

# HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS B (HBV)

**Ricardo C. Alvariz**

Professor Assistente da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva da Universidade Estadual do Rio de Janeiro

## RESUMO

Um terço da população mundial já teve contato com o vírus da hepatite B (HBV), sendo que um percentual significativo permanece como portador crônico, podendo evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (HCC). A descoberta de técnicas de biologia molecular, que permitem a quantificação da carga viral, a identificação de mutações e a genotipagem, trouxeram uma nova compreensão das várias formas de evolução clínica desse grave problema de saúde pública mundial. Essas descobertas, associadas com o advento recente de novas terapias, como o interferon pegilado e os análogos nucleos(t)ídeos mudaram significativamente a conduta frente a hepatite crônica pelo HBV. Neste capítulo serão revistos a estrutura do HBV, os aspectos clínicos e epidemiológicos, já bastante conhecidos, e a implicação das novas aquisições na história natural e na conduta frente a essa patologia.

Palavras-chave – Hepatite B, Hepatite Virus B

## INTRODUÇÃO

Desde sua primeira descrição, há mais de 30 anos (7), a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é reconhecidamente uma das principais causas de hepatopatia crônica, cirrose e hepatocarcinoma em todo o mundo, sendo especialmente importante na Ásia do Pacífico e África Sub-Saariana, onde estão 75% dos portadores crônicos (30). A despeito da eficácia da vacina, utilizada há mais de duas décadas, a Organização Mundial da Saúde estima que mais de dois bilhões de pessoas já

tiveram contato com o HBV e que aproximadamente 400 milhões de pessoas (mais de 5% da população mundial) estejam cronicamente infectadas (46). Acredita-se que 25 a 40% destas vão morrer devido à hepatite B ou às suas complicações (500.000 a 1.200.000 mortes por ano), fazendo desta a 10ª causa de morte no mundo (45, 20). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, 15% da população já teve contato com o HBV e aproximadamente 1,0% está cronicamente infectada (77). Na bacia amazônica esta prevalência atinge até 12% da população (9). Após um período de latência na década de 90, ofuscada em parte pela empolgação da hepatologia com a descoberta do marcador da hepatite C, o recente desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, que permitem a quantificação da carga viral, a pesquisa de mutações e a genotipagem do HBV, bem como a recente aprovação de novas terapias para o tratamento da hepatite B, mudaram substancialmente a compreensão e a conduta desta antiga, intrigante e ainda prevalente patologia.

## A ESTRUTURA DO HBV

O HBV humano é um pequeno vírus da família hepadnaviridae com 42 nm de diâmetro, composto por um envelope lipídico, onde existem várias proteínas de superfície, e pelo nucleocapsídeo (figura 1a). O nucleocapsídeo abriga o material genômico viral, composto por duas fitas de DNA de extensões diferentes, com aproximadamente 3200 pares de base (64). A fita longa detém toda a informação genética e está covalentemente ligada à polimerase viral. A fita curta tem seqüências que cruzam com as terminações

Figura 1 a: representação espacial do HBV

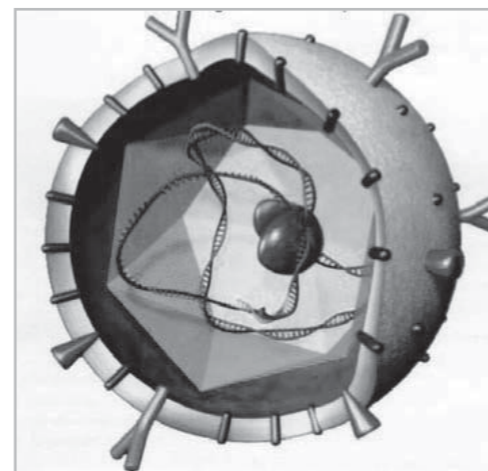
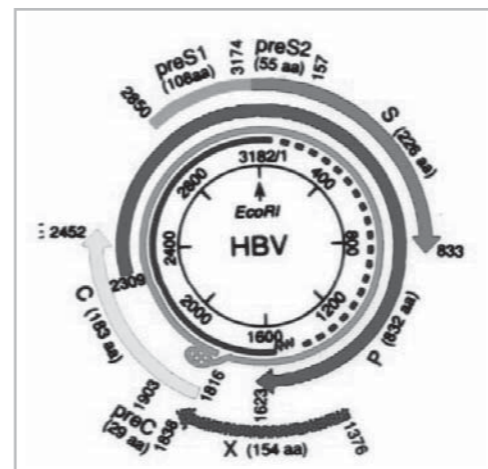


Figura 1 b: representação do genoma do HBV



da fita longa sem necessidade de ligações covalentes, levando a uma configuração circular (figura 1b).

No genoma do HBV são reconhecidos quatro genes principais:

1) O gene S e as regiões pré-S1 e pré-S2 são responsáveis pela síntese das três proteínas do envelope. A maior delas é codificada pelo gene

S em conjunto com as duas regiões. A tradução do gene S e da região pré-S2 dá origem a uma proteína de tamanho intermediário. A menor proteína é codificada apenas pela seqüência de nucleotídeos do gene S e representa o principal componente estrutural do envelope. O antígeno de superfície do HBV possui uma imunogenicidade complexa com um determinante antigênico comum às diversas variantes, designado como a, e com 2 pares de alelos mutuamente exclusivos de diferentes subdeterminantes: d/y e o w/r, que possibilita a formação de quatro subtipos principais: adw, ayw, adr e ayr.

2) O gene C codifica a proteína do nucleocapsídeo, também conhecida como antígeno do core, que apesar de não ser secretada na corrente sanguínea é expressa na membrana do hepatócito e constitui um importante mediador da resposta imune à presença do HBV.

3) O gene X codifica a proteína X, com 154 aminoácidos, que pode ser encontrada tanto no núcleo como no citoplasma do hepatócito; sua função parece estar relacionada à regulação gênica, mas permanece ainda pouco conhecida.

4) O gene P codifica a polimerase viral e está relacionado aos processos de incorporação do nucleocapsídeo e replicação do genoma do HBV.

Cada uma destas regiões codifica antígenos que são identificados pelo sistema imune, levando a formação de anticorpos específicos que têm aplicabilidade clínica no diagnóstico, acompanhamento e prognóstico da hepatite B (resumidamente expostos na tabela 1).

TABELA 1				
Região	Proteína	Antígeno	Anticorpo	Significado Clínico
Pré S-S	S	HBsAg	anti-HBs	Infecção / cura
Pré C-C	C e pré-C	HBcAg	anti-HBc total	Contato com o HBV
			anti-HBc-IgM	Infecção aguda
		HBeAg	anti-HBe	Replicação (exceto mutante)
P	Polimerase	-	-	-
X	Proteína X	-	-	-

## A REPLICAÇÃO DO HBV

Após ligar-se ao hepatócito, através de receptores de membrana que reconhecem as proteínas do envelope viral, o HBV alcança o citoplasma, migra para o núcleo e perde a proteção do nucleocapsídeo (Figura 2). Ao penetrar no núcleo, o HBV-DNA se modifica tornando-se circular covalentemente fechado (cccDNA). A maior estabilidade do cccDNA facilita sua utilização como molde no processo de transcrição (92). Inicialmente a fita negativa é transcrita pela DNA polimerase da célula hepática e várias cópias de um pré-genoma de RNA são formadas (81). No citoplasma, junto com a DNA polimerase viral, o pré-genoma é envolto pelo nucleocapsídeo e por transcrição reversa, a síntese da fita positiva se inicia (95). Ao fim desta fase, o RNA intermediário é degradado.

Algumas cópias do HBV-DNA recém encapsuladas retornam ao núcleo, ampli-

cando o processo de formação do cccDNA, que predomina como forma de DNA viral encontrado no núcleo (66). Mesmo cessado o processo de replicação, nos portadores crônicos da infecção, o HBV-DNA pode ainda ser encontrado no núcleo integrado ao DNA do hepatócito (34).

Além de molde para o DNA viral, o RNA pregenômico serve também como RNA mensageiro no processo de tradução das proteínas virais. O nucleocapsídeo é sintetizado no citosol e as proteínas do envelope no retículo endoplasmático rugoso. As cópias do DNA viral protegido pelo nucleocapsídeo que permanecem no citoplasma recebem a proteção do envelope lipoprotéico e são secretadas pelo hepatócito (96).

A utilização da transcrição reversa de um pré-genoma intermediário, em uma das fases da replicação, faz com que o HBV, nesse processo, se assemelhe aos retrovírus (85, 88, 89).

