

# TRATAMENTO COM INIBIDORES DO TNF-ALFA EM DOENTES COM INFECÇÃO PRÉVIA POR VÍRUS DA HEPATITE B – ESTARÃO ESTES DOENTES EM RISCO DE REACTIVAR A DOENÇA?

Tiago Torres<sup>1</sup>, Filipe Nery<sup>2</sup>, Manuela Selores<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Assistente de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Assistente de Medicina Interna/Consultant, Internal Medicine, Hepatology, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Chefe de Serviço e Directora/Consultant Chief and Head, Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal; Professora de Dermatologia/Professor of Dermatology - Medicina ICBAS-UP

**RESUMO** – Estima-se que cerca de 2 mil milhões de pessoas estejam infectados pelo vírus da hepatite B (VHB) e que mais de 350 milhões sejam portadores crónicos. Os doentes que apresentam anticorpos para o antigénio core (Ac anti-HBc) com negatividade para antigénio de superfície (AgHBs), não têm hepatite crónica, mas contactaram com o vírus no passado. Este estado serológico corresponde, na maioria das vezes, a uma eliminação vírica completa. Contudo, um subgrupo de doentes poderá apresentar ADN-VHB hepático detectável, definindo um estado de portador oculto.

A reactivação do VHB é uma complicação descrita desde há vários anos em doentes submetidos a transplantes de medula óssea e quimioterapia para tratamento de neoplasias. Esta reactivação ocorre principalmente em doentes com hepatite B crónica (AgHBs+), mas foi igualmente descrita em doentes previamente infectados pelo VHB, que aparentemente teriam eliminado o vírus. Este risco de reactivação da replicação do VHB em doentes com hepatite B crónica (AgHBs+) submetidos a terapêutica anti-TNF- $\alpha$  está igualmente bem estabelecido, contudo, a informação relativamente ao uso destes fármacos em doentes Ac anti-HBc+/AgHBs- é muito mais escassa. Recentemente, identificou-se uma taxa de reactivação do VHB em doentes Ac anti-HBc+/AgHBs- tratados com agentes anti-TNF- $\alpha$  de 5%, demonstrando que, apesar de baixo, este risco é real.

Desde o final de 2010 que todos os doentes do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA) que iniciam terapêutica biológica para o tratamento de psoríase/artrite psoriática e que apresentam positividade para o Ac anti-HBc são também observados em consulta de Medicina Interna/Hepatologia do CHP-HSA no sentido de estabelecer a existência de doença hepática crónica, e de verificar se existe indicação para o início de terapêutica profilática anti-viral.

Com este artigo, os autores pretendem alertar para a necessidade de rastreio obrigatório do VHB em todos os doentes que vão iniciar terapêutica biológica com inibidores TNF- $\alpha$ , situação relativamente consensual na comunidade científica, mas especialmente para a necessidade de vigilância e monitorização apertada dos doentes com potencial infecção oculta pelo VHB, pelo risco possível de reactivação do mesmo.

**PALAVRAS-CHAVE** – Hepatite B; Inibidores do TNF- $\alpha$ ; Ac anti-HBc; AgHBs.

## ANTI-TNF-ALFA AGENTS TREATMENT AMONG PATIENTS PREVIOUSLY INFECTED WITH HEPATITIS B VIRUS – ARE THESE PATIENTS IN RISK?

**ABSTRACT** – It is estimated that 2 billion people worldwide have been infected with the hepatitis B virus (HBV) and over 350 million are chronic carriers. Patients who present antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc) with concurrent HBsAg negativity do not have chronic hepatitis, but only experienced HBV infection and were able to clear it.

## Artigo de Revisão

Nevertheless, some of these patients may be occult carriers, in whom intrahepatic HBV replication can be detected. HBV reactivation is a commonly reported complication in patients undergoing chemotherapy for malignancies and in patients after bone marrow transplantation. Reactivation largely occurs in patients with chronic hepatitis B who are positive for HBsAg, but it can also affect previously infected patients who have apparently cleared the virus.

The HBV reactivation risk in patients with chronic hepatitis B (HBsAg +) undergoing anti-TNF- $\alpha$  therapy is also well established, however, information regarding the use of these drugs in patients Ac anti-HBc + / HBsAg- is more scarce. Recently, it has been reported a 5% HBV reactivation rate in patients Ac anti-HBc + / HBsAg- treated with anti-TNF- $\alpha$  agents, showing that this risk is real.

