

## Hepatite B Crônica: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Hepatologia  
Sociedade Brasileira de Infectologia  
Sociedade Brasileira de Clínica Médica*

---

**Elaboração Final:** 30 de junho de 2009

**Participantes:** Strauss E, Sette Jr H, Nobre MRC, Barros MFA,  
Pessoa MG, Lopes E, Oliveira CPMS, de Mendonça  
JS, Oliveira MB, Galizzi Filho J, Lopes AC

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Pesquisa nas bases de dados do PubMed, EMBASE, LILACS e Cochrane. Utilizados descritores relativos ao paciente quanto à condição de portador de hepatite B crônica, soroconversão, replicação viral, genótipo, lesão histológica hepática, contraindicações ao tratamento, resistência aos antivirais e prognóstico. Também foram utilizados descritores relativos à intervenção quanto ao uso dos antivirais orais, análogos nucleosídeos, análogos nucleotídeos, duração do tratamento e efeito adverso medicamentoso.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVOS:**

Oferecer orientação, adaptada à realidade brasileira, destacando a melhor evidência disponível relacionada ao tratamento da hepatite crônica pelo vírus B. Os objetivos específicos do tratamento são: reduzir a progressão da doença hepática, prevenir as complicações da cirrose e reduzir o risco de carcinoma hepatocelular.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

## INTRODUÇÃO

A infecção (hepatite) pelo vírus B atinge cerca de dois bilhões de pessoas em todo o mundo pelo reconhecimento de marcadores sorológicos, correspondendo a cerca de 350 milhões de portadores, dois terços delas em países orientais. Tanto na América Latina como na Europa existem focos regionais com altas prevalências. No Brasil, isto ocorre especificamente na região amazônica, mas também em áreas do Espírito Santo e no sudoeste de Santa Catarina. Diferentemente da hepatite C, esta infecção viral pode ser prevenida com vacina eficiente e a vacinação dos recém-nascidos já é rotina em nosso país. Apesar disso, a demora em se fazer o diagnóstico, associada à falta de informações corretas sobre a melhor conduta a ser tomada nas diferentes fases da doença, possibilita a continuidade de sua disseminação, particularmente entre jovens e adultos susceptíveis. Além da aquisição por via (contaminação) sanguínea, a atividade sexual sem preservativo vem se caracterizando como uma forma frequente de disseminação da doença, sendo necessárias campanhas de informação e vacinação em massa. O impacto da hepatite B vem diminuindo com medidas profiláticas e uso da vacina, mas formas crônicas continuam sendo diagnosticadas, com evolução para cirrose e necessidade de transplante do fígado. Além da insuficiência hepática, o surgimento do carcinoma hepatocelular é outra evolução possível, exigindo vigilância constante e cuidados imediatos<sup>1</sup>(D).

Para o tratamento da hepatite crônica pelo vírus da hepatite B duas classes de agentes terapêuticos estão aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drug Administration* (FDA) e Comunidade Européia: o interferon convencional<sup>2</sup>(B), os interferons peguiliados  $\alpha 2a^{3,4}$ (A),  $\alpha 2b^5$ (A) e os análogos nucleosídeos/nucleotídeos lamivudina<sup>6</sup>(A), adefovir<sup>7</sup>(A), entecavir<sup>8</sup>(A), tenofovir<sup>9</sup>(A) e telbivudina<sup>10</sup>(A). A indicação de tratamento é realizada de acordo com as duas formas de evolução da hepatite crônica, a hepatite crônica HBeAg positivo e hepatite crônica HBeAg negativo.

A estratégia atual de tratamento, baseada no entendimento da interação vírus-hospedeiro, é de supressão máxima da replicação viral, ou estimulação da resposta de células T, visando

ao controle imune da replicação viral e remissão da lesão histológica do fígado<sup>1</sup>(D).

Para fins de tratamento, a replicação viral é caracterizada por títulos de HBV-DNA iguais ou maiores que 20.000 UI/ml ( $10^5$  cópias/ml) nos pacientes HBeAg positivos<sup>11</sup>(C), e iguais ou maiores que 2.000 UI/ml ( $10^4$  cópias/ml) nos HBeAg negativos, mutantes pré-core<sup>12</sup>(C). Esses valores de HBV-DNA foram escolhidos arbitrariamente, sem estar claramente determinado a partir de qual nível de replicação viral aumenta o risco de progressão da doença<sup>13</sup>(B).