## MARCADORES SOROLÓGICOS

Conforme citado anteriormente, existem três principais sistemas antígeno / anticorpo empregados no diagnóstico e monitorização sorológica da infecção pelo HBV:

1) Sistema HBsAg / anti-HBs: a persistência do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) por um período superior a seis meses caracteriza o estado de portador crônico do vírus. O aparecimento do anticorpo contra o HBsAg (anti-HBs), ocorre geralmente após o desaparecimento do HBsAg e confere imunidade por tempo prolongado.

2) Sistema HBcAg / anti-HBc: o anticorpo contra o antígeno do core (anti-HBc) é útil no diagnóstico de contato com o vírus. A fração IgM do anti-HBc marca a fase aguda da doença e é progressivamente substituída pela fração IgG, que permanece por tempo prolongado, marcando a infecção crônica ou pregressa. O antígeno do core (HBcAg) não sai da célula hepática e não pode ser detectado por testes sorológicos. Entretanto, pode ser identificado no hepatócito por técnica de imunohistoquímica e se correlaciona com replicação viral.

3) Sistema HBeAg / anti-HBe: utilizado na monitorização da replicação viral. O antígeno "e" (HBeAg) é uma proteína solúvel de 17Kd, resultante da proteólise de uma proteína maior, codificada pela região pré-core e gene C (79). Relaciona-se diretamente com a presença de altos títulos de DNA viral circulante, traduzindo replicação viral e, conseqüentemente, maior grau de infectividade (2). Está presente na fase inicial da infecção aguda e em portadores da infecção em fase replicativa. Nestes pacientes, o HBeAg também tem sido usado como um marcador indireto de atividade histológica, estando presente na maioria daqueles com doença hepática ativa (24, 91).

O aparecimento do anti-HBe no curso da hepatite crônica B, espontaneamente ou resultante de algum esquema terapêutico, em pacientes que negativaram o HBeAg,

representa, na maioria das vezes, o fim da replicação do vírus, marcando uma queda significativa no poder infectante desses pacientes. A soroconversão HBeAg para anti-HBe significaria então que a hepatite crônica teria se tornado inativa ou estaria em processo de resolução (32, 33, 63). Entretanto, posteriormente essa soroconversão foi questionada como sinal absoluto de uma evolução favorável (1, 8, 72, 90), uma vez que, em áreas de alta e média prevalência do HBV aproximadamente 10% dos pacientes anti-HBe positivos apresentam persistência da replicação viral e doença hepática ativa (11, 31) e 1 a 3% destes podem evoluir para cirrose anualmente (47).

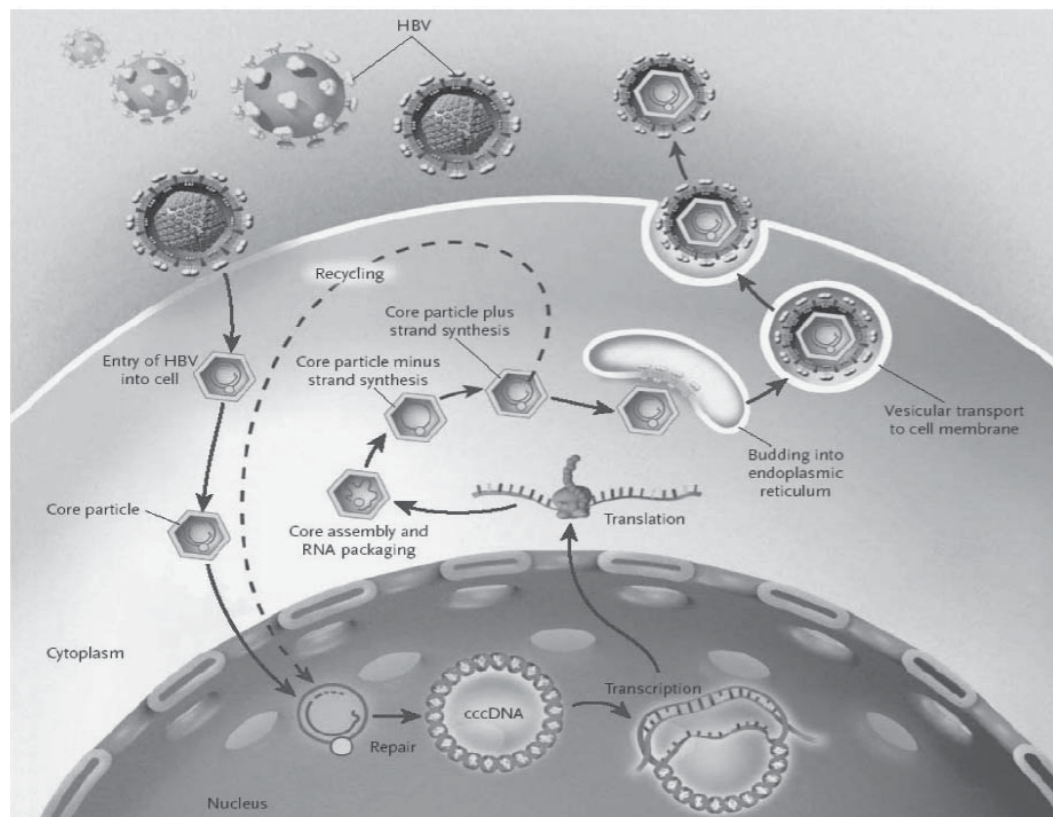
## DETECÇÃO DO HBV-DNA

A pesquisa do HBV-DNA pode ser feita por várias técnicas que diferem em muitos aspectos mas, principalmente, nos limites de detecção de cópias do DNA viral, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados.

As técnicas baseadas em hibridização com sondas marcadas, por não amplificarem o DNA viral, possuem baixa sensibilidade e estreita relação com replicação e número elevado de cópias virais circulantes (6).

Técnicas baseadas na amplificação do DNA, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), possuem alta sensibilidade, o que permite a detecção do HBV-DNA mesmo em amostras com número reduzido de cópias. Essas técnicas têm especial importância na avaliação da eficácia de esquemas de tratamento com drogas antivirais, assim como na investigação de casos de hepatites agudas ou crônicas sem etiologia definida (93). Entretanto, a presença do HBV-DNA detectado por PCR, por sua alta sensibilidade, nem sempre reflete alta carga viral ou doença hepática ativa (75), podendo ser positiva em portadores crônicos, mesmo após o desaparecimento do HBeAg (41, 42) e em indivíduos que desenvolveram imunidade ao HBV após

Figura 2: Replicação do HBV (reproduzido de Ganen D, Prince A. NEJM 2004; 350:1118-29).



resolução espontânea da infecção aguda (69, 76). A presença do HBV-DNA em portadores crônicos HBeAg negativos pode refletir uma situação heterogênea em relação às características da população viral presente, ao detectar tanto a presença de formas “selvagens” (termo utilizado para designar cepas que não sofreram mutação no HBeAg), como variantes com mutações na região pré-core que impedem a produção do antígeno “e” (27).

## MUTAÇÕES NA REGIÃO PRÉCORE

Alterações simples na seqüência do código genético de alguns vírus, como a troca de um único nucleotídeo (nt), podem ter efeitos importantes na sua patogenicidade. As mutações são mais freqüentes em vírus RNA e acredita-se que o HBV, por usar um pré-genoma de RNA e a transcrição reversa no processo de replicação, seja mais propenso a mutações.

A região pré-core é composta por 87 bases pareadas, que codificam 29 aminoácidos. Logo em seqüência situa-se o gene core, que codifica a proteína do nucleocapsídeo e está estreitamente relacionado com a regulação da replicação viral. Alterações em sua estrutura, que interfiram na sua funcionalidade podem aumentar ou diminuir o grau de replicação (80).

A substituição de uma adenina por uma guanina na posição do nt. 1896 do códon 28, na porção distal da região pré-core, dá origem a um códon TAG, que sinaliza o fim do processo de tradução (stop códon), interrompendo assim a leitura iniciada na região pré-core. Como o antígeno “e” é produzido pela tradução seqüencial da região pré-core e core, esta mutação impossibilita sua produção; entretanto, não impede a produção do HBcAg nem a replicação viral. Apesar de ambas estarem na mesma janela aberta de leitura, possuem códons que sinalizam o início da tradução (start codons) diferente.

Mutações no gene C e pré-C são relativamente comuns, contudo, a repercussão

destas alterações no ciclo de vida do HBV ainda não é totalmente conhecida.

Essa substituição de uma adenina por uma guanina na posição 1896 da região pré-core é a mutação mais freqüente encontrada na região pré-core de pacientes HBeAg negativos que permanecem HBV-DNA positivos (11, 90), ocorrendo em várias regiões do mundo, especialmente nos países do Mediterrâneo onde foi identificada em até 90% dos portadores crônicos com HBeAg negativo e HBV-DNA positivo.

