

## **Hepatite B – Considerações sorológicas e presença de mutantes**

Estima-se que haja, atualmente, 2 bilhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B (VHB), com 350 milhões de portadores crônicos no mundo (LEE, 1997; KAO; CHEN, 2002; TRAN; MARTIN, 2004). A prevalência mundial de hepatite B é bastante variável, sendo considerada baixa, com valores inferiores a 2% de portadores do HBsAg na Europa Ocidental, América do Norte e Oceania, intermediária (2 a 7%) na Europa Oriental, Índia e partes da América do Sul, e alta (acima de 8%) na África sub-Saariana, no Sudeste Asiático, China e em regiões da Bacia Amazônica (EI KHOURI; SANTOS, 2004; ALEXANDER; KOWDLEY, 2006).

A infecção causada pelo VHB, apesar de conhecida há mais de 40 anos, permanece ainda como um problema mundial de saúde pública (TRAN; MARTIN, 2004; ANDRADE et al, 2006). A identificação do VHB foi iniciada com a descoberta do seu antígeno de superfície identificado, pela primeira vez, por Blumberg e colaboradores em 1965 sendo, na época, denominado de antígeno Austrália (Au) (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965; SHERLOCK, 1970; COSSART, 1971).

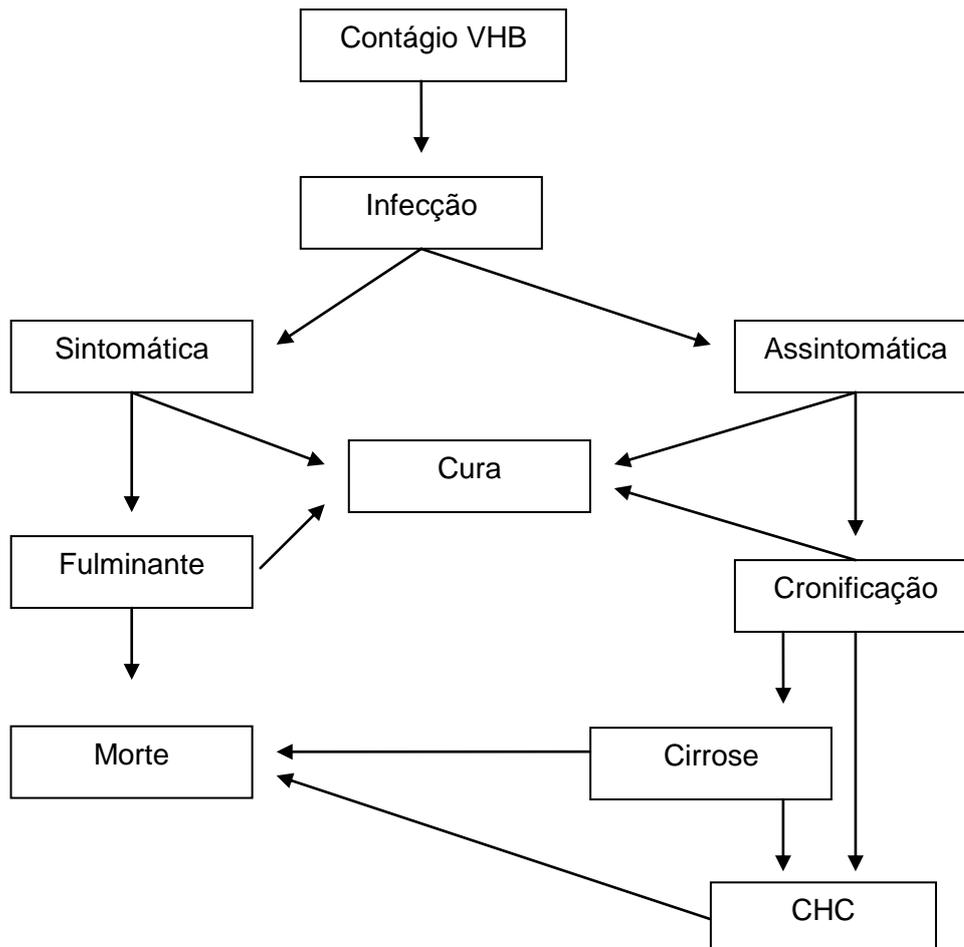
O antígeno Austrália foi descoberto acidentalmente, quando Blumberg e sua equipe estudavam polimorfismo genético de proteínas séricas humanas (lipoproteínas), com soro de pacientes que haviam recebido múltiplas transfusões (BLUMBERG, 2006). Na ocasião, notou-se que o soro de dois hemofílicos reagia com um antígeno presente em uma amostra de soro pertencente a um aborígine australiano, daí o nome antígeno Austrália (SHERLOCK, 1970). A partir do soro de pacientes com o antígeno Austrália, foi identificado e isolado o VHB. Conhecida sua estrutura, ficou demonstrado que o antígeno Austrália estava localizado na superfície do vírus e, a partir de então, ele passou a ser chamado de antígeno de superfície do VHB, ou HBsAg (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970).

