

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DA HEPATITE B

Valeska Gonçalves Rabelo de Menezes

Resumo: A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é uma das principais causas de doenças hepáticas. Existem cerca de 350 milhões de portadores crônicos do VHB distribuídos ao redor do mundo, constituindo grave problema de saúde pública. Estudos admitem que a infecção evolua para a cura em 90% a 95% dos casos e para o estado de portador crônico nos restantes 5% a 10%; nos casos em que a infecção persiste o quadro pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. O vírus B circula primariamente no sangue e replica-se nos hepatócitos em torno de 10¹¹ (100.000.000.000 cópias m/l) x por dia e sobrevive até uma semana fora do corpo humano. O diagnóstico de qualquer das formas clínicas da hepatite B realiza-se através de técnicas sorológicas. Os médicos, hoje, possuem acesso a modernas técnicas laboratoriais capazes de avaliar a carga viral, o índice de replicação do agente infeccioso e a eficácia das novas medicações utilizadas.

Palavras-chaves: Hepatite B (VHB), Hepatite viral, marcador viral HBsAg

Abstract: Infection with hepatitis B virus (HBV) is a major cause of liver disease. It is estimated that there are 350 million chronic carriers of HBV spread around the world, constituting serious public health problem. . It is accepted that the infection progresses to cure 90% to 95% of cases and for the chronic carrier state in the remaining 5% to 10%; persistent infection may also result in cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. The B virus circulates in the blood and primarily replicates in hepatocytes around 10¹¹ (m 100 000 000 000 copies / l) x per day. The B virus survives until a week outside the human body. The diagnosis of any of the clinical forms of hepatitis B is realized through serological techniques. Doctors today have access to modern laboratory techniques able to assess the viral load, the rate of replication of the infectious agent and the effectiveness of new medications used.

Key – words: Hepatite B (VHB), Hepatite viral, marcador viral HBsAg

Introdução: O vírus da hepatite B (HBV) é transmitido através de lesões na pele e mucosa, relações sexuais , agulhas ou outros instrumentos contaminados. A transfusão de sangue e seus derivados fora da recomendação técnica (sem investigação laboratorial

para doenças transmissíveis), os procedimentos odontológicos, cirúrgicos e de hemodiálise que desrespeitam as normas universais de biossegurança, além do uso de drogas injetáveis, a transmissão perinatal também podem promover a transmissão do vírus. O período de incubação é de 30 a 180 dias, com média de 60 a 90 dias. Na população geral, esse vírus acomete preferencialmente indivíduos na faixa etária de 20 a 40 anos. A infecção pelo HBV é considerada alta onde a prevalência do marcador viral HBsAg é superior a 7%, ou onde 60% ou mais da população têm evidência sorológica de infecção prévia. Essa é a condição de regiões como a África, parte da América do Sul, Sudeste da Ásia, China, partes do Oriente Médio e ilhas do Pacífico. São consideradas como de endêmicas nas áreas aonde a prevalência do HBsAg vai de 2 a 7%. As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal, que têm em comum o hepatotropismo. Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução. Entre as doenças endêmico-epidêmicas, que representam problemas importantes de saúde pública no Brasil, salientam-se as Hepatites Virais, cujo comportamento epidemiológico, no nosso país e no mundo, tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos. As últimas décadas foram de notáveis conquistas no que se refere à prevenção, controle e diagnóstico das hepatites virais. Melhorias nas condições de higiene e de saneamento das populações, mais informação sobre formas de contágio, a vacinação contra a Hepatite B e as novas técnicas moleculares de diagnóstico contribuíram para o avanço da prevenção dessas doenças.

Desenvolvimento: O diagnóstico de qualquer das formas clínicas da hepatite B realiza-se através de técnicas sorológicas. Tais técnicas revelam-se fundamentais não apenas para o diagnóstico, mas também se mostram muito úteis no seguimento da infecção viral, na avaliação do estado clínico do paciente e na monitorização da terapêutica específica. As importantes descobertas realizadas nas áreas da virologia e da biologia molecular desses vírus, nos últimos anos, foram progressivamente sendo incorporados à rotina diária dos laboratórios de patologia clínica, permitindo aos médicos acesso às modernas técnicas capazes de avaliar a carga viral presente no indivíduo, o índice de replicação do agente infeccioso e a eficácia de novas medicações utilizadas no tratamento dessa virose. São analisados de forma sumária, os padrões de resposta sorológicos observados nas várias formas clínicas da hepatite B.