No Brasil pouco se sabe sobre a prevalência de mutações pré-core entre os portadores de infecção crônica pelo HBV. Em 2001 Pacheco (74) encontrou elevada prevalência (18,7%) de mutação pré-core nt. 1896 entre portadores crônicos do HBV em São Paulo, elevando para 46,3% se considerados apenas aqueles com HBeAg negativo e HBV-DNA positivo. O achado desta mutação não se mostrou um fator determinante de maior gravidade da infecção pelo HBV.

Apesar de alguns estudos relacionarem a presença da mutação pré-core com doença hepática mais grave, outros estudos têm demonstrado graus variáveis de lesão histológica o que sugere que talvez esta mutação não seja o único evento causador da lesão hepática, uma vez que também ocorre em pacientes sem qualquer lesão ou com alterações hepáticas mínimas (44). É possível que a associação com outras mutações menos freqüentes na região pré-core interfira na origem e intensidade das alterações histológicas nos pacientes portadores da infecção pela forma mutante pré-core no nt 1896 do HBV (87).

## EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B

A infecção pelo HBV possui distribuição universal, sendo possível identificar três áreas com características distintas: área de baixa prevalência, onde menos de 2% da população é portadora da infecção (Estados Unidos, Canadá, parte a Europa Ocidental), área de

prevalência intermediária, na qual 2% a 7% dos indivíduos são portadores crônicos do HBV (norte da África, centro leste e Europa mediterrânea e alguns países da América do Sul) e área de alta prevalência elevada, onde mais de 8% da população é portadora do HBV (países do sul da África, sudeste da Ásia e Amazônia ocidental) (figura 3).

O Brasil, apesar de situado numa área de prevalência intermediária, apresenta um comportamento heterogêneo entre suas regiões. Estudos realizados avaliando doadores de sangue, no sul e sudeste do país, demonstraram que menos de 2% da população possui marcadores da presença da infecção pelo HBV nessas regiões (28, 94). A prevalência aumenta em direção ao norte do país, onde a região Amazônica é considerada uma zona de alta prevalência (83).

O HBV é transmitido por via parenteral (compartilhamento de agulhas e seringas, tatuagens, piercings, procedimentos odontológicos e cirúrgicos, etc.), vertical (de mãe para filho) / perinatal e sexual. Em áreas de baixa e média prevalência, a via sexual é a forma mais comum de transmissão do HBV, responsável por metade dos casos. Em 15% dos pacientes a aquisição da infecção está relacionada ao

uso de drogas injetáveis ilícitas. A transmissão também pode ocorrer por procedimentos como transfusão de sangue, hemodiálise, acupuntura e tatuagem, quando realizados sob condições precárias. Já nas regiões onde ocorre elevada prevalência, a via de transmissão vertical é a predominante (84).

Transmissão pela via percutânea (pele e mucosa com solução de continuidade), principalmente em crianças que habitam áreas hiperendêmicas, e por outros líquidos orgânicos que podem conter o vírus (sêmen, secreção vaginal, leite materno, etc.), também é descrita.

A pesquisa do HBsAg em gestantes, as campanhas de imunização em massa e o aparecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, que estimularam a adoção de práticas sexuais seguras, foram marcos importantes na redução no ritmo de aparecimento de novos casos. A melhoria de técnicas de purificação dos hemoderivados, o desenvolvimento de testes diagnósticos eficazes e sua utilização na triagem de doadores de sangue também contribuíram para uma mudança no padrão epidemiológico da infecção, com redução de até 70% na incidência de hepatite aguda pelo HBV (71)

Figura 3: Prevalência do HBsAg

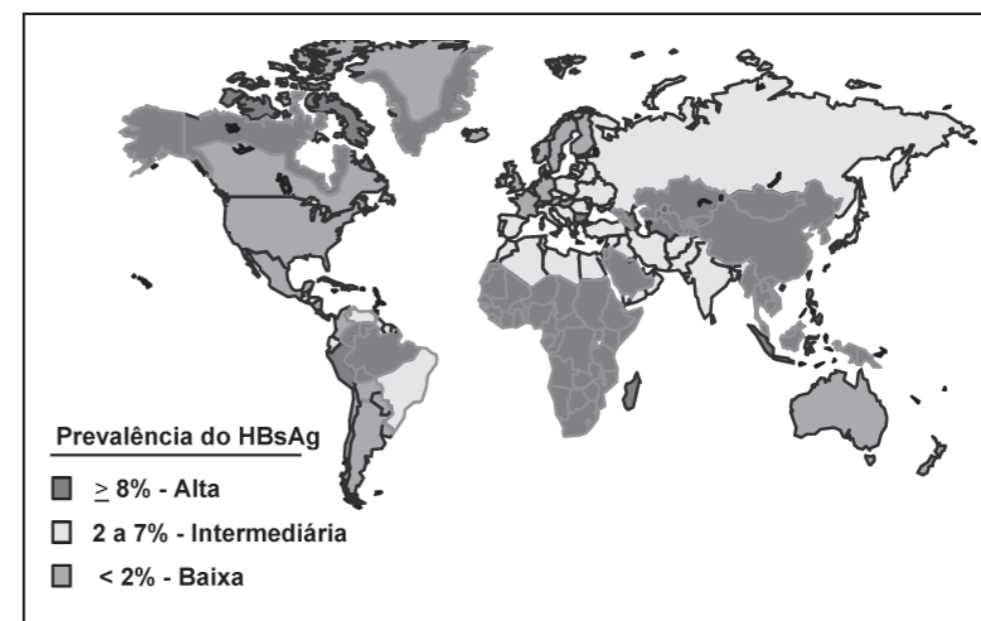
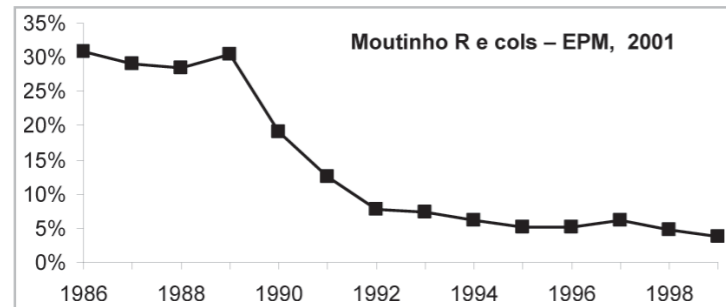


Gráfico 1: Porcentagem de casos de hepatite aguda - UNIFESP 1986-1999



(gráfico 1). Atualmente, os casos pós transfusionais tornaram-se raros e observou-se um aumento do número de casos associados a relações heterossexuais e entre usuários de drogas injetáveis ilícitas (3, 25).

Devem ser rastreadas para infecção por HBV pessoas nascidas em áreas hiperendêmicas, homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis e inaláveis, pacientes em diálise, indivíduos infectados por HIV, mulheres grávidas, membros da família, contatos domiciliares e contatos sexuais de pessoas infectadas (grau II de evidência).

## HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B

A história natural da hepatite B é bastante heterogênea, podendo ser influenciada por fatores virais, ambientais e relacionados ao hospedeiro. Idade na infecção aguda é o fator mais importante relacionado ao hospedeiro na evolução para cronicidade. Neonatos e crianças apresentam o maior risco de desenvolver hepatite B crônica quando comparados com adultos (67), bem como evoluir para cirrose e hepatocarcinoma (HCC) (5, 14, 98). O risco de desenvolver infecção crônica por HBV após exposição aguda é de 90% em recém-nascidos de mães HBeAg positivas; 25 a 30% em crianças abaixo de 5 anos e menos de 5% em adultos imunocompetentes (86). O estado imunológico é fundamental em receptores de órgãos submetidos à imunossupressão e co-infectados com o HIV, também aumentando o risco de desenvolvimento de hepatite crônica pelo HBV, bem como agravando sua

morbidade e mortalidade (22). Outros fatores ambientais como consumo de álcool e co-infecção com o vírus das hepatites C (HCV) e D (HDV) também parecem influenciar na progressão da doença (23). O papel dos fatores virais, incluindo o genótipo, as mutações e a replicação na história natural da hepatite crônica pelo HBV e sua resposta aos tratamentos antivirais ainda não está totalmente esclarecida.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da infecção crônica pelo HBV variam desde formas onde a doença praticamente inexistente até formas que progridem para cirrose e hepatocarcinoma. Antes de discriminá-las, devem ser definidas algumas terminologias, adotadas pelo NIH (National Institutes of Health) (tabela 2).

Em áreas de prevalência intermediária ou baixa, a história prévia de hepatite aguda está presente em apenas 30 a 50 % dos pacientes com hepatite crônica pelo HBV, estando praticamente ausente nas áreas de elevada prevalência, onde predomina a infecção perinatal.

