

# HEPATITES: EM BUSCA DA CURA

*Dez anos depois da chegada de remédios capazes  
de deter o tipo C da doença, uma medicação inédita  
acende, pela primeira vez, a esperança de  
vencer o vírus responsável pelo tipo B*

texto CHLOÉ PINHEIRO, DE BARCELONA\*  
design ESTÚDIO CORAL ilustração ANA COSSERMELLI

Nos anos 1960, o médico e geneticista americano Baruch S. Blumberg pesquisava o sangue de pessoas de diversas partes do mundo em busca de marcadores genéticos que explicassem por que alguns indivíduos eram mais suscetíveis a certas doenças, em especial o câncer. Até que ele encontrou uma partícula misteriosa. Blumberg buscava variações em proteínas humanas conhecidas, mas essa em especial não correspondia a nenhuma delas. Tratava-se, assim se imaginou em um primeiro momento, de um antígeno, ou seja, uma molécula capaz de provocar uma reação do sistema imune. Intrigado, o cientista se debruçou sobre aquele enigma. E descobriu que, na verdade, estava diante de um vírus, o da hepatite B. A proteína identificada naquelas circunstâncias, hoje conhecida pela sigla HBsAg (guarde esse nome!), está presente em toda a superfície do vírus, que tem uma atração pelo nosso fígado. Em 1976, Blumberg recebeu o Prêmio Nobel pelo seu trabalho, dando início a uma nova era no estudo de um problema de saúde pública: as hepatites virais.

A partir das revelações do médico americano, foi possível desvendar e classificar melhor os integrantes de um grupo de patógenos que, em comum, perseguem as células hepáticas. Alguns tipos causam infecções agudas, que logo se resolvem, mas o B e o C são perniciosos: invadem o fígado de forma silenciosa e ali permanecem por anos, até provocarem problemas graves como cirrose e câncer. Nos últimos 50 anos, a ciência desenvolveu testes, vacinas e remédios para eles. E um grande marco dessa história celebra dez anos agora: o desenvolvimento de antivirais capazes de curar a hepatite C, que chegaram em 2016 e viraram o jogo contra a doença. “No meu ambulatório, tinha paciente ‘saindo pelo ladrão’. Hoje, tenho no máximo três pacientes para ver por dia, e todos estão curados”, conta o infectologista Evaldo Stanislau, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, um dos responsáveis pela incorporação dessa classe de medicamentos na rede pública. “A hepatite C está controlada no Brasil e praticamente não vemos novas infecções. Eu brinco que sou vítima do meu próprio sucesso.”

O avanço contra a hepatite C contrasta com os desafios na busca por um tratamento ideal contra a hepatite B. É verdade que, hoje, o número de novas infecções caiu bastante graças à vacinação. Aplicado ainda na maternidade, o

imunizante protege pela vida toda e chegou ao Programa Nacional de Imunizações no início dos anos 1990. Mas quem nasceu antes disso ou não se vacinou por algum motivo pode ter hepatite B e nem saber disso. E aí, quando ela é descoberta, pode começar uma novela. Ora, nem sempre o quadro exige tratamento, mas, quando ele é necessário, a terapia é para a vida inteira e não zera o risco de ter câncer de fígado ou cirrose. “Apesar de já não ser uma doença tão relevante do ponto de vista de saúde pública, o que nos preocupa hoje é a falta de opções terapêuticas”, aponta Stanislau, que acaba de lançar o livro *Escolha Ter Saúde* (WMF Martins Fontes).

#### Inovação histórica

Depois de décadas de estagnação, um novo medicamento colocou na mesa uma palavra que até então pouco era dita nos debates sobre o tratamento da hepatite B: cura. Ou, pelo menos, uma cura funcional, que elimina os sinais do vírus no sangue que persistem mesmo com os antivirais hoje disponíveis e livra os infectados do tratamento vitalício. Trata-se do bepirovirsen, injeção desenvolvida pelo laboratório GSK, que recentemente passou com louvor pela principal prova de fogo no meio farmacêutico: os estudos de fase 3, os últimos antes de o fármaco ser submetido às agências regulatórias para, caso aprovado, chegar ao mercado. Os resultados foram apresentados no Congresso da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL, na sigla em inglês), recém-sediado em Barcelona, na Espanha, e considerados um dos principais destaques do evento. “É uma excelente novidade. Nós estávamos havia anos sem muitas perspectivas, estacionados em medicamentos que são bons, mas têm suas limitações”, comenta o hepatologista Raymundo Paraná, professor da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Nos ensaios clínicos com o bepirovirsen, conduzidos com 1,8 mil pacientes, cerca de 20% atingiram a tal cura funcional, principal objetivo do tratamento e das pesquisas direcionadas à hepatite B. Hoje, até há quem a alcance, mas esse índice fica na casa de 1%. Para entender como tal feito foi possível, é preciso voltar à proteína misteriosa de Blumberg, a HBsAg. É ela que persiste no sangue mesmo com o tratamento disponível atualmente. A sua mera existência ajuda a explicar por que esse vírus sedento pelo fígado humano ainda segue fazendo tanto estrago por aí. ➤

