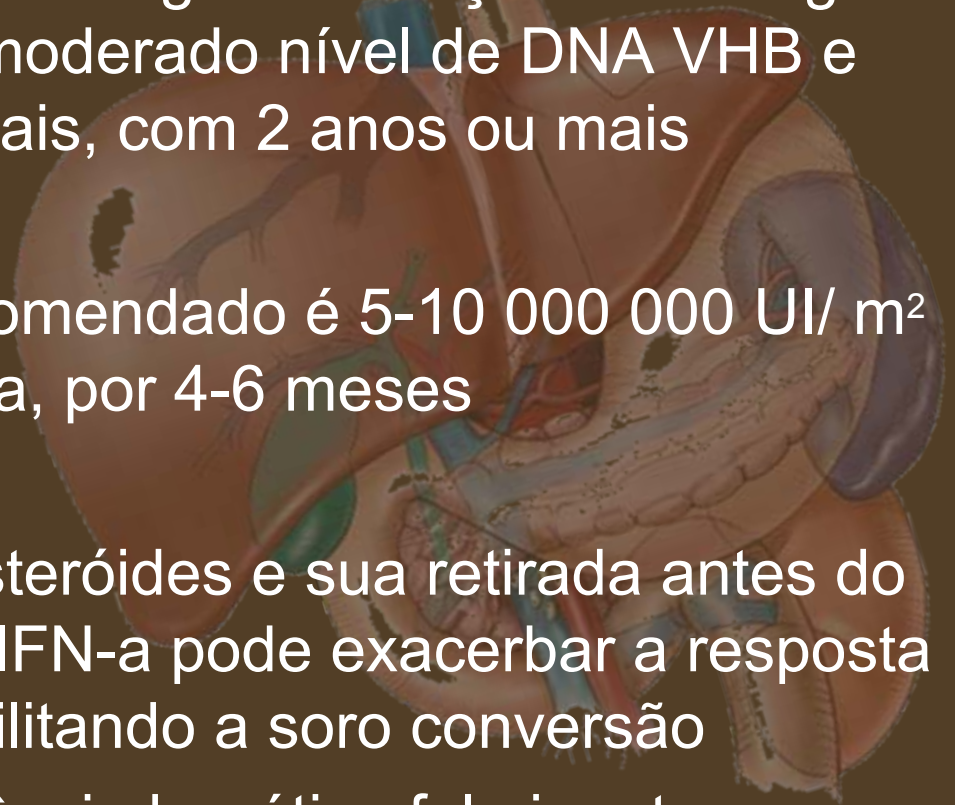
Consenso europeu para o uso do IFN-a:

Acelerar a depuração do HBeAg em crianças com carga viral positiva, com baixo/moderado nível de DNA VHB e aminotransferases anormais, com 2 anos ou mais

O regime de tratamento recomendado é 5-10 000 000 UI/ m² via subcutânea, 3X/semana, por 4-6 meses

Pré-tratamento com corticosteróides e sua retirada antes do início do tratamento com IFN-a pode exacerbar a resposta imune do hospedeiro, facilitando a soro conversão