A grande maioria dos pacientes com hepatite crônica pelo HBV é assintomática, a não ser naqueles que tenham evoluído para cirrose descompensada ou apresentem manifestações extra-hepáticas. Alguns pacientes referem sintomas inespecíficos, como astenia, enquanto outros, num eventual surto de exacerbação, podem apresentar quadros sugestivos de hepatite aguda ou mesmo evoluir para forma fulminante.

O exame físico pode ser normal ou, naqueles com hepatopatia mais avançada, revelar sinais de insuficiência hepática, como icterícia, telangiectasias, eritema palmar, hepatoesplenomegalia, ascite e encefalopatia. Embora os exames laboratoriais possam estar normais, habitualmente são encontradas elevações leves a moderadas de AST e ALT. Há suspeita de evolução para cirrose quando há hiperesplenismo ou alteração das provas que traduzem a função hepática (hipoalbuminemia, prolongamento do tempo da protrombina e hiperbilirrubinemia).

Manifestações Extra-hepáticas: provavelmente mediadas por imunocomplexos, podem ocorrer em 10 a 20 % dos pacientes com hepatite B. As duas principais manifestações são poliarterite nodosa (PAN) e doença glomerular. Na PAN as manifestações

clínicas são semelhantes aos pacientes HBV negativo (29) e pode haver melhora com terapia antiviral. O HBV pode levar à nefropatia membranosa e, menos frequentemente, à glomerulonefrite membranoproliferativa, sendo que esta se manifesta habitualmente em crianças (40, 43, 54).

Fases da Infecção Crônica pelo HBV: o curso da infecção crônica pelo HBV é determinado pela replicação viral e a resposta imune. Outros fatores que podem interferir na progressão desta hepatite são o gênero, a ingestão de álcool e a co-infecção com outros vírus. A infecção crônica consiste em duas fases: uma inicial, replicativa, com doença hepática ativa, e uma tardia, não replicativa, com remissão da doença hepática (36, 78). Nos pacientes que apresentaram infecção no período peri-natal, há ainda uma fase

TABELA 2	
National Institutes of Health Workshop on Management of Hepatitis B	
Terminologia	Definição / Critérios diagnósticos.
Hepatite B crônica	Doença crônica necroinflamatória do fígado causada por infecção persistente pelo HBV. Subdividida em HBeAg positiva e negativa.
	1. HBsAg positivo > 6 meses
	2. HBV DNA sérico > 10 <sup>5</sup> cópias/ml
	3. Elevação persistente ou intermitente de AST/ALT
Portador crônico inativo	4. Biópsia hepática mostrando atividade necroinflamatória
	Infecção do fígado persistente pelo HBV sem doença necroinflamatória significativa ou em progressão
	1. HBsAg positivo > 6 meses
	2. HBeAg negativo, anti-HBe positivo
	3. HBV DNA < 10 <sup>5</sup> cópias/ml
Hepatite B resolvida	4. Níveis de AST/ALT persistentemente normais
	5. Biópsia hepática confirmando ausência de hepatite
	Infecção prévia por HBV sem evidência atual de atividade virológica, bioquímica ou histológica de doença ativa ou infecção.
	1. Presença de anti-HBc positivo (com ou sem anti-HBs)
Exacerbação aguda ('flare')	2. HBsAg negativo
	3. HBV DNA indetectável
	4. Níveis normais de ALT
Reativação de Hepatite B	Elevações intermitentes de atividade das transaminases > 10 x LSN ou > 2 x valor basal.
Clareamento do HbeAg	Reaparecimento de doença necroinflamatória em indivíduo sabidamente portador inativo de HBsAg ou com infecção resolvida
	Perda de HBeAg em pessoa previamente HBeAg positiva com detecção do anti-HBe e queda do HBV DNA para < 10 <sup>5</sup> cp/ml

adicional de imunotolerância, onde há acentuada replicação viral mas sem que esta seja acompanhada de doença hepática ativa (55) (Figura 4).

1) Fase replicativa: Imunotolerante – Em pacientes com infecção peri-natal a fase inicial é caracterizada por elevada replicação viral – presença do HBeAg e alta carga viral (HBV DNA) no soro – mas sem evidência de doença hepática ativa, caracterizada por ausência de sintomas, ALT normal e mínimas alterações na biópsia hepática (14, 58). Acredita-se que a ausência de doença hepática, a despeito da elevada replicação viral, deva-se a imunotolerância ao HBV (38), entretanto o mecanismo exato ainda é desconhecido. Estudos em ratos sugerem que pode ocorrer passagem do HBeAg materno que levaria à falta de resposta das células T ao HBeAg e ao HBcAg, resultando em uma destruição apenas parcial dos hepatócitos infectados (70). Acredita-se que a imunotolerância seja a maior razão para a má resposta ao tratamento com interferon

em pacientes asiáticos HBeAg positivo que têm ALT normal.

Esta fase habitualmente dura de 10 a 30 anos, quando é pequena a soroconversão espontânea do HBeAg (53, 60). Estudos em crianças chinesas encontraram HBeAg em até 90% nas menores de 5 anos e até 80% nas abaixo de 20 anos (53, 58). A taxa cumulativa de clareamento espontâneo do HBeAg é estimada em 2% durante os primeiros três anos e apenas 15% após 20 anos de infecção (60, 37). Esta baixa taxa de clareamento viral em adolescentes e adultos jovens é a principal causa da elevada freqüência de transmissão materno-fetal em países asiáticos.

2) Fase Replicativa: Clareamento Imune – A transição da fase imuno-tolerante para a fase de clareamento imune ocorre durante a segunda e terceira décadas em pacientes infectados no período peri-natal. Nesta fase, o clareamento espontâneo do HBeAg aumenta para uma taxa anual de 10 a 20% (53, 60). Uma taxa de soroconversão de 70% durante 10 anos de acompanhamento foi descrita em

estudos populacionais envolvendo 1536 pacientes no Alasca que adquiriram a infecção durante a fase adulta (68).

Freqüentemente a soroconversão do HBeAg é acompanhada por exacerbações bioquímicas (elevações abruptas de ALT) (49, 51, 59), provavelmente devido ao súbito aumento da lise de hepatócitos infectados. Habitualmente este fato é precedido por uma elevação do HBV-DNA no soro (65) e um deslocamento do HBcAg do núcleo para o citoplasma nos hepatócitos (37), sugerindo que o clareamento imune pode ser disparado por um aumento da carga viral ou por uma alteração na apresentação dos antígenos virais. A maioria das exacerbações é assintomática e descoberta em exames de rotina, entretanto, algumas se apresentam com sintomas de hepatite aguda, por vezes com surgimento do anti-HBc IgM, podendo levar à confusão diagnóstica em pacientes que não tem o diagnóstico prévio de hepatite B crônica (18). Algumas exacerbações podem cursar com elevação de alfa-fetoproteína, gerando dúvidas quanto à presença de HCC (59, 48). Pode ocorrer descompensação hepática durante a exacerbação em um pequeno percentual de pacientes (82), podendo exigir tratamento com análogos nucleot(s)ídeos ou mesmo transplante hepático. Nem todas as exacerbações são acompanhadas de soroconversão do HBeAg e de clareamento do HBV DNA (51, 59), por vezes levando à surtos recorrentes que podem aumentar o risco de cirrose e HCC.

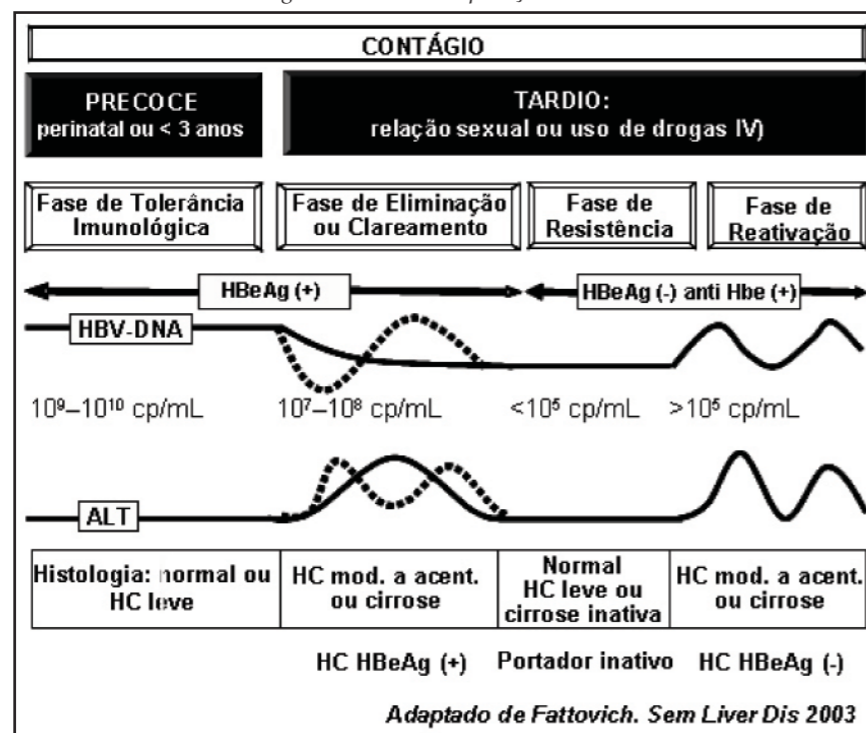
3) Fase não replicativa ou de baixa replicação – pacientes nesta fase apresentam HBeAg negativo e anti-HBe positivo. Em alguns pacientes a replicação viral cessa embora persistam com HBsAg positivo. Estes pacientes têm HBV DNA indetectável (ou em níveis muito baixos) e a doença hepática encontra-se em remissão, evidenciada pela normalização da ALT e resolução da atividade necroinflamatória na biópsia hepática. Alguns pacientes com infecção crônica pelo