#### EM NÚMEROS



**250 milhões**

**de pessoas**  
convivem com a  
hepatite B no planeta



**1 milhão**

**de mortes**  
ao ano  
no mundo



**1 milhão**

**de portadores**  
da versão crônica  
compõem a estimativa  
para o Brasil...



...mas só

**300 mil**

estão  
diagnosticados



**41 mil**

**pacientes**  
recebem tratamento,  
aproximadamente

**“Nosso grande problema hoje com a hepatite B não é falta de medicação, mas puxar os pacientes para o tratamento. A estratégia tem que mudar”**

**Raymundo Paraná**, hepatologista

Entre a identificação do vírus da hepatite C e o anúncio da sua cura se passaram menos de 30 anos. O que explica, então, o fato de conhecermos a hepatite B há mais de meio século e estarmos tão longe de uma cura real? “Ela é uma das doenças mais difíceis da hepatologia”, avalia Paraná. Isso porque o vírus se incorpora no DNA das células do fígado. E, uma vez que isso acontece, não há o que o tire de lá. “No núcleo celular, ele produz o que nós chamamos de DNA circular fechado, ou cccDNA, que perpetua a replicação viral para o resto da vida”, destrincha o hepatologista Mário Pessoa, vice-presidente da Sociedade Latino-Americana de Hepatologia. Nem todo mundo que contrai o vírus desenvolve a forma crônica da doença, vale dizer, mas ele pode ser reativado se houver uma oportunidade e o sistema imune der bofeira.

Junto com o próprio patógeno, o cccDNA ordena a produção do tal antígeno HBsAg. Pense nele como uma “casca vazia” do vírus, que é lançada aos montes na corrente sanguínea. “Isso atrapalha a imunidade, porque ela fica dividida entre atacar o vírus que está na célula e esse ‘falso’ agente que está circulando”, expõe o hepatologista Hugo Cheinquer, membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia e professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Além disso, ele é um indicador da maior integração do vírus ao DNA. E é essa bagunça em nosso material genético que leva, anos depois, ao desenvolvimento do câncer.

Não à toa, o vírus da hepatite B é o mais ligado aos tumores de fígado — a infecção crônica aumenta em mais de 100 vezes a propensão. E os tratamentos atuais, embora zerem a carga viral em circulação, não são capazes de eliminar o HBsAg. Para ter ideia, segundo estudos, o risco de câncer em quem toma antivirais permanece na casa dos 5% mesmo com a carga viral sob

controle. Com a “negativação” do HBsAg, a probabilidade cai para menos de 1%. É justamente esse o trunfo do bepirovirsén, o novo medicamento que é uma injeção subcutânea de aplicação semanal. Ao ser administrado junto com os antivirais atuais, ele foi capaz de anular o HBsAg e de manter essa supressão no longo prazo. Tanto que os voluntários que chegaram a esse patamar puderam deixar de tomar os medicamentos que, de outra forma, teriam que ser ingeridos pelo resto da vida. “Além disso, outros 30% dos pacientes ficaram com os níveis de HBsAg muito baixos, indicando que provavelmente atingirão a cura funcional sozinhos nos próximos cinco anos”, diz Melanie Paff, vice-presidente e líder de desenvolvimento de medicamentos para hepatite da GSK. “Nas últimas décadas, mais de 50 moléculas foram testadas com esse objetivo e nenhuma chegou à fase final.”

A fabricante já submeteu o medicamento à aprovação das agências regulatórias de Japão, Estados Unidos, China e Europa, e espera que ele chegue ao mercado no exterior entre o segundo semestre deste ano e os primeiros meses de 2027. No Brasil, uma possível incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS), que hoje fornece o tratamento para hepatite B, dependeria de uma análise de custo-efetividade e da resolução de dilemas envolvendo a dosagem do HBsAg. É aí que entram os senões da novidade. Hoje só se testa se essa molécula está presente na circulação ou não. Até existe um exame que a quantifica, mas a dosagem não é feita de rotina e nem está disponível na rede pública. E, até agora, o bepirovirsén só demonstrou funcionar em uma parcela específica de pacientes, aqueles com níveis de HBsAg entre maiores que 100 e menores que 3 000 UI/ml.