A infecção pelo VHB está associada a um amplo espectro de manifestações clínicas, principalmente hepatite aguda benigna ou branda, formas agudas fulminantes e infecções crônicas, progressivas ou não, que podem levar à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular (CHC) (SILVA et al, 2005). Formas assintomáticas da infecção são frequentes e caracterizam o estado de portador assintomático (GANEM; PRINCE, 2004). A evolução da infecção é muito influenciada pela idade em que ela ocorre. Crianças infectadas ao nascer, ou nos primeiros anos de vida, raramente desenvolvem doença sintomática e dificilmente eliminam o vírus, tornando-se, na sua maioria (cerca de 90%), portadoras assintomáticas (VISVANATHAN; LEWIN, 2006; GLEBE, 2007).

Em adultos saudáveis, a maioria das infecções é autolimitada, com eliminação do vírus do sangue e fígado e desenvolvimento de imunidade contra reinfecções (WRIGHT; LAU, 1993; HOOFNAGLE, 1978). Contudo, algumas infecções em adultos saudáveis (geralmente menos de 5%), evoluem para hepatite crônica e cirrose hepática, com grande risco de desenvolvimento de CHC. Nesses casos, a replicação viral ocorre no fígado e há viremia contínua (FATTOVICH, 2003; TRAN; MARTIN, 2004; GANEM; PRINCE, 2004; VISVANATHAN; LEWIN, 2006).

Alguns fatores exógenos alteram a evolução da doença crônica, como o uso abusivo do etanol (FATTOVICH, 2003; TRAN; MARTIN, 2004). Pacientes etilistas graves, HBsAg positivos, geralmente desenvolvem a cirrose hepática e o CHC em idades mais precoces (PEREIRA; GONÇALVES; ZAGO, 1994). Co-infecções com o HIV ou com o vírus da hepatite C (VHC) são também fatores que agravam a evolução da doença. A infecção concomitante ou superinfecção com o vírus Delta (VHD) é um dos fatores exógenos mais agravantes das formas crônicas de hepatite B (FATTOVICH, 2003; McMAHON, 2004; TRAN; MARTIN, 2004).

Infecções persistentes, subclínicas e com níveis séricos normais das aminotransferases definem o estado de portador assintomático que podem, assim, persistir durante anos ou evoluir para a hepatite crônica. Muitos portadores assintomáticos não apresentam manifestações clínicas da doença durante toda a vida (GANEM; PRINCE, 2004; McMAHON, 2004). A **Figura 1** resume as diferentes possibilidades de evolução clínica da hepatite B.