HBV tornam-se HBsAg negativo. A taxa anual de clareamento do HBsAg é estimada em 0.5 a 2 % em pacientes do oeste e muito menor (0.1 a 0.8 %) em países asiáticos (4, 52). Na maioria dos estudos, pacientes não cirróticos que clarearam o HBsAg parecem ter bom prognóstico (17, 19), entretanto este fato não exclui totalmente a evolução para cirrose e HCC (39, 99). Em uma série de 55 pacientes que clarearam espontaneamente o HBsAg, ocorreram complicações em 33% (11 HCC, 6 cirroses, 1 insuficiência hepática subfulminante) durante um acompanhamento de 23 meses (39). Essa capacidade do HBV causar complicações a despeito do clareamento do HBsAg provavelmente deve-se à sua integração ao genoma do hepatócito do hospedeiro. Esse estudo provavelmente superestimou a freqüência com que isso ocorre, uma vez que 20 pacientes (36%) tinham co-infecção com hepatite C ou D. Além deste fato, alguns poderiam ter cirrose subdiagnosticada antes da soroconversão.

Muitos pacientes (28 % em algumas séries) na fase não replicativa apresentam HBV DNA indetectável no soro quando usados testes de hibridização mas persistem com HBV DNA positivo quando testados por PCR (19). Estes pacientes podem ter baixa replicação do HBV mas a doença hepática é habitualmente inativa. Uma proporção pequena de pacientes com este perfil (portadores inativos) pode estar infectada com uma mistura de forma selvagem do HBV e variantes com depleção na região pré-S1, que está associada com uma redução da síntese de HBsAg (12). Quando estes pacientes são submetidos à imunossupressão pode ocorrer reativação da replicação do HBV com reaparecimento do HBeAg e do HBV DNA (por hibridização) no soro com recrudescimento da doença hepática (61).

Um percentual pequeno de pacientes persiste com níveis moderados de replicação do HBV e doença hepática em atividade

Figura 4: Fases da Replicação do HBV



(elevação de ALT e inflamação crônica na biópsia) (8, 57). Estes pacientes com hepatite crônica HBeAg-negativo podem ter um tipo residual de vírus selvagem ou uma variante do HBV que não produz HBeAg devido a mutação precorre ou core promoter (10, 13, 56, 73).

## EVOLUÇÃO DA HEPATITE PELO HBV

Em portadores referidos para centros clínicos a incidência relatada de cirrose é de 2 a 3% por ano. Para pacientes com cirrose compensada a sobrevida é de 84% em 5 anos e 68% em 10 anos; para cirrose descompensada a sobrevida é de 14% em 5 anos. O clareamento do HBeAg, espontâneo ou após terapia antiviral, reduz o risco de descompensação hepática e melhora a sobrevida.

Fatores de risco para carcinoma hepatocelular (HCC) em pacientes com hepatite B crônica incluem gênero masculino, idade avançada, história familiar de HCC, presença de cirrose e co-infecção com HCV. Esta pode ainda determinar progressão mais rápida da doença hepática. A co-infecção HIV e HBV leva a maiores níveis de HBV DNA, menores taxas de soroconversão espontânea e maior gravidade da doença hepática.

## AVALIAÇÃO E MANEJO DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO HBV:

Todo portador crônico do HBV deve ser avaliado inicialmente com história e exame físico, exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma, ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TAP e albumina, além dos marcadores sorológicos (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-Hbe). Embora nem sempre disponível, o HBV DNA quantitativo deve ser sempre solicitado. A avaliação inicial também inclui o anti-HCV, o anti-HAV (total) e o rastreamento para HCC (ver adiante).

Biópsia hepática deve ser considerada

para pacientes que preenchem critérios para hepatite crônica ou quando há dúvida diagnóstica.

O HBV DNA habitualmente é passível de detecção por técnicas mais sensíveis, portanto foi estabelecido um valor arbitrário de 105 cópias/ml para tentar determinar se há ou não replicação viral, válido especialmente para pacientes HBeAg positivo. Para casos HBeAg negativo acredita-se que um valor inferior (entre 10.000 e 30.000 cp/mL) poderia ser mais adequado.

### RECOMENDAÇÕES:

1. Todas as pessoas com hepatite crônica B não imunes à hepatite A devem receber duas doses de vacina com intervalo de 6 a 18 meses.
2. Todos os portadores do HBV devem realizar o rastreamento periódico para HCC. Como o tempo de duplicação do tumor varia entre 2 e 12 meses, com média de 4 meses, recomenda-se ultra-sonografia abdominal (se possível com doppler colorido) e alfa feto-proteína a cada seis meses.
3. Abstinência ou consumo limitado de álcool.
4. Orientar prevenção de transmissão de hepatite B:
  - a. Aconselhar portadores com relação à prevenção da transmissão
  - b. Testar contatos sexuais e domiciliares de portadores (HBs e anti-HBs) e, se negativos, vacinar.
  - c. Fornecer imunoglobulina (HBIg) e vacinar recém-nascidos de mães infectadas. Depois completar o calendário de vacinação.
  - d. Testar pessoas com comportamento de risco para avaliar resposta à vacinação.

Seguimento de pacientes não considerados para tratamento:

1. HBeAg positivo com altos níveis de HBV DNA (> 105 cp/mL), mas ALT normal:

monitorização a cada 3 a 6 meses. Se ALT entre 1 e 2 x LSN, considerar biópsia hepática e tratamento se houver atividade necroinflamatória ou fibrose.

2. Estado de portador inativo: ALT a cada 6-12 meses. Se ALT entre 1 e 2 x LSN, checar nível HBV DNA e excluir outras causas de doença hepática.

## TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA PELO HBV

A hepatite crônica B é uma doença bastante heterogênea, devendo, em suas apresentações clínicas, ser consideradas a atividade necroinflamatória, nem sempre bem traduzidas pelas aminotransferases, o grau de fibrose e a presença de replicação viral, seja pelo achado do HBeAg, seja pela presença de mutações, onde por vezes a quantificação da carga viral (HBV-DNA) apresenta limites de corte ainda não totalmente definidos. Diante destas variáveis e dos recentes avanços terapêuticos, onde ao interferon e à lamivudina, utilizados nas décadas de 80 e 90, respectivamente, somaram-se recentemente o interferon pegilado e outros dois análogos nucleos(t)ídeos, o adefovir dipivoxil e o entecavir, surgiram questionamentos em relação a qual paciente tratar, quando iniciar e por quanto tempo manter a medicação, qual droga usar ou mesmo se haveria espaço para associações entre elas.

Para fomentar ainda mais este já controverso tema, deve ser considerada a possibilidade da carga viral, por si só, ser indicativa de tratamento, uma vez que esta poderia ser mais importante na evolução para cirrose e hepatocarcinoma (16) do que os achados clínicos e histológicos, habitualmente utilizados. Estudos recentes tentam ainda saber se a genotipagem do HBV poderia influenciar na decisão terapêutica.

O objetivo final do tratamento da hepatite crônica B (HCB) deve ser prevenir a evolução para cirrose e para o hepatocarcinoma, o

que pode ser conseguido através da queda da replicação viral, da eliminação do HBV-DNA sérico e da soroconversão do HBeAg (nas cepas “selvagens”), uma vez que a cura definitiva, representada pela negativação do HBsAg e surgimento do anti-HBs, é um fato raro devido à formação do ccc-DNA. Por esta razão, a avaliação dos resultados de estudos que envolvem novas drogas deve levar em consideração quais os objetivos do tratamento: resposta bioquímica (normalização da ALT), histológica (melhora da atividade inflamatória e fibrose), virológica (queda na carga viral – HBV-DNA < 100.000 cp/mL), sorológica (soroconversão do HBeAg) ou mesmo completa (todas as anteriores com negativação do HBsAg).