Paraná pensa que a dosagem deveria se tornar praxe após o diagnóstico. “Há 20 anos, por exemplo, não tínhamos o HBV-DNA [*exame que detecta e quantifica o vírus em circulação*], mas tivemos que adotá-lo porque surgiu um tratamento cuja prescrição dependia dessa dosagem”, justifica. Já Stanislau pondera que há muitos carregadores sadios do HBsAg. Para explicar o que isso significa, ele usa uma analogia: “Pense nele como um inquilino mal-encarado que aluga seu apartamento mas não causa problemas e nem atrasa o pagamento. É a mesma coisa: o vírus está lá, só não ataca o fígado”. Em outras palavras, há uma grande discussão sobre quem deve ser realmente tratado — e como. ☹

## O PERNICIOSO ATAQUE DA HEPATITE B

Veja como o vírus se instala e causa danos ao fígado

### Infecção

O vírus é contraído em relações sexuais desprotegidas ou por meio de sangue contaminado. Ele tem atração pelas células do fígado, como as outras hepatites.

### Dominação

O DNA do vírus invade o núcleo da célula hepática e se funde ao nosso próprio material genético. Ali, ele também produz o cccDNA, outro tipo de DNA que fica “solto” no núcleo celular.

### Replicação

O vírus usa a célula para produzir suas cópias. E o cccDNA ordena a produção da proteína HBsAg, que recobre o vírus. Essas “cascas vazias” também caem na nossa circulação.

### COMO ATUA O NOVO MEDICAMENTO



#### Bloqueia a produção de HBsAg

Esse é seu principal trunfo. Ele se conecta a tipos de RNA que ordenam a fabricação da proteína.



#### Impede a replicação do vírus

Como os demais antivirais, interfere na fabricação de cópias do patógeno que perpetuam a infecção.



#### Ajuda nossas próprias defesas

Ele demonstrou agir como um estimulante do sistema imune, que passou a funcionar melhor nos estudos.

Hoje, a hepatite B crônica só é tratada na presença de carga viral elevada e de alterações em enzimas que sugerem danos ao fígado. Mas não há consenso sobre os limiares de normalidade de alguns desses marcadores e existem “zonas cinzentas”, de modo que a decisão final sempre caberá ao especialista. Alguns países já discutem antecipar o tratamento e levar mais em consideração o HBsAg. “Um medicamento como esse chega para mudar paradigmas, até mesmo porque, se eu tenho um paciente com DNA negativo mas HBsAg alto, esse indivíduo me preocupa”, analisa Paraná. Mas, de novo, essa visão não é unânime. “Na prática, dosar o HBsAg não faz tanta diferença, pois nem sempre ele indica danos ao fígado”, contrapõe Stanislau. O jeito é esperar para ver como as sociedades médicas e as autoridades de saúde interpretarão essa questão. No congresso europeu onde o bepirovirsen foi apresentado, muito se falou em um futuro de tratamentos combinados e prescritos individualmente. E mais drogas devem chegar para ampliar o arsenal contra a hepatite B nas próximas décadas.

Mais importante do que isso, contudo, é garantir o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite. “O problema maior não é falta de medicação, mas garantir o acesso ao tratamento a quem precisa dele”, sublinha Paraná. O Ministério da Saúde estima que só um em cada quatro brasileiros portadores do vírus saiba disso. O ideal seria que todo adulto, em especial os maiores de 40 anos, fizesse o teste ao menos uma vez na vida. “Muito se lembra do HIV, mas pouco se fala em hepatite B, que gera mais morbidade durante o tratamento do que o HIV”, aponta o infectologista Pedro Campana, do Núcleo de Medicina Afetiva (NuMa) e professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Atualmente, apenas 41 mil pessoas fazem o tratamento recomendado. “Os pacientes existem, mas talvez a gente não esteja tratando nem 20% deles”, estima Paraná.

Mesmo que a pessoa faça o teste rápido, que é gratuito e amplamente disponível, e ele dê positivo, começa um périplo que pode durar meses até encontrar um especialista em um centro de referência — o caminho geralmente indicado no SUS. E o indivíduo, muito provavelmente assintomático, pode acabar não priorizando esse acompanhamento. Nesse sentido, o hepatologista baiano vê o bepirovirsen como uma oportunidade de reaquecer a discussão

sobre a doença. “Ninguém mais fala em hepatite B, ela se tornou uma doença negligenciada. A inovação é boa porque traz o assunto de volta à pauta e pode haver pressões da sociedade civil para melhorar o tratamento. Esse movimento foi crucial quando chegaram os novos medicamentos para a hepatite C, e, graças a isso, a doença praticamente já não existe mais.”