O incremento dos níveis do HBV-DNA está associado a maior incidência cumulativa de cirrose<sup>14</sup>(B), variando de 4,5% a 36,2%, e carcinoma hepatocelular, variando de 1,3% para 14,9% para pacientes com menos que 300 cópias/ml e com mais que  $10^6$  cópias/ml, respectivamente<sup>13</sup>(B).

Dois são os objetivos principais do tratamento: a erradicação da infecção, com consequente diminuição da disseminação da doença; e a redução na taxa de progressão da doença, bem como de suas complicações, como a cirrose descompensada e o carcinoma hepatocelular. Como a erradicação da infecção raramente é atingida com as drogas atualmente disponíveis no mercado, outros benefícios podem ser alcançados com o tratamento, como:

- Resposta bioquímica com normalização das aminotransferases;
- Supressão sustentada da replicação viral (HBV-DNA indetectável);

- Soroconversão do HBeAg em anti-HBe, nos casos HBeAg positivos;
- Resposta histológica com redução da atividade inflamatória e da fibrose.

## TRATAMENTO DO PACIENTE HBeAg POSITIVO

As recomendações<sup>15</sup>(D) baseiam-se sobretudo nos níveis de carga viral e da alanina aminotransferase (ALT).

- Se a ALT for normal e o nível de HBV-DNA < 20.000 UI/ml (100.000 cópias/ml), o paciente não deve ser tratado, mas deve ser monitorado a cada 6 ou 12 meses.
- Se a ALT for normal e o nível de HBV-DNA  $\geq$  20.000 UI/ml, o paciente deve ser submetido à biópsia hepática, indicando-se tratamento se apresentar hepatite crônica em atividade.
- Se a ALT for elevada e o nível de HBV-DNA  $\geq$  20.000 UI/ml, o paciente deve ser tratado, sem a necessidade de biópsia hepática.

O uso de interferons está indicado particularmente nos pacientes jovens (< 35 anos) com ALT = ou > 3x o valor máximo normal e HBV-DNA igual ou menor a  $10^7$  cópias/ml (2.000.000UI/ml).

Nos casos de HBeAg positivo no pré-tratamento devem-se realizar as determinações de HBeAg e anti-HBe a cada 24 semanas, para monitorar resposta terapêutica.

## TRATAMENTO DO PACIENTE HBeAg NEGATIVO

As recomendações para o tratamento da hepatite crônica B nos pacientes HBeAg negativos baseiam-se também nos níveis de carga viral e de ALT<sup>15</sup>(D).

- Se a ALT for normal e o nível de HBV-DNA < 2.000 UI/ml (10.000 cópias/ml), o paciente não deve ser tratado, mas deve ser monitorado a cada 6 ou 12 meses. Coloca-se aqui o diagnóstico diferencial com o “portador inativo”, que manterá tal padrão evolutivamente.
- Se a ALT for normal e o nível de HBV-DNA ≥ 2.000 UI/ml, o paciente deve ser biopsiado e tratado se apresentar hepatite crônica em atividade.
- Se a ALT for elevada e o nível de HBV-DNA ≥ 2.000 UI/ml, o paciente deve ser tratado.

Embora faltem maiores estudos científicos confrontando entre si a eficácia dos agentes terapêuticos disponíveis, algumas diferenças em suas propriedades devem ser destacadas. A lamivudina, que provoca rápida inibição da replicação viral, produz resistência, que chega a 67% em quatro anos de tratamento<sup>16</sup>(B). Assim sendo, a lamivudina não é mais considerada medicação de primeira linha para tratamentos por longo prazo, pois dificulta a utilização posterior de outros análogos nucleosídeos<sup>17</sup>(D). O adefovir apresenta lenta inibição da replicação e baixa indução de resistência viral. O entecavir apresenta rápida inibição da replicação viral, com baixa indução de resistência, exceto nos pacientes lamivudina-resistentes. A telbivudina

com rápida e potente inibição da carga viral apresenta desenvolvimento de resistência, em porcentagens menores do que a lamivudina. Os interferons convencional ou peguilado, agindo também sobre o sistema imunológico, devem ser utilizados por tempo limitado, produzindo baixos índices de resposta sustentada.