Since 2010, all patients of the Department of Dermatology at the Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA) that initiate biological treatment for psoriasis / psoriatic arthritis and are positive for anti-HBc are also consulted in the Hepatology Clinic in order to establish the existence of chronic liver disease, and if there is an indication for early anti-viral prophylactic therapy.

The authors aim to highlight the need for mandatory screening of HBV in all patients who will initiate biological therapy with TNF- $\alpha$  inhibitors, relatively consensual in the scientific community, but especially the need for vigilance and close monitoring of patients with potential occult HBV infection due to the possible risk of HBV reactivation.

**KEY-WORDS** – Hepatitis B; Hepatitis B Surface Antigens; Tumor Necrosis Factor-alpha; Hepatitis B Core Antigens.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
*No conflicts of interest.*

*Por decisão do autor, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.*

### Correspondência:

Dr. Tiago Torres  
Serviço de Dermatologia  
Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António  
Rua D. Manuel II, S/N, edifício da Consultas Externa, Ex CICAP  
4099-001 Porto, Portugal  
E-mail: Tiagotorres2002@hotmail.com

Estima-se que cerca de 2 mil milhões de pessoas em todo o mundo tenham evidência serológica de infecção passada ou recente pelo vírus da hepatite B (VHB) e que mais de 350 milhões sejam portadores crónicos. O espectro de doença hepática provocada pelo VHB é vasto, variando de estados de baixa replicação viral com actividade e fibrose hepática mínimas até às complicações inerentes à doença hepática crónica, nomeadamente o carcinoma hepatocelular<sup>1</sup>.

É a positividade para o AgHBs por um período de pelo menos seis meses que confere o estado de portador crónico para o VHB, podendo-se apresentar com AgHBe positivo (normalmente relacionada com uma fase mais precoce da infecção crónica pelo VHB, estirpe selvagem) ou AgHBe negativo (fase tardia de infecção crónica pelo VHB e existência de estirpes mutantes do VHB)<sup>2</sup>.

Os doentes que apresentam anticorpos para o antigénio core (Ac anti-HBc) com negatividade para AgHBs, não têm hepatite crónica, mas contactaram com o vírus no passado. Este estado serológico corresponde, na maioria das vezes, a uma eliminação vírica completa. Contudo, um subgrupo de doentes poderá apresentar, apesar da negatividade sérica para AgHBs, ADN-VHB hepático detectável, com ADN-VHB sérico em valor muito baixo ou mesmo indetectável (<200UI/mL), definindo um estado de portador oculto, o que foi demonstrado por técnicas de PCR altamente sensíveis para detecção do ADN do VHB<sup>3,4</sup>.

Assim, a imunossupressão induzida nos doentes com infecção oculta pelo VHB pode conduzir à sua reactivação, resultando numa positividade do AgHBs, estado geralmente denominado de seroconversão reversa<sup>5,6</sup>.

## Artigo de Revisão

A prevalência de infecção oculta em doentes positivos para Ac anti-HBc foi estimada em 11-80%, dependendo do grau de fibrose hepática da população estudada<sup>7</sup>.

A reactivação do VHB é uma complicação descrita desde há vários anos em doentes submetidos a transplantes de medula óssea e tratamentos de quimioterapia para neoplasias de órgãos sólidos ou hematológicas. As consequências clínicas da reactivação do VHB variam desde a elevação assintomática das enzimas hepáticas a uma hepatite grave e morte por falência hepática fulminante.

Esta reactivação ocorre principalmente em doentes com hepatite B crónica, isto é, positivos para AgHBs, mas foi igualmente descrita em doentes previamente infectados pelo VHB, que aparentemente teriam eliminado o vírus, identificados serologicamente, como anteriormente descrito, pela presença de Ac anti-HBc e ausência de AgHBs.

Lok *et al*, demonstrou, num estudo prospectivo com 51 doentes com história prévia de exposição a VHB (Ac anti-HBc+ e AgHBs+/-) que iniciaram quimioterapia para tratamento de linfoma, que os doentes Ac anti-HBc+/AgHBs-, apesar de em muito menor frequência comparativamente com os doentes AgHBs+, estão em risco de reactivação do VHB. Observou-se reactivação do VHB em 4% (nenhum caso fatal), comparativamente com 48% de reactivação e 8% de taxa de mortalidade nos doentes AgHBs+<sup>8</sup>. Além disso, foram descritos recentemente vários casos de reactivação fatais de hepatite B em doentes com Ac anti-HBc+/AgHBs- submetidos a quimioterapia com rituximab<sup>9,10</sup>.