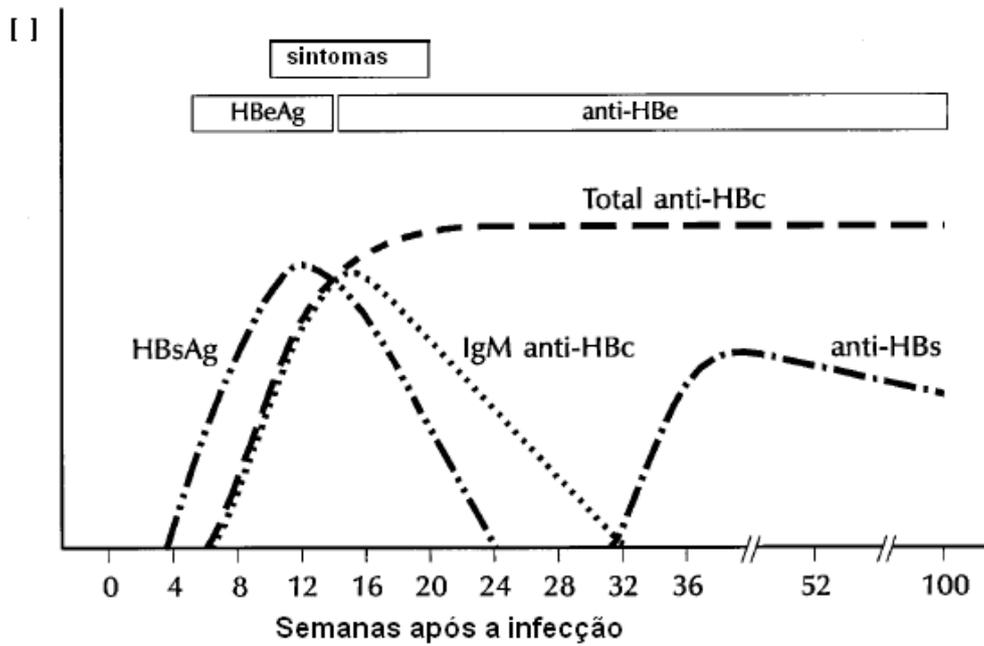


**Figura 1** – Possíveis evoluções clínicas da Infecção pelo VHB  
 Fonte: LIBERTO; OLIVEIRA; CABRAL, 2002 (adaptado).

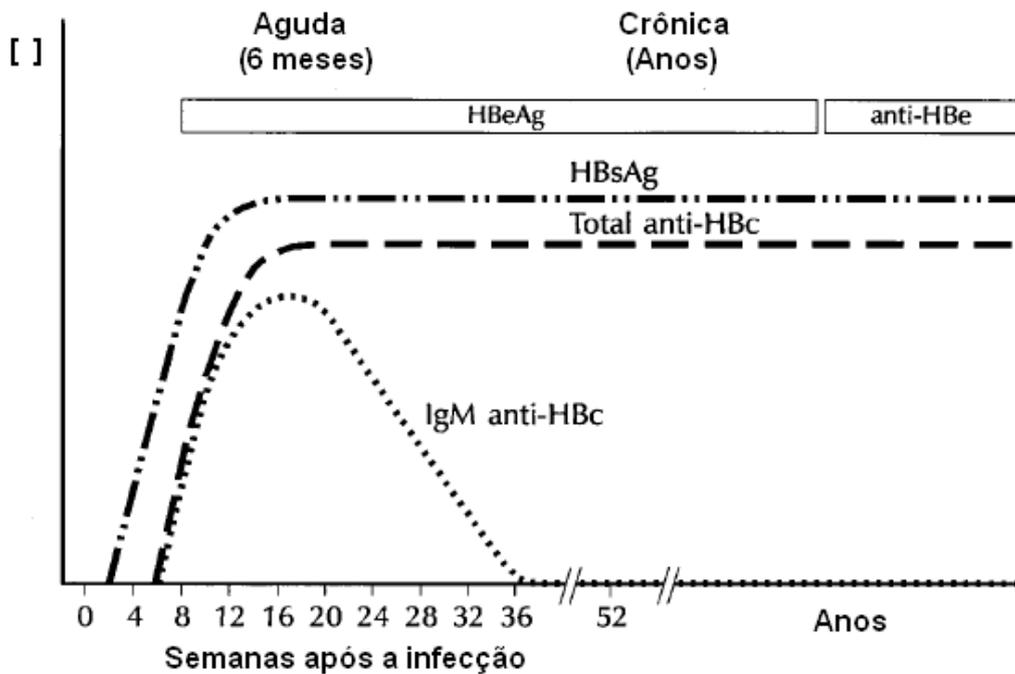
Um importante método de prevenção contra a infecção pelo VHB é a vacinação. A primeira vacina contra o VHB foi produzida a partir de partículas do HBsAg obtidas de plasma humano, em 1981. Entretanto, foi somente a partir de 1986, com a produção de uma vacina recombinante, que a vacinação contra a doença foi utilizada em larga escala (TRAN; MARTIN, 2004; BLUMBERG, 2006). A implementação de programas de vacinação contra o VHB em crianças e adolescentes tem reduzido a prevalência da infecção e, conseqüentemente, diminuído os casos crônicos da doença (NI et al, 2001; GOLDSTEIN et al, 2002).