Para tentar estabelecer o melhor tratamento do HBV foram elaborados nos últimos anos alguns consensos, dentre os quais se destacam os das Associações Européia (EASL) (21), Americana (AASLD) (62) e Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado (50).

Estes consensos foram recentemente avaliados pela Sociedade Brasileira de Hepatologia que elaborou, em cima deste material, um consenso nacional, abordado aqui (26).

Inicialmente os pacientes são divididos entre HBeAg positivo e HBeAg negativo e posteriormente estes dois grupos são subdivididos de acordo com sua carga viral (HBV-DNA maior ou menor que 105 cópias por mL) e nível da ALT (maior ou menor que duas vezes o limite superior da normalidade), sendo que a histologia também é levada em consideração no momento do tratamento, de acordo com a tabela 3.

Caso o HBV-DNA não esteja disponível, considerar apenas os achados laboratoriais (ALT) e histológicos. Especialmente no grupo HBeAg positivo as cargas virais estão habitualmente elevadas.

Nos pacientes HBeAg positivo que apresentam replicação viral (> 105 cop/mL) mas com ALT pouco alterada (< 2 x LSN) a conduta expectante baseia-se principalmente no fato

deste grupo responder mal ao tratamento. A razão de protelar o tratamento naqueles com elevada replicação viral e ALT elevada por um período de 3 a 6 meses deve-se pelo fato de poder tratar-se de hepatite B em fase de soroconversão espontânea do HBeAg.

Nos pacientes HBeAg negativo e carga viral muito elevada (> 107 cop/mL) e ALT > 2 x LSN a resposta ao interferon é menor e a preferência é pelo tratamento com um dos análogos nucleosídeos

Até o momento, o tratamento da hepatite B, quando indicado, pode ser feito indistintamente com qualquer uma das opções terapêuticas aprovadas (descritas na tabela 4), devendo ser consideradas algumas preferências.

Embora o leque de opções tenha aumentado e existam outras drogas promissoras em fase final de avaliação, como tenofovir, clevidina, telbivudina e emtricitabina, ao iniciar o tratamento deve-se ter em mente que há basicamente dois tipos de opção terapêutica. No primeiro (análogos nucleos(t)ídeos) a doença não é curada, mas controlada com a supressão da replicação viral, pode ter duração indeterminada, é sujeita ao aparecimento de mutações que induzem a resistência (a princípio menos frequentes com as novas drogas), mas que tem a vantagem de praticamente não apresentar efeitos colaterais. No segundo (interferon convencional e pegilado), a despeito dos efeitos adversos (febre, as-

tenia, mialgia, cefaléia, astenia, cefaléia, irritabilidade, depressão, plaquetopenia, neutropenia, etc.), não há indução de resistência, a duração é finita e existe maior chance de cura definitiva, inclusive com a soroconversão do HBsAg. Por essas razões, atualmente a maioria dos grupos, incluindo o consenso da SBH, preconiza o interferon alfa convencional ou pegilado como drogas de primeira linha para tratamento.

O interferon é uma citosina com propriedades imunomoduladoras e antivirais. O uso do interferon-alfa convencional nos esquemas mencionados na tabela 4 tem induzido remissão em somente 25 a 40% dos casos, nos diversos estudos realizados (35). Wong e cols. (97), em meta-análise de 16 estudos, incluindo 837 casos, observaram, respectivamente nos tratados e controles, negatização do HBeAg em 33% e 12% (p=0,0001), do HBV DNA em 37% e 17% (p=0,0001) e do HBsAg em 7,8% e 1,8% (p=0,001). Os resultados com o interferon pegilado na hepatite B parecem ser semelhantes (32 a 43% de resposta virológica sustentada), entretanto não há estudos comparando este com o interferon convencional nas doses habitualmente usadas, apenas com a lamivudina. A vantagem é que a dose foi a mesma utilizada para hepatite C (180 mcg de peginterferon alfa 2a), contudo o tempo de tratamento foi estendido por um ano.

No caso de contra-indicação ao uso do interferon (descompensação hepática,

infecções ativas, doenças auto-imunes, granulocitopenia ou plaquetopenia críticas, depressão psíquica acentuada, além de comorbidades mórbidas de maior gravidade) e nos pacientes HBeAg positivo com ALT proeminentemente elevada (> 5 x LSN), a droga de escolha pelo consenso da SBH é a Lamivudina. Esta droga é um nucleosídeo análogo da deoxicidina, bem absorvível por via oral, com potente ação inibitória sobre a transcriptase reversa, a síntese do DNA viral e, em consequência, sobre a replicação do HBV. Embora a supressão viral ocorra em um número significativo de casos, devem ser monitoradas ALT a cada três e HBV-DNA a cada seis meses para avaliar desenvolvimento de resistência a droga (elevação da ALT e aumento do HBV-DNA em 1 log10). Caso isso ocorra, deve ser feita substituição por adefovir, mantendo-se a associação das duas drogas por pelo menos três meses, de forma a evitar surto de exacerbação da doença.

O adefovir dipivoxil é uma prodroga oral do adefovir, um análogo do monofosfato de adenosina. Seu metabólito ativo, o difosfato de adefovir, inibe a DNA polimerase viral. Sua estrutura acíclica parece predispor menos a indução de resistência para a droga.

A duração do tratamento, tanto da lamivudina como com o adefovir, ainda não está bem definida mas, a princípio, deve ser mantida por até seis meses após a soroconversão do HBeAg. Caso a soroconversão não ocorra, a droga deve ser mantida até que haja evidência de resistência.

Após a suspensão dos análogos nucleos(t)ídeos, mesmo havendo soroconversão do HBeAg, o paciente deve ser monitorado com ALT e HBV-DNA quantitativo (quando disponível), pelo risco de recidiva da doença.

Quanto ao entecavir, os resultados do primeiro ano são promissores, entretanto o tempo de avaliação ainda é pequeno para que possa ser adequadamente avaliado o percentual de

soroconversão e de resistência à droga.

No caso de cirrose compensada o interferon convencional ou pegilado podem ser usados, entretanto, devido ao risco de descompensação, a preferência seria pelos análogos nucleos(t)ídeos. Pode ser usada lamivudina isolada, desde que monitoradas a ALT e a carga viral, contudo a associação com adefovir pode ser a melhor opção nestes casos, uma vez que a sua ação é rápida, a resposta duradoura e o índice de resistência pequeno. O entecavir tem grande potencia mas ainda poucos estudos. Pode ser que a associação deste com a lamivudina proporcione uma ação mais rápida.

Na cirrose descompensada o paciente deve ser encaminhado para o transplante, sendo imediatamente iniciado lamivudina ou entecavir, pela sua rapidez no início de ação, estando contra-indicado o interferon.

No transplante hepático a associação da imunoglobulina (HBIG), iniciada na fase anepática, com a lamivudina, instituída antes do transplante, é a combinação ideal para reduzir para 10% a recidiva do HBsAg, que ocorre em até 60% dos casos com monoterapia com lamivudina que têm replicação no momento da cirurgia. No caso de resistência, deve ser trocada para adefovir.

O tratamento da hepatite B na infância deve ser considerado em crianças maiores que dois anos com evidência de replicação viral (HBeAg ou HBV-DNA), elevação da ALT superior a 1,3 vezes o valor normal e histologia compatível com hepatite crônica (> A1, F1 de METAVIR). Pode ser feito com interferon convencional (6MU/m<sup>2</sup>) 3x/semana por 24 semanas (chance de soroconversão de 20-58% no ocidente e 3-17% no oriente). Caso não haja resposta bioquímica ou virológica em 24-48 semanas, pode ser trocado para lamivudina, que tem soroconversão do HBeAg em 25% dos pacientes com até 20% de desenvolvimento de mutação YMDD.