### **E os doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$ ? Estarão estes doentes igualmente em risco?**

Algumas citocinas pró-inflamatórias e em particular o TNF- $\alpha$  parecem ter um papel importante na eliminação do VHB e na supressão da replicação vírica<sup>11,12</sup>. De facto, o risco de reactivação da replicação do VHB ou o agravamento da hepatite em doentes com hepatite B crónica (AgHBs+) com a utilização de inibidores do TNF- $\alpha$ , usados especialmente no tratamento da doença inflamatória intestinal, artropatias inflamatórias crónicas e psoríase está bem estabelecido<sup>13</sup>, o que torna a infecção por este vírus uma contra-indicação relativa para o uso destes fármacos. É por esta razão que se recomenda nestes doentes o uso de profilaxia anti-viral, e de uma monitorização apertada dos níveis de transaminases e da carga viral durante o tratamento<sup>14</sup>.

A informação relativamente ao uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  em doentes Ac anti-HBc+/AgHBs- é muito mais

escassa. Estão descritos 9 casos de reactivação de VHB em doentes Ac anti-HBc+/AgHBs- durante terapêutica com fármacos anti-TNF- $\alpha$ , pelo que é um risco a considerar<sup>13,15-17</sup>, tendo ocorrido em doentes tratados tanto com os anti-corpos monoclonais (infiximab e adalimumab), como com o receptor solúvel etanercept. Numa metanálise recente, identificou-se uma taxa de reactivação do VHB em doentes Ac anti-HBc+/AgHBs- tratados com agentes anti-TNF- $\alpha$  de 5% (9 casos em 168 doentes) comparativamente com uma taxa de reactivação de 39% (35 caos em 89 doentes) em portadores do AgHBs<sup>13</sup>.

Recentemente, Camporali *et al*, avaliou de forma prospectiva, durante 3 anos, 67 doentes Ac anti-HBc+/AtgHBs- que iniciaram terapêutica anti-TNF- $\alpha$  (infiximab - 25; etanercept - 23; adalimumab - 19), na ausência de co-administração de lamivudina, não tendo sido observado nenhum caso de reactivação de Hepatite B<sup>18</sup>.

Também num estudo retrospectivo por Kim *et al*, não foi observado nenhum caso de reactivação de Hepatite B em 88 doentes Ac anti-HBc+/AgHBs-, que realizaram tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ . Contudo, nestes doentes, e contrariamente aos doentes sem história prévia de infecção por VHB (Ac anti-HBc-) a frequência de elevação clinicamente significativa (2x o valor normal) e persistente (duas avaliações consecutivas) dos valores de transaminases foi significativamente mais elevada, mesmo depois de ajustado aos vários factores confundidores, tendo os autores concluído que os doentes com potencial infecção oculta por VHB deverão ser monitorizados de forma mais apertada<sup>19</sup>.

No único estudo publicado em doentes com psoríase, Cassano *et al* avaliou retrospectivamente 62 doentes com possível infecção oculta por VHB (Ac anti-HBc+/AgHBs-) tratados com inibidores do TNF- $\alpha$  (etanercept - 44; infiximab - 8; adalimumab - 10) tendo concluído que o uso destes imunomoduladores nestes doentes parece ser seguro, uma vez que não foi observado nenhum caso de reactivação do VHB. Contudo, num doente tratado com etanercept observou-se o reaparecimento de AgHBs embora sem ADN-VHB detectável e sem alteração do seu estado clínico<sup>20</sup>.

Num estudo semelhante em 21 doentes conduzido por Charpin *et al*, não foi descrito nenhum caso de reactivação de VHB, contudo foi observada uma diminuição de cerca de 30% nos níveis de Ac anti-HBs em 6 doentes<sup>21</sup>. De facto, este parece ser um dado importante, uma vez que há estudos que demonstraram uma diminuição significativa dos níveis de Ac anti-HBs em doentes tratados com agentes anti-TNF- $\alpha$ <sup>21,22</sup>. Os Ac anti-HBs são considerados essenciais na prevenção da

# Artigo de Revisão

infecção por VHB e foi demonstrado que são capazes de impedir a reactivação do VHB em doentes transplantados hepáticos de dadores que sejam core do VHB positivo<sup>23</sup>. Por esta razão, certos autores são de opinião que os doentes Ac anti-HBc+/AgHBs- que iniciam tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ , especialmente os com títulos baixos de atcHBs deverão ser vigiados de uma forma mais apertada<sup>21,22</sup>.

Desde o final de 2010 que todos os doentes do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA) que iniciam terapêutica biológica para o tratamento de psoríase/artrite psoriática e que apresentam positividade para o Ac anti-HBc são também observados em consulta de Medicina Interna/Hepatologia do CHP-HSA no sentido de estabelecer da existência de doença hepática crónica, e de verificar se existe indicação para o início de terapêutica profilática com análogo nucleos(t)ídeo.