Os diversos antivirais orais estão indicados no tratamento da hepatite B HBeAg negativo por tempo indefinido, podendo ser suspensos somente após soroconversão para anti-HBs. Quando do tratamento com antivirais orais, seu uso deve ser monitorado em termos de função hepática a cada 12 semanas, e quantificação do HBV-DNA a cada 12 ou 24 semanas. A biopsia hepática pode ter papel importante em excluir outras causas de doença hepática quando a ALT está elevada em casos HBeAg negativos, mas não é considerada obrigatória<sup>15</sup>(D).

Foi demonstrado recentemente em estudos randomizados de fase 3 que o uso do tenofovir, análogo nucleotídeo, é mais eficaz do que o adefovir no tratamento da hepatite B crônica<sup>18,19</sup>(A). A creatinina sérica deve ser monitorada a cada 12 semanas nos pacientes em uso de análogos nucleotídeos, como adefovir e tenofovir<sup>15</sup>(D).

O uso da lamivudina está indicado a curto prazo, por 3 a 6 meses, em condições especiais, como: a) pacientes em lista de transplante hepático; receptores de enxerto hepático provenientes de doador HBsAg positivo<sup>20</sup>(C), b) pacientes com hepatite B inativa ou após soroconversão, sempre que seja iniciado tratamento imunossupressor, particularmente em doenças oncológicas e c) hepatite B no último trimestre da gestação na presença de replicação viral ou quando a gestante tem hepatite B grave<sup>21</sup>(D).

## CONTRAINDICAÇÕES AO TRATAMENTO ANTIVIRAL COM IFN E EFEITOS COLATERAIS RELEVANTES

Na cirrose hepática descompensada, Child B ou C, não se recomenda o uso de terapia com interferon<sup>1</sup>(D), devido ao incremento da resposta imunológica, com descompensação hepática e maiores riscos de infecções bacterianas. Cardiopatia grave, psicose e depressão não tratadas, consumo atual de álcool ou drogas, e neoplasia recente são outras contraindicações ao uso do interferon<sup>4</sup>(A).

Os pacientes que desenvolvem depressão, descompensação cardíaca, disfunção tireoidiana grave ou diabetes de difícil controle deverão interromper o tratamento. Nos pacientes com plaquetopenia, sugere-se modificar o tratamento conforme os níveis de plaquetas: < 50.000/mm<sup>3</sup> reduzir 50% da dose de IFN e quando < 30.000/mm<sup>3</sup> interromper o tratamento. Em casos de neutropenia, sugere-se modificar o tratamento conforme os níveis de neutrófilos: < 750/mm<sup>3</sup> - reduzir 50% da dose; quando < 500/mm<sup>3</sup> - interromper o tratamento<sup>3</sup>(A).

## DURAÇÃO DO TRATAMENTO NA HEPATITE B

Não há estudos que definam com precisão o tempo ideal de tratamento da hepatite B crônica, especialmente com os antivirais orais, análogos nucleosídeos e nucleotídeos. Embora muitas das proposições careçam de melhor validação científica, sugere-se que a soroconversão HBeAg/anti-HBe e a indetectabilidade do HBV-DNA no soro por PCR sejam parâmetros importantes para definir a continuidade ou a suspensão do tratamento<sup>1</sup>(D). Devem ser consideradas quatro situações práticas distintas:

1. Pacientes HBeAg positivos: a monoterapia com interferon peguilado  $\alpha$ -2a, na dose de 180  $\mu$ g por semana, via subcutânea, comparada à monoterapia com lamivudina, na dose de 100  $\mu$ g/dia, por via oral, e a associação de lamivudina com interferon peguilado  $\alpha$ -2a, durante 48 semanas, mostra taxas de soroconversão AgHBe/anti-HBe, superiores às duas outras alternativas, 32%, 19% e 27%, respectivamente<sup>4</sup>(A), sugerindo ser o interferon alfa a droga mais eficaz.

A duração recomendada para o interferon a convencional, na dose de cinco milhões de unidades ao dia, ou 10 milhões, 3 vezes por semana, por via subcutânea é de 16 a 24 semanas<sup>2</sup>(B). Para o interferon peguilado  $\alpha$ -2a, na dose de 180  $\mu$ g por semana, e  $\alpha$ -2b, na dose de 1,5 mg/kg/semana, a duração é de 48 semanas<sup>4</sup>(A). Não havendo resposta terapêutica, recorre-se aos antivirais orais<sup>1</sup>(D).