↳ Risco: insuficiência hepática fulminante



Tratamento em crianças com HVB crônica

Efeitos adversos

Febre

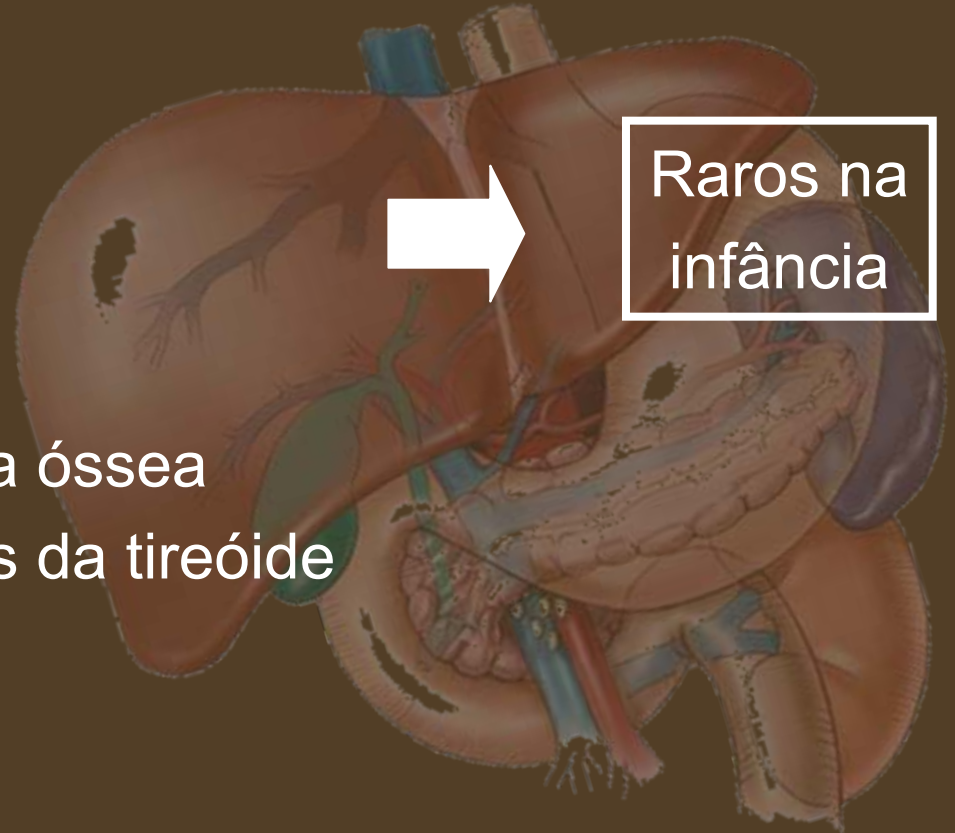
Sintomas gripais

Supressão da medula óssea

Doenças auto-imunes da tireóide

Alopécia

Depressão grave



Raros na
infância

Tratamento em crianças com HVB crônica

IFN-p ainda não foi liberado pelo FDA para tratamento em crianças, mas em adultos mostrou benefícios em relação ao IFN-a

Lamivudina

Nucleosídeo análogo da pirimidina administrada por via oral, impede a replicação do VHB nos hepatócitos

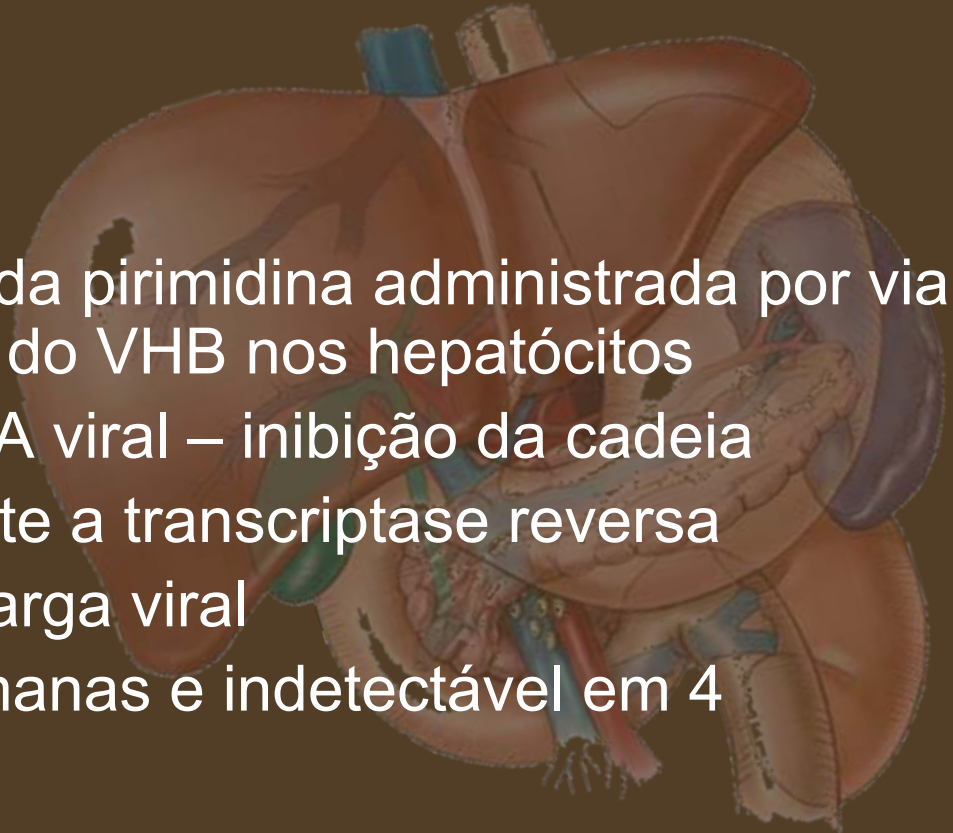
É incorporada ao DNA viral – inibição da cadeia