Atualmente o diagnóstico de infecção pelo VHB baseia-se em testes imunológicos ou sorológicos e, em situações especiais, em testes de biologia molecular. Alguns marcadores sorológicos são de grande utilidade no auxílio diagnóstico da infecção pelo VHB (BOWDEN, 2006). Os mais utilizados na rotina são: a pesquisa do antígeno de superfície do VHB (HBsAg) e seu respectivo anticorpo (anti-HBs), do antígeno e (HbeAg) e seu respectivo anticorpo (anti-HBe) e de anticorpos IgG e IgM contra o antígeno do núcleo (core) do VHB (anti-HBc) (SÁEZ-ALQUÉZAR; BASSIT; SABINO, 2001).

As **Figuras 2 e 3** mostram, de forma temporal, a dinâmica dos marcadores nas infecções aguda e crônica pelo VHB.



**Figura 2** - Marcadores sorológicos na infecção aguda pelo VHB com evolução para cura  
 Fonte: MAHONEY, 1999 (adaptado).



**Figura 3** – Marcadores sorológicos na progressão da infecção crônica pelo VHB.  
 Fonte: MAHONEY, 1999 (adaptado).

A infecção persistente pelo VHB é comumente identificada pela presença do HBsAg, sendo a presença do vírus em replicação evidenciada pela positividade do HBeAg. A conversão do HBeAg para anti-HBe demonstra redução ou parada da replicação do vírus. Desse modo, a pesquisa do HBeAg e do anti-HBe pode identificar se o portador do HBsAg é replicante ou não (SÁEZ-ALQUÉZAR; BASSIT; SABINO, 2001; BOWDEN, 2006).

Na infecção aguda, o HBsAg é o primeiro marcador sorológico a ser detectado, ainda na fase prodrômica da infecção (SÁEZ-ALQUÉZAR; BASSIT; SABINO, 2001). Os anticorpos anti-HBc da classe IgM aparecem na fase aguda da infecção, seguidos por anticorpos da classe IgG que permanecem circulantes por muito tempo, mesmo após a eliminação do vírus, nos casos de cura. A presença de anticorpos anti-HBc de classe IgG, indica contato passado com o vírus (SILVA et al, 2005). O anti-HBs, indicador de cura da infecção, aparece mais tardiamente e seu aparecimento se relaciona com o desaparecimento do HBsAg (**Figura 2**). O anti-HBs é considerado um anticorpo protetor, impedindo novas infecções. O HBeAg é o segundo marcador sorológico a ser detectado nos indivíduos infectados e está relacionado ao período em que há alto grau de replicação viral. Nos casos de evolução para a cura, ocorre a soroconversão do HBeAg com aparecimento do anti-HBe (**Figura 2**). Nos pacientes onde a infecção se arrasta (hepatite aguda prolongada) ou crônica, persistem no soro por mais tempo o HBsAg e o HBeAg, indicando manutenção da atividade do vírus (**Figura 3**). Nesses pacientes, se houver aparecimento do anti-HBe e do anti-HBs, desaparecem aqueles antígenos. Se a infecção se torna crônica, persiste o HBsAg e, em alguns casos, persiste também o HBeAg (SÁEZ-ALQUÉZAR; BASSIT; SABINO, 2001; SILVA et al, 2005). De forma simplificada, entende-se que a coexistência do HBsAg e do anti-HBc significa presença de infecção persistente, com ou sem replicação do vírus, enquanto a detecção simultânea do anti-HBs e do anti-HBc indica infecção passada (SILVA et al, 2005). O **Quadro 1** resume a interpretação dos diferentes perfis sorológicos na infecção pelo VHB.