Assim, e de acordo com as actuais recomendações, todos os doentes com AgHBs+ e aqueles com Ac anti-HBc+/Ag HBs- mas com carga viral detectável deverão iniciar terapêutica antiviral pelo menos duas semanas antes do início da terapêutica biológica. Os doentes com Ac anti-HBc+/ Ag HBs- com carga viral negativa (dispomos de métodos que permitem detectar cargas virais com um limiar de quantificação de 20UI/mL) entram num plano de vigilância regular, o qual não está bem definido pelas actuais recomendações, mas que nos parece ser razoável e sem um aumento de custos significativo, com o doseamento de transaminases numa base trimestral e do DNA do VHB semestralmente. Caso haja elevação do título das transaminases, uma carga viral do VHB deve ser de imediato realizada. Os doentes que não tenham tido contacto com o VHB no passado e que não estejam vacinados, deverão sê-lo<sup>2,24,25</sup>.

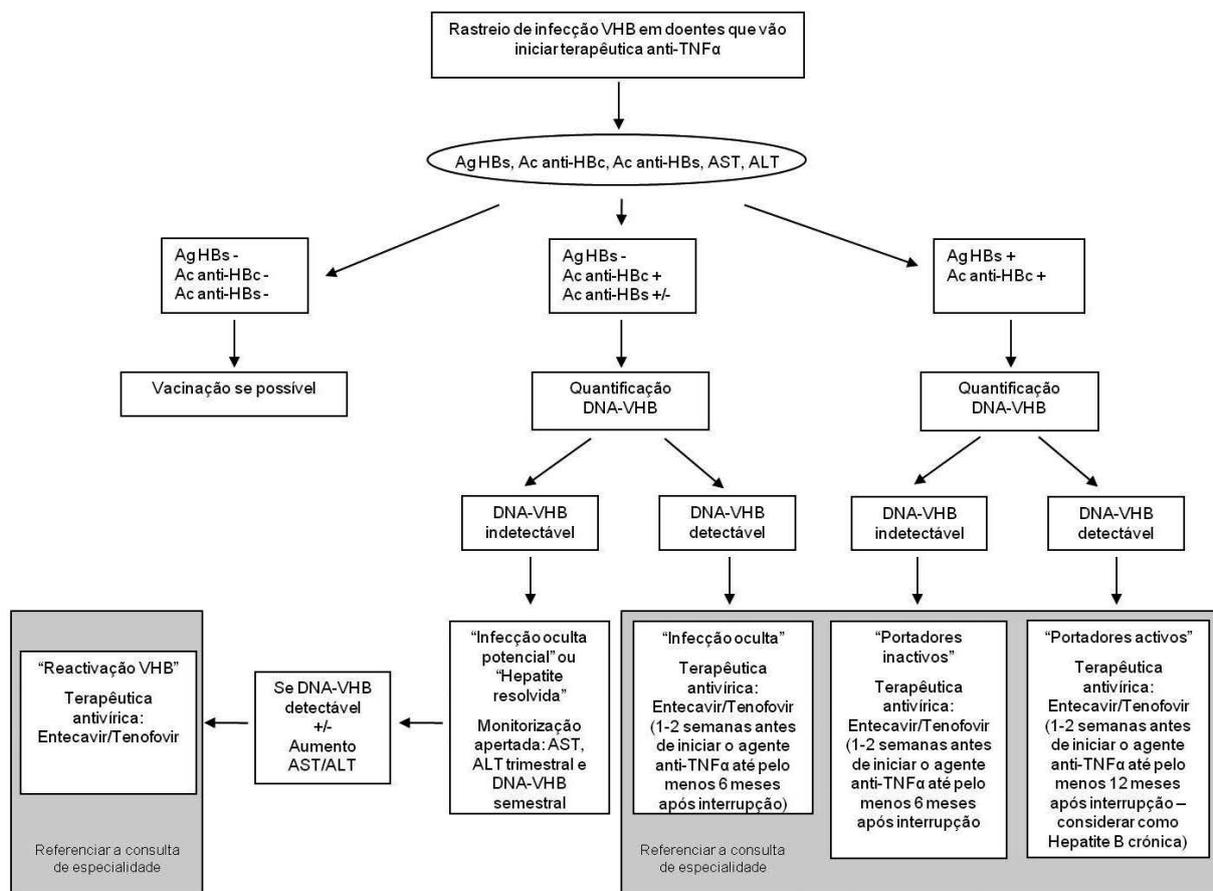


Fig. 1 - Algoritmo proposto para a abordagem da infecção por VHB em doentes que vão iniciar terapêutica anti-TNF $\alpha$  (adaptado de Mastroianni et al.).