Inibe competitivamente a transcriptase reversa

Redução rápida da carga viral

97% em 2 semanas e indetectável em 4

semanas



Tratamento em crianças com HVB crônica

Lamivudina é bem tolerada na dose de 3 mg/ kg/ dia (máximo de 100 mg)

O tempo ideal de tratamento com a Lamivudina ainda não foi definido

36 meses com ou sem soroconversão

Sokal EM et al. Hepatology, 2006; 43: 225-32

Pelo menos 1 ano, mantido até 6 m após soroconversão

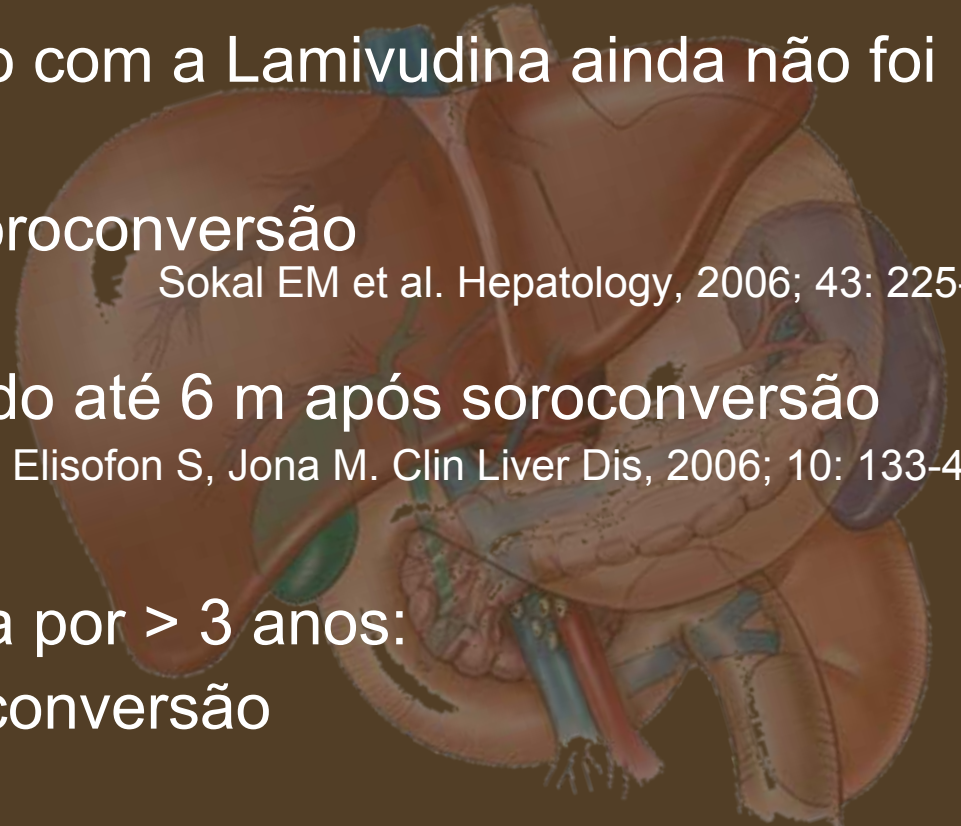
Elisofon S, Jona M. Clin Liver Dis, 2006; 10: 133-48

Tratamento com Lamivudina por > 3 anos:

Não aumenta a soroconversão

Resistência viral

Sokal EM et al. Hepatology, 2006; 43: 225-32



Tratamento em crianças com HVB crônica

Os níveis de TGP e DNA VHB são usados para monitorar a terapia e prever o surgimento de mutantes

RNA também pode ser útil no acompanhamento de pacientes em tratamento com Lamivudina