Perfil	HbsAg	Anti-HBc IgM	Anti-Hbc IgG	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Fase prodrômica	+	-	-	-	-	-
Fase aguda	+	+	+/-	+	-	-
Recuperação ou estado de portador crônico	+	-	+	+	-	-
Recuperação ou estado de portador crônico	+	-	+	-	+	-
Anti-HBc isolado	-	-	+	-	+/-	-
Infecção passada	-	-	+	-	+/-	+
Vacinação	-	-	-	-	-	+

**Quadro 1** - Perfis sorológicos na infecção pelo VHB.

Apesar dos testes sorológicos atuais serem altamente sensíveis e específicos, parte deles não é capaz de detectar variantes mutantes do vírus, fornecendo perfis sorológicos não elucidativos quanto à condição de portador, como no perfil de Anti-HBc isolado.

Em casos de hepatite com os marcadores sorológicos indicando imunidade ou interrupção de replicação com outras causas de hepatite excluídas, deve-se suspeitar de mutação do VHB. A presença de transaminases normais e baixos níveis de DNA do VHB não excluem a existência de mutantes (EI KHOURI; SANTOS, 2004).

Mutações tem sido descritas em várias partes do DNA viral, incluindo o gene de superfície, gene X, gene do *core*, gene da polimerase, e gene *precore*. As mais importantes ocorrem nos genes de superfície, que codificam epítomos neutralizados por anticorpos, e nos genes *precore/core* que codificam epítomos apresentados às células T CD8 (EI KHOURI; SANTOS, 2004).

Em muitos desses casos é necessária a utilização de testes de biologia molecular para detecção de VHB mutante, como através das técnicas de PCR (*polymerase chain reaction*), bDNA (*branched DNA*), PCR-RFLP (PCR seguida da técnica *restriction length polymorphism*), dentre outras.

## REFERÊNCIAS

- Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(7):395-403.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997; 11;337(24):1733-45.
- Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis.* 2004; 8(2):255-66.
- Alexander J, Kowdley KV. Epidemiology of hepatitis B--clinical implications. *MedGenMed.* 2006; 13;8(2):13.
- Andrade AF, Oliveira-Silva M, Silva SG, Motta IJ, Bonvicino CR. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006; 101(6):673-6.
- Bowden S. Serological and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):97-103.
- El Khouri M, dos Santos VA. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004; 59(4):216-24.
- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA.* 1965;191:541-6.
- Blumberg BS. The curiosities of hepatitis B virus: prevention, sex ratio, and demography. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(1):14-20.
- Cossart YE. Australia antigen and hepatitis: a review. *J Clin Pathol.* 1971; 24(5):394-403.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970;1(7649):695-8.
- Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39 Suppl 1:S50-8.
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004; 11;350(11):1118-29.
- Glebe D. Recent advances in hepatitis B virus research: a German point of view. *World J Gastroenterol.* 2007;13(1):8-13.
- Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, Fleener M, Ryder PL, Margolis HS. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis.* 2002; 15;185(6):713-9.

Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med.* 1978; 22;298(25):1379-83.

Liberto MIML, Oliveira, BCPD, Cabral MC. Hepatites Virais. In: Santos MSO, Romanos, MTV, Wigg MD. *Introdução à Virologia Humana.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 135-155.

Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(2):351-66.

McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:17-21.

Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med.* 2001; 6;135(9):796-800.

Pereira FE, Gonçalves CS, Zago Mda P. The effect of ethanol intake on the development of hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers. *Arq Gastroenterol.* 1994;31(2):42-6.

Sáez-Alquézar A, Bassit L, Sabino EC. Hepatites Virais. In: Ferreira AW, Ávila SML. *Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-Imunes.* 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 74-91.

Sherlock S. Progress report: hepatitis-associated (Australia) antigen. *Gut.* 1970; 11(2):185-8.

Silva CM, Costi C, Costa C, Michelon C, Oravec R, Ramos AB, Niel C, Rossetti ML. Low rate of occult hepatitis B virus infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. *J Infect.* 2005; 51(1):24-9.

Visvanathan K, Lewin SR. Immunopathogenesis: role of innate and adaptive immune responses. *Semin Liver Dis.* 2006; 26(2):104-15.

Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet.* 1993; 342(8883):1340-4.