Hepatite aguda: a fase aguda da hepatite B caracteriza-se pela intensa replicação viral, que ocorre tanto nas formas sintomáticas, ictericas da doença, quanto nas anictéricas e oligossintomáticas. O período de incubação varia de 2 a 6 meses. Cerca de 6 semanas após a contaminação, o HbsAg já encontra-se presente no soro, podendo permanecer positivo nos casos agudos por até 180 dias quando então desaparece e dá lugar ao surgimento do anticorpo anti-HBs, algumas semanas ou meses depois, período esse denominado de janela imunológica. O surgimento do anticorpo anti-HBs indica sempre resolução do processo, conferindo imunidade duradoura à infecção pelo VHB. Cerca de 5% a 10% dos pacientes persistem com o AgHbs no soro além de 6 meses, tornando-se, portanto, portadores crônicos do vírus. Durante o período de incubação detectam-se, poucos dias após o surgimento do AgHbs, anticorpos dirigidos contra o AgHbc (antígeno core do vírus B); inicialmente surge a fração IgM (anti HbcIgM), marcador considerado diagnóstico para a fase aguda da hepatite B, embora esteja presente também em alguns indivíduos com forma crônica da doença, particularmente nos períodos de reativação. O anticorpo IgG contra o AgHbc também encontra-se presente na vigência da infecção aguda, quando aumenta progressivamente seus títulos no soro, permanecendo positivo em valores mais baixos, na maioria dos indivíduos, pelo resto da vida, mesmo após a cura da virose. O anti-HbcIgG constitui o marcador clínico e epidemiológico mais importante da infecção pelo VHB. Detectase o antígeno Hbe (AgHbe) na fase inicial da infecção, pouco antes do surgimento do quadro clínico da doença aguda. Constitui um marcador indicativo de alta replicação viral. Sua duração nessa fase revela-se efêmera, desaparecendo em poucas semanas, dando lugar ao aparecimento do anti-Hbe. Sua persistência, além de 3 meses no sangue, pode indicar evolução para a cronicidade. Embora, obviamente estejam presentes na vigência da fase aguda. O DNA do VHB e a atividade da DNA polimerase não são marcadores utilizados nessa fase. A detecção do AgHbs, anti-Hbc (IgM e IgG) e AgHbe/anti-Hbe se faz na atualidade, utilizando-se técnicas imunoenzimáticas (ELISA) e, mais raramente, radioensaio. Detecta-se o DNA-viral por PCR e a atividade da DNA polimerase, hoje pouco utilizada.

Hepatite fulminante: nas formas graves, fulminantes da hepatite B, o AgHbs desaparece rapidamente, em geral, dentro de 4 semanas após o surgimento do quadro clínico. Nessa modalidade da doença, o diagnóstico baseia-se no encontro do anti HbcIgM, que indica infecção aguda pelo VHB; o DNA viral mostra-se sempre presente na fase inicial do processo e deve ser solicitado rotineiramente nesses doentes. Se o indivíduo sobrevive

ou é submetido ao transplante hepático, o anti-Hbs pode surgir precocemente, denotando resolução da virose.

Hepatite crônica: os marcadores da hepatite B no sangue dos indivíduos com a infecção típica pelo vírus da hepatite B torna-se persistente. A demonstração da infecção pela mutante pré-core - anti Hbe (+); DNA-VHB (+) revela-se de grande importância na indicação terapêutica, uma vez que essa variante do vírus costuma responder mal à terapia com interferon. Co-infecções com outros vírus podem ser documentados sorologicamente; na associação com o vírus delta, o antidelta (anti- HD) total encontra-se presente, conjuntamente com o RNA do vírus detectado por PCR; na coinfeção com o vírus C, o anti VHC (ELISA de 3ª geração), com confirmação da positividade do resultado pelo immunoblot (RIBA) ou PCR para detecção do RNA do VHC, constitui o método de eleição para o diagnóstico. A biópsia hepática encontra a sua indicação na avaliação dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB. Nela pode-se graduar a magnitude do processo inflamatório e da fibrose e ainda, através de técnicas de imunohistoquímica, documentar a presença de antígenos S e Core do VHB no tecido. Também na co-infecção pelo vírus delta, a imunohistoquímica pode revelar o antígeno da hepatite delta (AgHD) no núcleo dos hepatócitos.