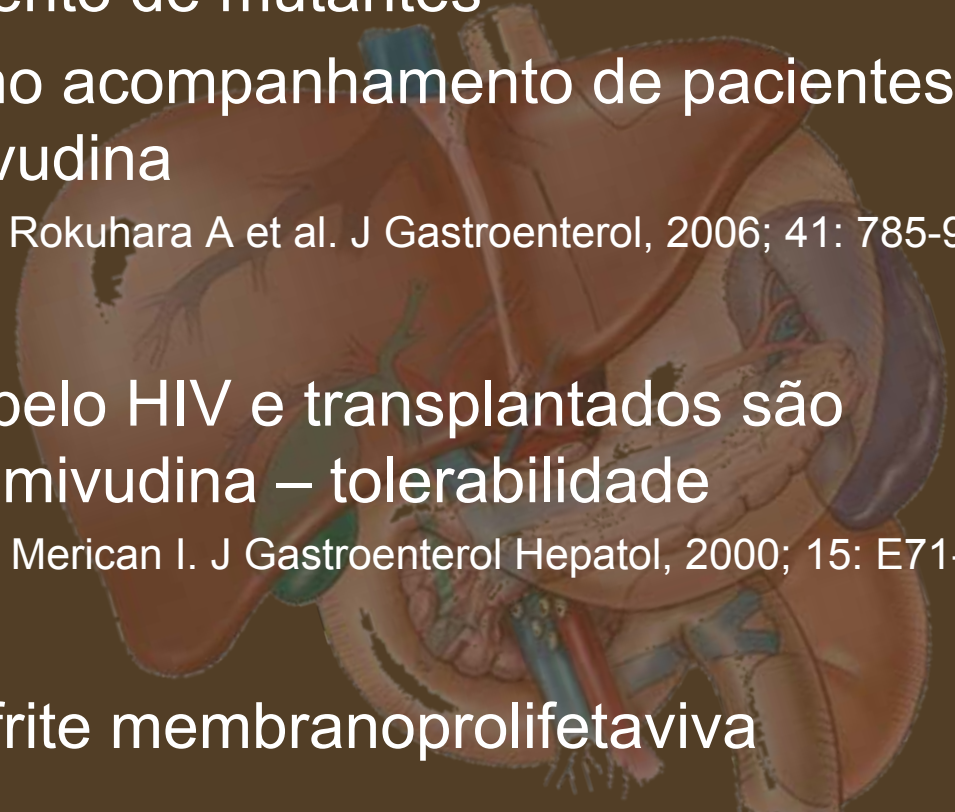
Rokuhara A et al. J Gastroenterol, 2006; 41: 785-90

Pacientes com co-infecção pelo HIV e transplantados são melhor tratados com a Lamivudina – tolerabilidade