TABELA 4: Drogas aprovadas para o tratamento da Hepatite B

Droga	HBeAg positivo	HBeAg negativo
Interferon convencional	4,5 a 5 MU SC diariamente ou 9 a 10 MU SC 3x/semana por 16 a 24 semanas	5 a 6 MU SC 3x/sem. por 48 a 96 semanas
Lamivudina	100 a 150 mg VO diário por 1 ano ou até 6 meses após a soroconversão do HBeAg.	Mesmo esquema do HBeAg positivo
Interferon pegilado	180 mcg/semana (alfa-2a) ou 1,5 mcg/Kg/semana (alfa-2b) por 48 semanas	Mesmo esquema do HBeAg positivo
Adefovir dipivoxil	10 mg/dia VO por tempo indeterminado (até a soroconversão do HBeAg?)	Mesmo esquema do HBeAg positivo
Entecavir	0,5 a 1,0 mg/dia por tempo indeterminado	Mesmo esquema do HBeAg positivo

MU=milhões de unidades, SC=via subcutânea, VO=via oral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTI, A., DIANA, S., SCULARD, G.H. et al. Detection of a new antibody system reacting with Dane particles in hepatitis B virus infection. *Br Med J*, v. 2 (6144), p. 1056-8, 1978
- ALBERTI, A., DIANA, S., SCULLARD, G.H. et al. Full and empty Dane particles in chronic hepatitis B virus infection: relation to hepatitis B e antigen and presence of liver damage. *Gastroenterology*, v. 75, n.5, p. 869-74, 1978
- ALTER, M.J., HADLER, S.C., MARGOLIS, H.S. et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*, v. 263, n. 9, p. 1218-22, 1990
- ALWARD, W.L., MCMAHON, B.J., HALL, D.B. et al. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis*, v. 151, n. 4, p. 604-9, 1985
- BEASLEY, R.P., HWANG, L.Y., LIN, C.C. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*, v. 2 (8256), p.1129-33, 1981
- BERNINGER, M., HAMMER, M., HOYER, B. et al. An assay for the detection of the DNA genome of hepatitis B virus in serum. *J Med Virol*, v. 9, n. 1, p. 57-68, 1982
- BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*, v. 191, p. 101-106, 1965
- BONINO, F., ROSINA, F., RIZZETTO, M. et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology*, v. 90, n. 5, p. 1268-73, 1986
- BRASIL, L.M., FONSECA, J.C.F., SOUZA, R.A.B. Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 36, n. 5, p. 565-70, 2003
- BRUNETTO, M.R., GIARIN, M.M., OLIVERI, F. et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 88, n. 10, p. 4186-90, 1991
- BRUNETTO, M.R., OLIVERI, F., ROCCA, G. et al - Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology*, v.10(2), p. 198-202, 1989.
- CABRERIZO, M., BARTOLOMÉ, J., CARAMELLO, C. et al. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology*, v. 32, n. 1, p. 116-23, 2000
- CARMAN, W.F., JACYNA, M.R., HADZIYANNIS, S. et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet*, v. 2, n. 8663, p. 588-91, 1989
- CHANG, M.H., HWANG, L.Y., HSU, H.C. et al. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology*, v.8, n. 2, p. 374-7, 1988
- CHANG, M.H., HSU, H.Y., HSU H.C. et al. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology*, v. 22, n. 5, p. 1387-92, 1995
- CHEN, C.J., YANG, H.I., SU, J. et al. Viral load is a strong predictor of liver cirrhosis risk in people chronically infected with Hepatitis B virus regardless of Hepatitis B E antigen status. Abstract 476, EASL, 2005.
- CHEN, Y.C., SHEEN, I.S., CHU, C.M. et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology*, v. 123, n. 4, p. 1084-9, 2002
- CHU, C.M., LIAW, Y.F., PAO, C.C. et al. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology*, v. 9, n. 3, p. 452-6, 1989
- CHUNG, H.T., LAI, C.L., LOK, A.S. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology*, v. 22, n. 1, p. 25-9, 1995
- CONJEEVARAM, H.S., LOK, A.S. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. v. 38, Suppl 1, p. S90-103, 2003
- DE FRANCHIS, R., HADENGUE, A., LAU, G. et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*. v. 39(Suppl 1), p. S3-S25, 2003
- DI MARTINO, V., THEVENOT, T., COLIN, J.F. et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, v. 123, n. 6, p. 1812-22, 2002
- DONATO, F., TAGGER, A., CHIESA, R. et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case control study in Italy. *Hepatology*, v. 26, p. 579-84, 1997
- EL SHEIKH, N., WOOLF, I.L., GALBRAITH, R.M., et al. e Antigen-antibody system as indicator of liver damage in patients with hepatitis-B antigen. *Br Med J*, v. 4 (5991), p. 252-3, 1975
- FERRAZ, M.L., YORADJIAN, A., BARBIERI, A., et al. Epidemiology of acute hepatitis B in a university hospital in São Paulo, Brazil: retrospective study of two five-year periods. *Rev Paul Med*, v. 116, n. 3, p. 1695-9, 1998
- FONSECA, J.C., GONÇALVES, C.F., COSTA, M.A. et al. Consenso sobre condutas nas Hepatites Virais B e C. *GED* v. 24 (supl 1), 2005.
- FUJIWARA, K., YOKOSUKA, O., EHATA, T. et al. The two different states of hepatitis B virus DNA in asymptomatic carriers: HBe-antigen-positive versus anti-HBe-positive asymptomatic carriers. *Dig Dis Sci*, v. 43, n. 2, p. 368-76, 1998.
- GONÇALES JÚNIOR, F.L., BOCCATO, R.S., PEDRO, R.D.J. et al. Prevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in blood donor candidates at the Campinas hemocenter]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, v. 35, n. 1, p. 45-51, 1993
- GUILLEVIN, L., LHOPE, F., COHEN, P. et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*, v. 74, n. 5, p. 238-53, 1995
- GUST, I.D. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut*, v. 38 Suppl 2, p. S18-23, 1996
- HADZIYANNIS, S.J., LIEBERMAN, H.M., KARVOUNTZIS, G.G. et al. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology*, v. 3, n. 5, p. 656-62, 1983
- HESS, G., NIELSEN, J.O., ARNOLD, W. et al. e System and intrahepatocellular HBcAG and HBsAG in HBsAG positive patients with liver diseases and healthy carriers. *Scand J Gastroenterol*, v. 12, n. 3, p. 325-30, 1977.
- HOOFNAGLE, J.H., DUSHEIKO, G.M., SEEFF, L.B. et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med*, v. 94, n. 6, p. 744-8, 1981
- HOOFNAGLE, J.H., SHAFRITZ, D.A. & POPPER, H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HbsAg carrier state. *Hepatology*, v. 7, n. 4, p. 758-63, 1987
- HOOFNAGLE, J.H., DI BISCEGLIE, A.M. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med*, v. 336, p. 347-356, 1997
- HOOFNAGLE, J.H., DUSHEIKO, G.M., SEEFF, L.B. et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med.*, v. 94, n. 6, p. 744-8, 1981
- HSU, H.C., SU, I.J., LAI, M.Y. et al. Biologic and prognostic significance of hepatocyte hepatitis B core antigen expressions in the natural course of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, v. 5, n. 1, p. 45-50, 1987
- HSU, H.Y., CHANG, M.H., HSIEH, K.H. et al. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*, v. 15, n. 5, p. 770-6, 1992
- HUO, T.I., WU, J.C., LEE, P.C. et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*, v. 28, n. 1, p. 231-6, 1998
- JOHNSON, R.J., COUSER, W.G. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int.*, v. 37, n. 2, p. 663-76, 1990
- KANEKO, S., FEINSTONE, S.M., MILLER, R.H. Rapid and sensitive method for the detection of serum hepatitis B virus DNA using the polymerase chain reaction technique. *J Clin Microbiol*, v. 27, n. 9, 1930-3, 1989
- KANEKO, S., MILLER, R.H., FEINSTONE, S.M. et al. Detection of serum hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 86, n. 1, p. 312-6, 1989
- LAI, K.N., LAI, F.M., CHAN, K.W. et al. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med*, v. 63, n. 240, p. 323-33, 1987
- LAI, M.E., SOLINAS, A., MAZZOLENI, A.P. et al. The role of pre-core hepatitis B virus mutants on the long-term outcome of chronic hepatitis B virus hepatitis. A longitudinal study. *J Hepatol*, v. 20, n. 6, p. 773-81, 1994
- LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, v. 11, n. 2, p. 97-107, 2004
- LEE, W.M. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, v. 337, p. 1733-45, 1997
- LIAW, Y.F., TAI, D.I., CHU, C.M., et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*, v. 8, n. 3, p. 493-6, 1988
- LIAW, Y.F., CHU, C.M., HUANG, M.J. et al. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver*, v. 4, n. 5, p. 301-6, 1984
- LIAW, Y.F., CHU, C.M., SU, I.J. et al. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*, v. 84, n. 2, p. 216-9, 1983
- Liaw, Y.F., Leung, N., Guan, R. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol*, v. 18, n. 3, p. 239-45, 2003
- LIAW, Y.F., PAO, C.C., CHU, C.M. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology*, v. 7, n. 1, p. 1-3, 1987
- LIAW, Y.F., SHEEN, I.S., CHEN, T.J. et al. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B