Em relação ao tratamento com antivirais orais, sugere-se que após a soroconversão HBeAg/anti-HBe a terapêutica seja mantida até que o HBV-DNA se torne indetectável e a partir daí, por mais 6 a 12 meses<sup>1</sup>(D). Alguns estudos propõem que quanto maior a duração do tratamento, maior a taxa de soroconversão HBeAg/anti-HBe<sup>16</sup>(B) e maior a durabilidade da perda do HBeAg<sup>22</sup>(C). No entanto, maior será também o risco de resistência viral. Pacientes que tenham feito soroconversão, mas que continuam com HBV-DNA detectável no soro, devem ser tratados por mais 6 a 12 meses, como período de consolidação, e submetidos a nova averiguação da soroconversão. Caso ela persista, a suspensão da terapêutica deve ser considerada, acompanhando-se o paciente e retratando se houver recidiva<sup>15</sup>(D).

Pacientes que não façam a soroconversão HBeAg/anti-HBe devem continuar em tratamento, pois o prolongamento da terapêutica aumenta as chances de soroconversão<sup>16</sup>(B).

2. Pacientes HBeAg negativos: Para monoterapia com interferon convencional<sup>23</sup>(B) ou peguilado<sup>3</sup>(A), tempo de tratamento mais longo, como de 12 meses, parece superior a períodos curtos, de 4 a 6 meses, para a finalidade de induzir resposta sustentada após suspensão do medicamento. Especula-se ainda que o aumento da duração da terapia para 24 meses possibilita maior taxa de resposta sustentada<sup>24</sup>(C).

O tratamento com antivirais orais, tanto nucleosídeos como nucleotídeos, deve ser de longa duração, sem limite pré-definido de tempo, até que haja desaparecimento do HBsAg ou surja resistência viral, que orienta para a troca ou associação de medicações<sup>17</sup>(D).

3. Pacientes com resistência aos antivirais: A duração do tratamento, quando de resistência viral deve obedecer aos mesmos critérios adotados para pacientes sem tratamento prévio (*virgens*), quais sejam: a soroconversão HBeAg/anti-HBe e a negatificação do HBV-DNA sérico durante mais do que 6 meses para os pacientes HBeAg positivos e a negatificação do HBsAg para os HBeAg negativos<sup>1</sup>(D).

4. Pacientes com cirrose hepática: se compensados devem ser tratados com antivirais orais por tempo indeterminado<sup>15</sup>(D), desde que os níveis de HBV-DNA sejam iguais ou superiores a 2.000UI. Por outro lado, pacientes com cirrose descompensada devem ser tratados

independentemente dos níveis de carga viral. Sabe-se que, mesmo após a soroconversão HBeAg/anti-HBe, esses pacientes podem desenvolver carcinoma hepatocelular ou progressão da doença hepática. Sendo os antivirais orais bem tolerados, devem ser mantidos até que haja negatificação do HBV-DNA por PCR e negatificação do HBsAg. A função renal deve ser controlada e, se necessário, as doses reajustadas, conforme níveis de creatinina ou clareamento da mesma<sup>15</sup>(D). Pode ser tentada a suspensão do medicamento nos HBeAg positivos 6 a 12 meses após a soroconversão HBeAg/anti-HBe e/ou persistência de HBeAg negativo; nos HBeAg negativos, quando do início do tratamento, apenas se houver negatificação do HBsAg<sup>1</sup>(D). Se suspensa a droga, cuidadoso controle deve ser feito, em vista de possíveis recidivas e exacerbações da hepatite crônica.

## IMPORTÂNCIA DA QUANTIFICAÇÃO DO HBV-DNA NO TRATAMENTO DA HEPATITE B

A quantificação de HBV-DNA é útil para determinar se há replicação viral em portadores crônicos de HBsAg, para decidir na indicação de tratamento, bem como monitorizar sua resposta. Os ensaios de nova geração são capazes de detectar limites muito baixos de HBV-DNA, entre 250 e 1000 cópias/ml (50-200 UI/ml). O PCR em tempo real é capaz de detectar desde limites muito baixos, como 10 UI/ml, até muito altos, como 9 logaritmos de 10 (10<sup>9</sup> UI/ml). Deve-se levar em consideração que pacientes HBeAg negativos com baixa replicação viral, ou com níveis flutuantes de HBV-DNA, podem ser diagnosticados erroneamente como portadores inativos e, portanto, devem ser acompanhados com

medições consecutivas, pelo menos duas vezes ao ano, antes de serem classificados como verdadeiramente inativos.