## Artigo de Revisão

No caso de ser necessário iniciar terapêutica antiviral, e pese o facto da lamivudina poder ser uma escolha em doentes Ac anti-HBs+/Ag HBs-, trata-se de um fármaco com uma baixa barreira genética, que actualmente já não é opção de primeira linha no tratamento de hepatite crónica a VHB<sup>2</sup>. Uma metanálise recente mostrou uma redução da morbimortalidade induzida pela reactivação do VHB em doentes submetidos a imunossupressão e aos quais tinha sido usada a lamivudina como anti-viral profilático. Contudo o uso de lamivudina apresentou algumas fragilidades, prevenindo a reactivação de um caso em cada 1000 doentes com linfoma tratados com quimioterapia (onde o rituximab existe na maior parte dos esquemas) mesmo sob profilaxia. Desta forma mantém-se em aberto qual o melhor anti-viral a usar como profilaxia<sup>26</sup>. Parece-nos que a introdução do entecavir 0,5mg/dia ou tenofovir na dose de 300mg/dia (ambos com alta barreira genética) serão as melhores opções quando um esquema de profilaxia de reactivação do VHB é iniciado e, sobretudo, quando o tempo previsto de imunossupressão é prolongado. Após cessar a terapêutica imunossupressora dever-se-á manter o mesmo anti-viral por um período nunca inferior a seis e preferencialmente até aos 12 meses.

Na Fig. 1 apresenta-se um algoritmo de abordagem da infecção por VHB em doentes que vão iniciar terapêutica anti-TNF $\alpha$ .

Concluindo, os dados actuais parecem demonstrar segurança na utilização de inibidores do TNF- $\alpha$  em doentes Ac anti-HBc+/AgHBs-, embora sejam necessários mais estudos com um maior número de doentes e com um *follow-up* mais alargado. Contudo, os autores pretendem alertar para o rastreio obrigatório do VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs) em todos os doentes que vão iniciar terapêutica biológica com inibidores do TNF- $\alpha$ , bem como para a necessidade de vigilância e monitorização apertada dos doentes com potencial infecção oculta pelo VHB, pelo risco possível de reactivação do mesmo, no sentido de reconhecer atempadamente este fenómeno, evitando a morbi/mortalidade elevada que lhe está inerente, sobretudo a associada à hepatite fulminante e recurso a transplante hepático.

### BIBLIOGRAFIA

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol.* 2005;34:S1-3.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(2):227-42.
3. Raimondo G, Pollicino T, Cacciolla I, Squadrito G. Occult hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2007;46:160-70.
4. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver.* 1990;10:6-10.
5. Mastroianni CM, Lichtner M, Cifton R, Del Borgo C, Rago A, Martini H, et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol.* 2011;17(34):3881-7
6. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology.* 2006;43:209-20.
7. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat.* 2002;9:243-57.
8. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991;100:182-8.
9. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb SR, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:1085-9.
10. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Konishi I, Matsuura K, Tokumoto Y, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Int Med.* 2006;45:721-4.
11. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, Kim CY, Park MH, Kim LH, et al. Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2541-6.
12. Biermer M, Puro R, Schneider RJ. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition of hepatitis B virus replication involves disruption of capsid integrity through activation of NF- $\kappa$ B. *J Virol.* 2003;77:4033-42.
13. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy: Analysis of 257 Cases. *Medicine.* 2011;90(6):359-71.
14. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1217-28.

## Artigo de Revisão

15. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:508-9.
16. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, Casis B, Sanchez F, Rodriguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008;28:718-20.
17. Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Suginoshita Y, Inokuma T. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int.* 2010;30(8):1241-2.
18. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):749-54.
19. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2010;37(2):346-50.
20. Cassano N, Mastrandrea V, Principi M, Loconsole F, De Tullio N, Di Leo A, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(2):285-9.
21. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattéi JP, Alcaraz P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R179.
22. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):556-64.
23. Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, Simoneau D, Roche B, Emile JF, et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevents viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBC positive donors. *Gut.* 2002;50(1):95-9.
24. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: Diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(5):864-71.
25. Nunes J, Marinho RT, Fonseca JE, Pereira da Silva JA, Velosa J. Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. Orientations for clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2011; 36(2):110-8.
26. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica.* 2009; 94(7):998-1005.