- virus infection: a prospective study. *Hepatology*, v. 3, n. 4, p. 627-31, 1991
53. LIAW, Y.F., CHU, C.M., LIN, D.Y. et al. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*, v. 13, n. 4, p. 385-91, 1984
54. LIN, C.Y. Clinical features and natural course of HBV-related glomerulopathy in children. *Kidney Int*, v. 35(Suppl), p. 546-53, 1991
55. LOK, A.S. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig Dis*, v. 10, n. 1, p. 46-52, 1992
56. LOK, A.S., AKARCA, U., GREENE, S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 91, n. 9, p. 4077-81, 1994
57. LOK, A.S., HADZIYANNIS, S.J., WELLER, I.V. et al. Contribution of low level HBV replication to continuing inflammatory activity in patients with anti-HBe positive chronic hepatitis B virus infection. *Gut*, v. 25, n.11, p. 1283-7, 1984
58. LOK, A.S., LAI, C.L. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology*, v. 8, n. 5, p. 1130-3, 1988
59. LOK, A.S., LAI, C.L. Alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 9, n. 1, p. 110-5, 1989
60. LOK, A.S., LAI, C.L., WU, P.C. et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, v. 92, n. 6, p. 1839-43, 1987
61. LOK, A.S., LIANG, R.H., CHIU, E.K. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, v. 100, n. 1, p. 182-8, 1991
62. LOK, A.S., MCMAHON, B.J. AASLD Practice Guidelines: Hepatitis B. *Hepatology*, v. 39, n. 3, p. 857-61, 2004
63. MAGNIUS, L. O., LINDHOLM, A., LUNDIN, P. et al. A new antigen-antibody system. Clinical significance in long-term carriers of hepatitis B surface antigen. *JAMA*, v. 231, n. 4, p. 356-9, 1975
64. MAGNIUS, L.O., NORDER, H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology*, v. 38, p. 24-34, 1995
65. MARUYAMA, T., IINO, S., KOIKE, K. et al. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, v. 105, n. 4, p. 1141-51, 1993
66. MASON, W. S., ALDRICH, C., SUMMERS, J. et al. Asymmetric replication of duck hepatitis B virus DNA in liver cells: Free minus-strand DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 79, n. 13, p. 3997-4001, 1982
67. MATTHEWS G.V, NELSON M.R. The management of chronic hepatitis B infection. *Int J STD AIDS*, v.12, n. 6, p. 353-7, 2001
68. MCMAHON, B.J., HOLCK, P., BULKOW, L. et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*, v. 135, n. 9, p. 759-68, 2001
69. MICHALAK, T. I., PASQUINELLI, C., GUILHOT, S. et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis [published erratum appears in *J Clin Invest*, v. 94, n.2, following 905, 1994.]. *J Clin Invest*, v. 93, n. 1, 230-9, 1994.
70. MILICH, D.R., JONES, J.E., HUGHES, J.L. et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 87, n. 17, p. 6599- 603, 1990
71. MOUTINHO, R. Aspectos clínicos, laboratoriais e evolutivos da infecção pelo vírus da hepatite B: experiência do Setor de Hepatites da UNIFESP. Tese de Doutorado na Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, 2001
72. NIELSEN, J. O., DIETRICHSON, O., JUHL, E. Incidence and meaning of the “e” determinant among hepatitis- B-antigen positive patients with acute and chronic liver diseases: Report from the Copenhagen Hepatitis Acuta Programme. *Lancet*, v. 344, n. 7886, p. 913-5, 1974.
73. OKAMOTO, H., TSUDA, F., AKAHANE, Y. et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol*, v. 68, n. 12, p. 8102-10, 1994
74. PACHECO, M. Estudo da Mutação Pré-Core no Nucleotídeo (Nt.) 1896 em pacientes com a Infecção Crônica pelo Vírus da Hepatite B (HBV). Tese de Doutorado UNIFESP – 2001
75. PAWLITSKY, J. M., BASTIE, A., LONJON, I. et al. What technique should be used for routine detection and quantification of HBV DNA in clinical samples? *J Virol Methods*, v. 65, n. 2, p. 245-53, 1997
76. PFEFFEL, F., OESTERREICHER, C., PENNER, E. et al. Rational use of polymerase chain reaction-based detection of viral genomes in patients with serologic markers of hepatitis B or C virus infection. *Wien Klin Wochenschr*, v. 109, n. 1, p. 20-4, 1997
77. Programa Nacional de Hepatites Virais – Ministério da Saúde ([www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite](http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite))
78. REALDI, G., ALBERTI, A., RUGGE, M. et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-Hbe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, v. 79, n. 2, 195-9, 1980
79. ROOSSINCK, M.J., JAMEEL, S., LOUKIN, S.H. et al. Expression of hepatitis B viral core region in mammalian cells. *Mol Cell Biol*, v. 6, n. 5, p. 1393-400, 1986
80. SCAGLIONI, P.P., MELEGARI, M., WANDS, J.R. Posttranscriptional regulation of hepatitis B virus replication by the precore protein. *J Virol*, v. 71, n. 1, p. 345-53, 1997
81. SEEGER, C., GANEM, D., VARMUS, H.E. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science*, v. 232, n. 4749, p. 477-84, 1986
82. SHEEN, I.S., LIAW, Y.F., TAI, D.I. et al. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*, v. 89, n. 4, p. 732-5, 1985
83. SOARES, M.C., MENEZES, R.C., MARTINS, S.J. et al. Epidemiology of hepatitis B, C and D viruses among indigenous Parakanã tribe in the Eastern Brazilian Amazon Region. *Bol Oficina Sanit Panam*, v. 117, n. 2, p. 124-35, 1994
84. STEVENS, C.E., BEASLEY, R.P., TSUI, J. et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*, v. 292, n. 15, p. 771-4, 1975
85. SUMMERS, J., MASON, W.S. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*, v. 29, n. 2, p. 403-15, 1982
86. TASSOPOULOS, N.C., PAPAEVANGELOU, G.J., SJOGREN, M.H. et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*, v. 92, n. 6, p. 1844-50, 1987
87. TILLMANN, H., TRAUTWEIN, C., WALKER, D. et al - Clinical relevance of mutations in the precore genome of the hepatitis B virus. *Gut*, v. 37, n. 4, p. 568-73, 1995.
88. TIOLLAIS, P., CHARNAY, P., VYAS, G.N. Biology of hepatitis B virus. *Science*, v. 213, n. 4506, p. 406-11, 1981
89. TIOLLAIS, P., POURCEL, C., DEJEAN, A. The hepatitis B virus. *Nature*, v. 317, n. 6037, p. 489-95, 1985
90. TONG, S. P., LI, J. S., VITVITSKI, L. et al. Active hepatitis B virus replication in the presence of anti-HBe is associated with viral variants containing an inactive pre-C region. *Virology*, v. 176, n. 2, p. 596-603, 1990
91. TREPO, C.G., MAGNIUS, L.O., SCHAEFER, R.A. et al. Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease, and outcome in hepatitis B infections. *Gastroenterology*, v. 71, n. 5, p. 804-8, 1976
92. TUTTLEMAN, J.S., POURCEL, C., SUMMERS, J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*, v. 47, n. 3, p. 451-60, 1986
93. UCHIDA, T., SHIMOJIMA, S., GOTOH, K. et al. Pathology of livers infected with “silent” hepatitis B virus mutant. *Liver*, v. 14, n. 5, p. 251-6, 1994
94. VASCONCELOS, H.C., YOSHIDA, C.F., VANDERBORGHT, B.O. et al. Hepatitis B and C prevalences among blood donors in the south region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 89, n. 4, p. 503-7, 1994
95. WANG, G.H., SEEGER, C. The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. *Cell*, v. 71, n. 4, p. 663-70, 1992
96. WEI, Y., TAVIS, J.E., GANEM, D. Relationship between viral DNA synthesis and virion envelopment in hepatitis B viruses. *J Virol*, v. 70, n. 9, p. 6455-8, 1996
97. WONG, D.K.H., CHEUNG, A.M. et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, v. 119, p. 312-323, 1993
98. WU, T.C., TONG, M.J., HWANG, B. et al. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology*, v. 7, n. 1, p. 46-8, 1987
99. YUEN, M.F., WONG, D.K., SABLON, E. et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology*, v. 39, n. 6, p. 1694-701, 2004

## ABSTRACT

One third of the world population have been in contact with the hepatitis B virus (HBV), and a significant number of them persists as a chronic carrier, so they can develop cirrhosis, hepatic insufficiency and hepatocellular carcinoma (HCC). Recent developments on the field of molecular biology, like HBV DNA quantification, mutants and genotype identification, brings new comprehension of the several forms of clinical presentation of this severe world health problem. Such developments and new therapeutic agents, as pegylated interferon and nucleos(t)ídeos analogues changes substantially the chronic B hepatitis management. HBV structure, clinical and epidemiological aspects and the implication of these new acquisitions in the natural history and the management of this pathology are revisited in this chapter.

Endereço para correspondência:  
Rua Fonte da Saudade, 235/302  
Lagoa Tel: (21) 2535-6809.  
E-mail: [ralvariz@uerj.br](mailto:ralvariz@uerj.br)