Merican I. J Gastroenterol Hepatol, 2000; 15: E71-8

HVB crônica + glomerulonefrite membranoprolifetaviva
Lamivudina

Mesquita M et al. Clin Nephrol, 2008; 70: 69-71



Tratamento em crianças com HVB crônica

Tratamento sequencial

Lamivudina 3 mg/ kg/ dia por 8 semanas

IFN-a 2b por 44 semanas

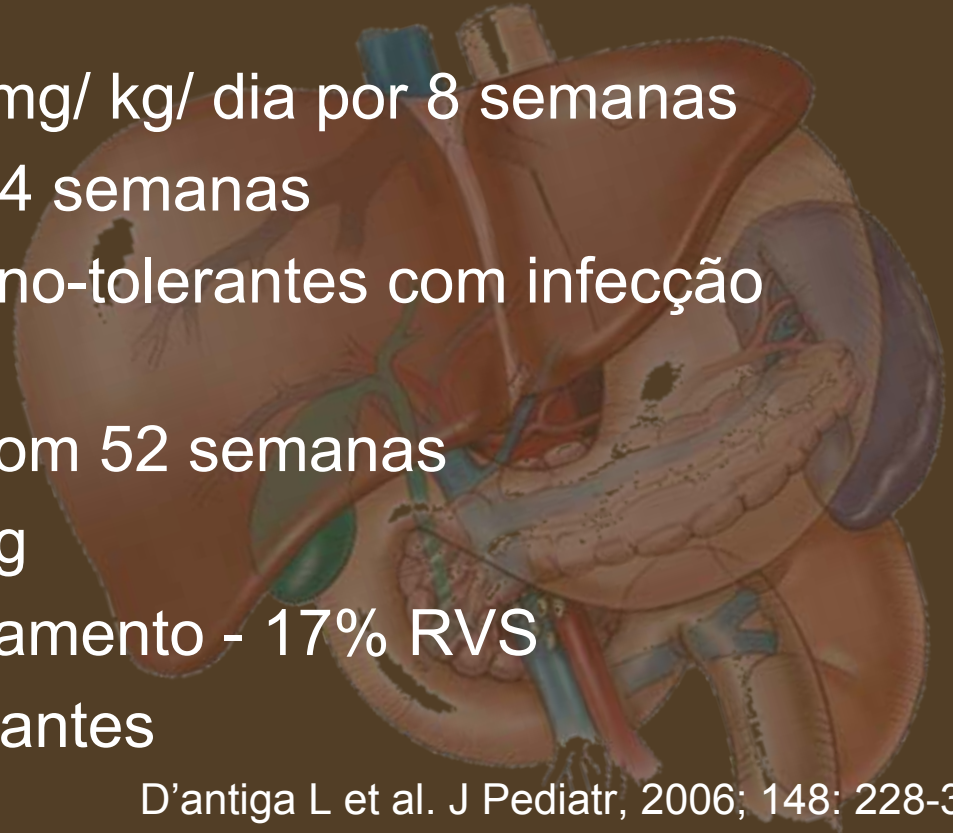
Tratamento de crianças imuno-tolerantes com infecção perinatal pelo VHB

78% - carga viral negativa com 52 semanas

22% - soroconversão HBeAg

36 meses após o fim do tratamento - 17% RVS

Não foram identificados mutantes



Tratamento em crianças com HVB crônica

Adefovir

Análogo da purina

Inibe a replicação viral

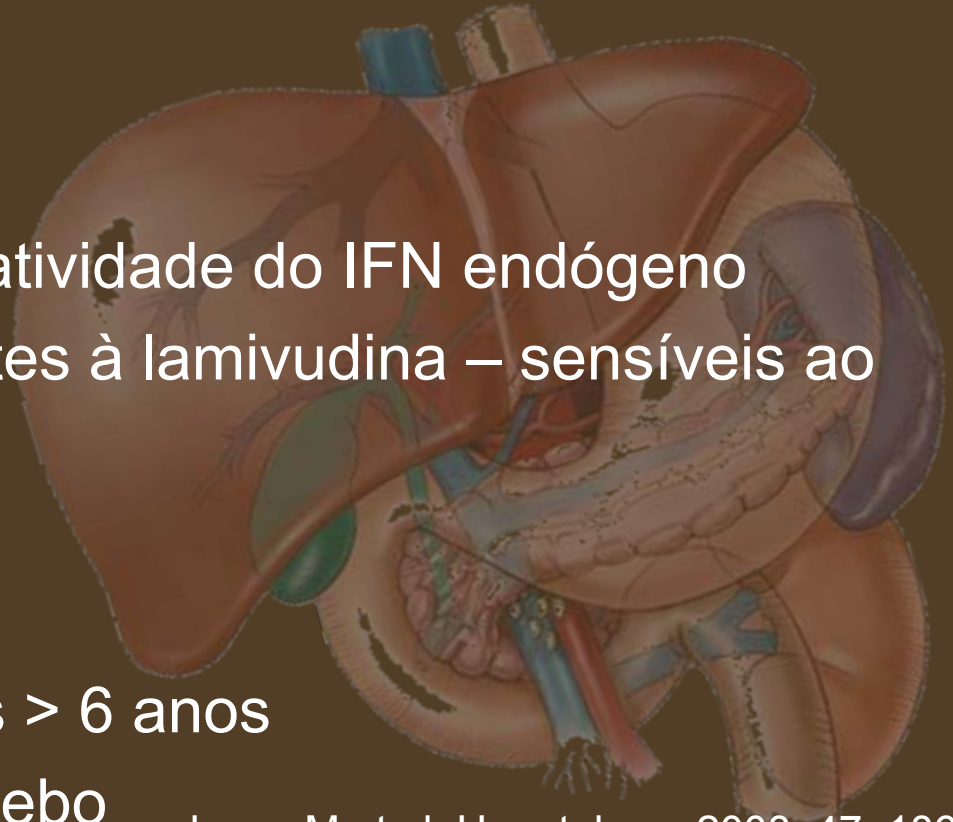
Pode ↑ as células NK e atividade do IFN endógeno