Cirrose hepática: na cirrose pelo VHB, pode haver ou não evidências de replicação viral. A presença do AgHbe e do DNA-VHB deve ser utilizada para distinguir as duas formas. Nos casos com replicação, a atividade necroinflamatória revela-se maior e pode levar mais rapidamente à descompensação da doença. Como já mencionado, a maioria dos doentes cirróticos exibe a presença do anti-Hbe. A infecção pela mutante pré-core parece condicionar a uma evolução mais rápida para cirrose hepática e portanto deve ser detectada precocemente.

Hepatocarcinoma: nos hepatocarcinomas relacionados ao VHB, o AgHbs e o anti-Hbc encontram-se, em geral, presentes no soro, embora em alguns pacientes, o AgHbs sérico possa apresentar-se negativo ou em baixos títulos, porém, mantendo-se a positividade do anti Hbc. A integração do DNA viral ao DNA do hospedeiro parece ser o evento inicial, que induz alterações celulares e no genoma do VHB, gerando processos de mutagênese e carcinogênese. As sequências do DNA do VHB podem ser identificadas por PCR em tecidos tumorais de pacientes AgHbs negativos, mas com anti-Hbc, e, mesmo, anti-Hbs séricos positivos. Portadores do VHB mostram, em geral, a presença do AgHbs no soro por mais de 6 meses e dosagens das aminotransferases séricas persistentemente normais. Em geral, não há sintomas ou sinais relacionados à infecção

crônica viral relatado pelo paciente. Os marcadores de replicação do VHB possivelmente estão presentes, embora a maioria dos casos demonstra ser HbeAg negativo e anti-Hbe positivo. Quando biopsiados, a histologia hepática não revela sinais de atividade inflamatória na grande maioria dos casos. Não há indicação de terapia antiviral para esses indivíduos, pois raramente apresentam resposta às medicações, devido a imunotolerância secundária à exposição precoce ao vírus.

Tabela 1 - Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB

Condição sorológica	Macadores	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc	Anti-HBs	HBV-DNA
Infecção crônica VHB		+	+	-	+	-	+
Infecção oculta VHB		-	-	-	+	-	+
Portador inativo VHB		+	-	+	+	-	+
Pré-core mutante		+	-	+	+	-	+
Infecção passada		-	-	-	+/-	+	-

Todos os métodos de análise do vírus da hepatite B apresentados nesse trabalho se mostram eficazes na detecção do vírus nos diferentes estágios e intensidade da infecção na população brasileira.

CONCLUSÃO: Apesar de todos os recentes avanços em relação ao diagnóstico, ao tratamento e à profilaxia da hepatite B, essa se mantém como um importante problema de saúde pública nos dias atuais. Particularmente relevante é o estudo da sua distribuição em diferentes populações humanas, uma vez que existem variações acentuadas na presença de marcadores segundo áreas e grupamentos distintos. Além disso, a busca do conhecimento da circulação viral representa uma atividade fundamental em vigilância epidemiológica, pois permite definir grupos de risco e orientar as estratégias de controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Passos ADC, Gomes UA, Figueiredo JFC, Nascimento MMP, Oliveira JM, Gaspar AMC et al. Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B numa

- pequena comunidade rural do Estado de São Paulo, Brasil. *Ver Saúde Pública* 1992;26:119-24.
2. Passos ADC, Gomes Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 13(supl 1):547, 1995.
 3. Lau JY, Wright Tl. Molecular virology and patogenesis of hepatitis B. *Lancet* 342:1336-1338, 1993.
 4. UA, Figueiredo JFC, Nascimento MMP, Oliveira JM, Gaspar AMC et al. Influência da migração na prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em comunidade rural. 1 - Análise da prevalência segundo o local de nascimento. *Ver Saúde Pública* 1993;27:30-5. Kiesslich D. Estudo epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B, em doadores de sangue de Manaus, AM - Brasil [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 1996.
 5. Geller M. & Scheinberg M. Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas – Para Clínicos, Pediatras e Residentes. Elsevir editora Ltda. Ed. 2005, Rio de Janeiro. pág. 497.
 6. Abbas, A.K. & Lichtman, A. H. *Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. Elsevir editora Ltda 3 ed. Rio de Janeiro 2009. pág. 292.