Estudos de história natural têm apontado para níveis de replicação viral como fator prognóstico ou de descompensação da cirrose, ou ainda para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Dois desses estudos avaliando mais de três mil pacientes portadores de hepatite crônica B investigaram o papel da replicação do vírus da hepatite B como fator preditivo de progressão de doença. Nos dois, foi demonstrada uma relação direta entre a carga viral e a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular<sup>14</sup>(B). Conseqüentemente, a quantificação do HBV-DNA vem se tornando uma ferramenta importante no manejo dos pacientes com hepatite crônica B. O risco de carcinoma hepatocelular começa a crescer significativamente a partir de 10.000 cópias/ml (2.000UI), nível menor que o considerado como de importância clínica<sup>25</sup>(C).

A quantificação do HBV-DNA é a melhor forma de monitoramento do tratamento com antivirais. Evidências clínicas sugerem que supressão máxima e rápida da replicação viral durante o tratamento seja fator importante para soroconversão do HBeAg, como também na prevenção do desenvolvimento de resistência aos antivirais<sup>26</sup>(C). Um estudo demonstrou que a taxa de resistência à lamivudina foi significativamente menor nos pacientes com HBV-DNA inferior a  $10^3$  cópias/ml (13%) que naqueles que permaneceram com viremia maior que  $10^3$  cópias/ml (62%), no sexto mês de tratamento, chamado recentemente de resposta virológica inicial<sup>27</sup>(B). Seguimento prospectivo de pacientes HBeAg positivos evidenciou que o nível de HBV-DNA basal é fator preditivo de

resposta virológica no tratamento com interferon  $\alpha$ , quanto mais baixo, melhor a resposta, porém o mesmo não foi observado com análogos nucleosídeos<sup>28</sup>(B).

O aumento abrupto de HBV-DNA, superior a um logaritmo, em pacientes sob tratamento antiviral pode sugerir desenvolvimento de resistência à droga utilizada. Por outro lado, a suspensão do tratamento quando da primeira determinação de HBV-DNA indetectável pode levar ao reaparecimento de cepas selvagens, com eventual desenvolvimento de quadro clínico grave<sup>29</sup>(C).

A determinação do HBV-DNA qualitativo tem pouca utilização na prática clínica, a não ser na determinação na infecção oculta pelo vírus da hepatite B<sup>30</sup>(D).

## IMPORTÂNCIA DOS GENÓTIPOS NA HEPATITE B

Existem na hepatite pelo vírus B oito tipos de genótipos, de A a H, considerada a divergência entre grupos igual ou maior que 8% na sequência nucleotídica completa. No Brasil, os genótipos encontrados foram: A, B, C, D e F nas frequências de 49,5%, 2,9%, 13,6%, 24,3% e 9,7%, respectivamente<sup>31</sup>(C). Alguns estudos sugerem que o genótipo possa estar associado com a progressão da forma aguda para a forma crônica<sup>32</sup>(C).

Os diferentes genótipos do vírus da hepatite B têm sido relacionados com maior ou menor resposta da hepatite crônica ao tratamento com o uso de interferon convencional em diversos estudos internacionais. Estudos asiáticos observaram que pacientes com genótipo B apresentaram maiores índices de soroconversão do HBeAg comparados aos portadores do genótipo C<sup>33</sup>(C). Estudo alemão aponta alto



índice de soroconversão do HBeAg para o genótipo A em comparação ao genótipo D<sup>34</sup>(C).

Assim, a determinação do genótipo A-H, como tem sido verificado, vem a ser um importante fator preditivo de resposta, particularmente nos portadores de hepatite crônica HBeAg positivos e tratados com interferon<sup>35</sup>(D). Em resumo, a determinação dos genótipos na hepatite B não está ainda totalmente estabelecida. Salienta-se, entretanto, que o genótipo A parece responder melhor ao uso de interferons quando comparado aos outros genótipos<sup>33</sup>(C).

## INDICAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B

○ Quadro 1 resume a conduta recomendada frente às variáveis: quantificação do HBV-DNA

e ALT, incluindo a necessidade ou não de biópsia hepática<sup>1</sup>(D).

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

○ tratamento da hepatite B em situações especiais, como coinfeções com HIV, HCV e hepatite Delta; gestação, pacientes oncológicos, imunossuprimidos, renais crônicos, transplante hepático e hepatite aguda grave, será objeto de outra diretriz.

## CONFLITO DE INTERESSE

Strauss E: recebeu financiamento para viagens ao exterior para comparecer a congressos internacionais de Hepatologia nos últimos cinco anos das empresas Shering-Plough, Roche e Glaxo Smith Kline. Sette Jr H: recebeu

Quadro 1

### Indicação de biópsia hepática para o tratamento da hepatite B

AgHBe	HBV-DNA(UI/ml)	ALT	Recomendação
-	< 2000	normal	Observar (tratar se hepatopatia avançada conhecida)
-	> 2000	normal	Biópsia
-	> 2000	elevada	Tratar (obs: dispensar a biópsia, desde que excluídas outras causas de elevação da ALT)
+	<20.000	normal	Observar (tratar se hepatopatia avançada conhecida)
+	> 20.000	normal	Biópsia (particularmente se > 35 – 40 anos)
+	> 20.000	elevada	Tratar (obs: dispensar a biópsia, desde que excluídas outras causas de elevação da ALT)

1 UI/ml = 5,6 cópias/ml.

honorários por participação em estudos como investigador principal das empresas Bristol Myers-Squibb, Roche e Schering Plough; é consultor científico da Bristol Myers-Squibb desde 2007. Pessoa MG: recebeu honorários para pesquisa das empresas Roche, Bristol Myers-Squibb e Novartis; recebeu honorários como consultor e palestrante das empresas Roche, Bristol Myers-Squibb, Glaxo Smith-Kline e Novartis. Lopes EPA: recebeu honorários por participação em estudos como investigador principal das empresas Bristol-Myers Squibb, Roche e Schering-Plough;

recebeu reembolso por comparecimento a congressos das empresas Bristol-Myers Squibb, Roche e Schering-Plough. Oliveira MB: recebeu honorários para inscrição em cursos e congressos da especialidade das empresas Roche, Schering-Plough, Novartis, Bristol-Myers Squibb e Medley. Galizzi Filho J: recebeu honorários como palestrante na 1ª Conferência Nacional de AIDS e Hepatites Virais da empresa Bristol-Myers Squibb e em eventos das empresas Roche e Schering-Plough. de Mendonça JS: recebeu honorários como consultor das empresas Bristol-Myers Squibb e Glaxo Smith Kline.

## REFERÊNCIAS

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
2. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
3. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.
4. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
5. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
6. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
7. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-7.
8. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
9. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.
10. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
11. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;80:63-71.
12. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-15.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL,

- Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
14. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
15. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
16. 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-82.
17. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S2-S19.
18. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology* 2007;46:S290A-1A.
19. Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Flisiak R, Manns MP, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103. *Hepatology* 2007;46:861A.
20. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-7.
21. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis* 2007;27(Suppl 1):18-24.
22. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003;39:614-9.
23. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-13.
24. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-63.
25. Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B

- virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999;29:1863-9.
26. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-91.
  27. Gallego A, Sheldon J, Garcia-Samaniego J, Margall N, Romero M, Hornillos P, et al. Evaluation of initial virological response to adefovir and development of adefovir-resistant mutations in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2008;15:392-8.
  28. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.
  29. Zoulim F, Poynard T, Degos F, Slama A, El Hasnaoui A, Blin P, et al. A prospective study of the evolution of lamivudine resistance mutations in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Viral Hepat* 2006;13:278-88.
  30. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:426-39.
  31. Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, Bernardini AP, Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. *J Clin Microbiol* 2004;42: 2455-60.
  32. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg-(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36: 1425-30.
  33. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33: 998-1002.
  34. Erhardt A, Reineke U, Blondin D, Gerlich WH, Adams O, Heintges T, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:716-25.
  35. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004;40:790-2.