Entre avanços e dilemas do tratamento, a principal estratégia de saúde pública contra a infecção é a vacinação. Quando a doença é passada da mãe para o bebê, o risco de cronicidade é superior a 90% — nos adultos, cai para menos de 10%. A primeira dose do imunizante é dada ainda na maternidade, e as três seguintes fazem parte da vacina pentavalente, aplicada ao longo dos primeiros seis meses de vida. Só que a fórmula, infelizmente, também foi vítima da queda nas coberturas vacinais que afeta o Brasil há uma década. Só agora a situação está melhorando. Adultos que não receberam o esquema podem também ser imunizados gratuitamente.

#### **Outras letras, outras doenças**

Não custa lembrar que a hepatite B é só uma das integrantes da família. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que as hepatites virais seguem sendo um enorme desafio de saúde pública, mas, em seu último relatório sobre o assunto, destaca o progresso do Brasil na redução das novas infecções pelos tipos B e C — inclusive pela retomada das coberturas vacinais, no caso da B. Além dessas duas, outra preocupação dos profissionais da área é a hepatite A. “Ela causa um quadro agudo, que pode evoluir para uma insuficiência hepática grave”, justifica Campana. O médico relembra surtos da doença ocorridos em São Paulo em 2017 e 2023, que resultaram em transplantes de fígado e óbitos. Nesse caso, não há tratamentos antivirais. Até tem vacina, mas ela só está disponível na infância ou em casos específicos.

Para a população em geral, o jeito é lançar mão de outras estratégias preventivas, conhecer melhor a sopa de letrinhas das hepatites e saber se você carrega alguma delas, em especial B ou C, ligadas aos agravos crônicos. “Precisamos de campanhas efetivas de testagem em massa. É muito triste que a gente ainda receba pacientes que só descobrem a infecção quando já estão com cirrose e câncer de fígado avançado”, diz Cheinquer. “Infelizmente, quando você não acha a doença, a doença pode te achar.” ●

O ABC DAS HEPATITES

Entenda as diferenças para se proteger

|                   |                                               |                                               |                                            |                                                      |                                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | Hepatite A                                                                                                                      | Hepatite B                                                                                                                      | Hepatite C                                                                                                                    | Hepatite D (ou delta)                                                                                                                    | Hepatite E                                                                                                                     |
| COMO PEGA         | Oficialmente, pelo contato com alimentos ou água contaminados, mas hoje se sabe que o sexo desprotegido também é um meio.       | Sexo desprotegido e contato com sangue contaminado. Com a rotina de testagem pré-transfusão sanguínea, a incidência caiu.       | A principal via é o sangue contaminado. Raramente pelo sexo ou da mãe para o bebê. Sua prevalência também tem diminuído.      | Pelo sexo, gravidez ou sangue. Mas trata-se de uma infecção oportunista: só surge quando a pessoa já tem o vírus do tipo B.              | Transmitida pela ingestão de água e alimentos contaminados ou pelo consumo de carne crua ou malcozida.                         |
| O QUE CAUSA       | Infecção aguda com sintomas como febre, dor abdominal, vômitos e a clássica icterícia, quando a pele e os olhos ficam amarelos. | Quase nunca provoca sinais visíveis. Depois de anos assintomática, pode levar ao câncer de fígado ou à cirrose, condição fatal. | Tem uma atuação muito semelhante à da hepatite B, com a diferença de ser um vírus de tratamento mais fácil.                   | É a mais perigosa de todas as já identificadas pela ciência, pois eleva muito o risco de câncer de fígado e cirrose em pacientes jovens. | É a menos preocupante. Quando não é assintomática, gera sintomas como os da A, mas costuma se resolver sozinha em poucos dias. |
| TRATAMENTO        | Não há tratamento específico, apenas remédios para aliviar sintomas. É preciso monitorar o risco de evoluções graves.           | Prescrevem-se antivirais quando a carga viral está alta e há indícios de danos ao fígado. O tratamento é para a vida toda.      | Medicamentos curam a grande maioria dos infectados. Essa geração de drogas chegou há uma década e mudou a história da doença. | É feito com um tipo de interferon (clássica categoria de remédios) ou com os antivirais já utilizados contra a hepatite B.               | Por sua pouca relevância para a saúde pública, não existem medicamentos ou vacinas específicas disponíveis.                    |
| COMO SE PREVENIR? |                                              |                                              |                                            |                                                     |                                           |

**Vacina**  
A da hepatite B pode ser tomada por quase todos. A do tipo A está disponível para crianças e públicos específicos.

**Sexo seguro**  
O uso de preservativos previne não só as piores hepatites, mas várias outras infecções perigosas.

**Contaminantes**  
Com objetos cortantes, como os usados por manicures e tatuadores. Eles devem ser muito esterilizados.

**Testagem**  
Recomenda-se que os adultos façam o teste da hepatite B pelo menos uma vez na vida. É rápido e gratuito.

**Higiene**  
As boas práticas no preparo e no manuseio de alimentos também valem aqui. Lavar as mãos é sempre bom.