Estirpes do VHB resistentes à lamivudina – sensíveis ao Adefovir

Estudo randomizado

Eficaz em 22% das crianças > 6 anos

Crianças mais jovens = placebo



Drogas antivirais emergentes

Telbivudina

L-análogo de nucleosídeos

Mais eficaz que Lamivudina

Elevada taxa de resistência viral

Não é recomendado como monoterapia

Não há estudos em crianças

FDA aprovou para > 16 anos

Lai CL et al. Gastroenterology, 2005; 129: 528-36



Drogas antivirais emergentes

Tenofovir disoproxil fumarato

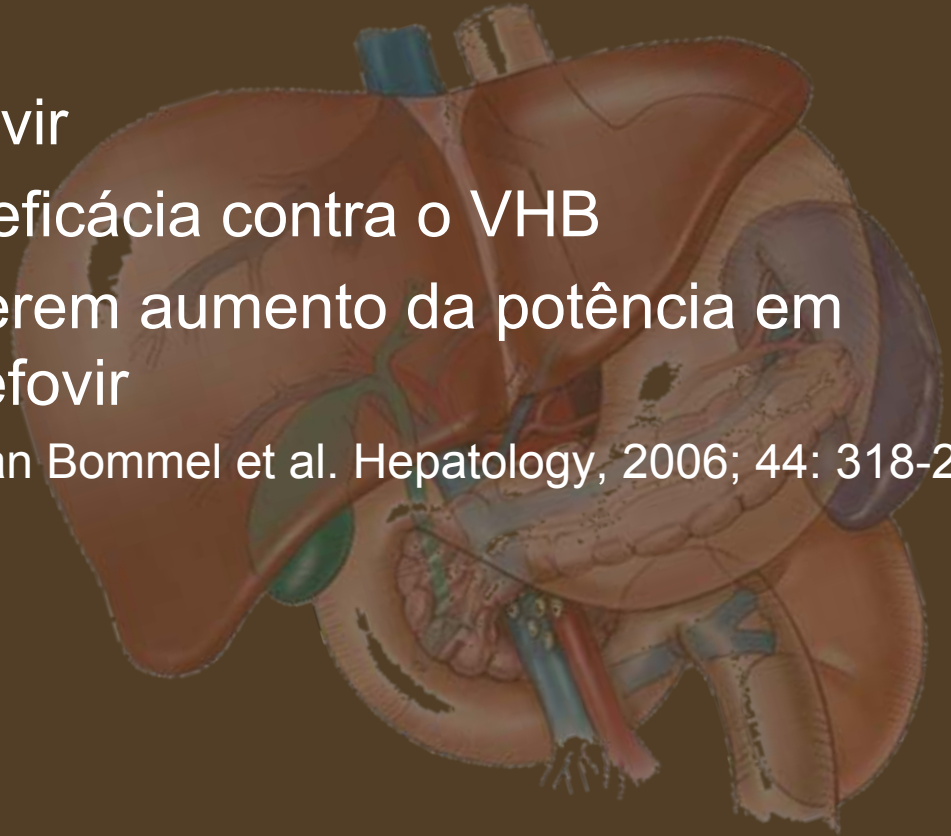
Análogo nucleosídeo

Semelhante ao adefovir

Estudos in vitro com eficácia contra o VHB

Estudos clínicos sugerem aumento da potência em relação ao adefovir

Van Bommel et al. Hepatology, 2006; 44: 318-25



Drogas antivirais emergentes

Entecavir

Análogo carboxílico

Inibe a replicação viral do VHB em 3 etapas:

Condicionamento da DNA VHB polimerase

Transcrição reversa

Síntese do DNA VHB

Mais potente que a Lamivudina

Menos eficaz em adultos com resistência à Lamivudina

Resistência viral é rara

Estudos em criança em curso

