

## Análise do perfil epidemiológico e laboratorial de pacientes com hepatite B crônica naíve e em tratamento antiviral em um hospital de referência de Salvador – Bahia

*Analysis of epidemiological and laboratorial profile of patients with chronic hepatitis B naive and treated with antiviral medicine at a referral Hospital in Salvador – Bahia*

Mauricio de Souza Campos<sup>1\*</sup>, Maria Isabel Schinoni<sup>2</sup>, Luciano Kalabric Silva<sup>3</sup>, Sildecina Rugieri Pacheco<sup>4</sup>, Maria Isabel Magalhães Andrade dos Santos<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Bacharel em Saúde, Mestre e Doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA; <sup>2</sup>Médica. Professora Adjunta e Docente Permanente do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, UFBA; <sup>3</sup>Doutor em Patologia Humana e Experimental, UFBA. Professor Permanente do Programa de Pós-graduação de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz - FIOCRUZ-BA; <sup>4</sup>Mestre e Doutoranda de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - FIOCRUZ-BA. Coordenadora de Ensaios Clínicos do Núcleo de Hepatologia, HUPES – UFBA; <sup>5</sup>Mestre de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ- BA. Coordenadora de Ensaios Clínicos do Núcleo de Hepatologia, HUPES – UFBA

### Resumo

**Introdução:** a hepatite B é uma doença provocada pela infecção do vírus da hepatite B (VHB). A infecção pelo HBV pode causar hepatite aguda ou crônica, sendo as duas situações geralmente oligossintomáticas. Fatores comportamentais e genéticos, características demográficas ou concomitância de algumas substâncias tóxicas, aumentam o risco de cirrose e neoplasia primária do fígado, nos portadores crônicos do HBV. O tratamento na hepatite crônica visa reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, hepatocarcinoma e, conseqüentemente, o óbito. **Objetivo:** descrever as características epidemiológicas, marcadores sorológicos da infecção pelo HBV e marcadores bioquímicos de pacientes com HB crônica tratados e naíves em um hospital público de referência na Bahia. **Metodologia:** estudo descritivo analítico, com amostra de conveniência. Foram analisados soros de 57 indivíduos monoinfectados com diagnóstico de hepatite B crônica e categorizados em grupo 1: pacientes em tratamento antiviral (n=24) e grupo 2: pacientes infectados naíve (n=33). **Resultados:** o número de mulheres infectadas foi maior que o de homens. A terceira e quinta décadas de vida apresentaram maior prevalência de casos, somando 37% do total. O maior percentual de infectados se declararam viúvos(as), proveniente da zona urbana e de etnia parda ou negra. A maioria dos pacientes apresentaram níveis normais de marcadores bioquímicos. **Conclusão:** a avaliação da resposta terapêutica contra a hepatite B crônica continua sendo um desafio para médicos e pesquisadores e o conhecimento do perfil epidemiológico e dos marcadores bioquímicos são dados relevantes para o acompanhamento da eficácia do tratamento.

**Palavras-chave:** Hepatite B. Marcadores sorológicos. Tratamento.

### Abstract

**Introduction:** hepatitis B is a disease caused by infection of hepatitis B virus (HBV). HBV infection can cause acute or chronic hepatitis, both situations generally oligosymptomatic. Behavioral and genetic factors, demographic characteristics or coexistence of some toxic substances increases the risk of cirrhosis and primary cancer of the liver in chronic HBV carriers. Treatment of chronic hepatitis aims to reduce the risk of progression of liver disease and its primary endpoints, specifically cirrhosis, hepatocellular carcinoma and consequently death. **Aim:** to describe the epidemiological characteristics, serological markers of HBV infection and biochemical markers of patients with HB chronic, treated and naive, in a public referral hospital in Bahia. **Methodology:** analytical descriptive study with a convenience sample. 57 individuals mono infected with chronic hepatitis B and categorized in group 1 patients on antiviral treatment (n = 24) and group 2 were analyzed: patients infected naive (n = 33). **Results:** the number of infected women was higher than that of men. The third and fifth decades of life had a higher prevalence of cases, totaling 37%. The highest percentage of infected individuals was declared widowed, from the urban area and black or mixed race. Most patients had normal levels of biochemical markers. **Conclusion:** the evaluation of therapeutic response against chronic hepatitis B remains a challenge for physicians. Researchers and knowledge of the epidemiological profile and biochemical markers are relevant data for monitoring the effectiveness of treatment. **Keywords:** Hepatitis B. Serological markers. Treatment.

**Correspondente/Corresponding:** \*Mauricio de Souza Campos. Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas/ Instituto de Ciências da Saúde -UFBA. End: Avenida Reitor Miguel Calmon, s/n, 4º andar, Sala 410, Vale do Canela, Salvador, Bahia, CEP: 40110-100. Tel: (71) 9727-2525.

## INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença provocada pela infecção do vírus da hepatite B (VHB). Embora nos últimos anos tenham ocorridos avanços em relação ao diagnóstico, tratamento e profilaxia dessa infecção, a hepatite B ainda é um problema de saúde pública mundial.

No mundo, a hepatite B é responsável por 30% dos casos de cirrose e 57% dos casos de carcinoma hepatocelular (CHC). (PERZ; ALTER, 2006) A incidência do CHC é maior nos países asiáticos e na maior parte da África, ultrapassando 80% de casos na China, em Singapura, na Coreia, na Índia e no Vietnã. Nos EUA, em 15 anos, os casos de CHC dobraram e houve aumento de 41% da mortalidade por esta doença. (LAVANCHY, 2004) Em todo o mundo, o vírus da hepatite B (HBV) se configura como a principal causa de infecção crônica e pode levar à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular. (HADZIYANNIS; PAPTAEODORIDIS, 2006). Estudos têm demonstrado que a prevalência da infecção varia com a região geográfica, com áreas de alta (mais de 8%), média (entre 8% e 2%) e baixa endemicidade (menos de 2%).

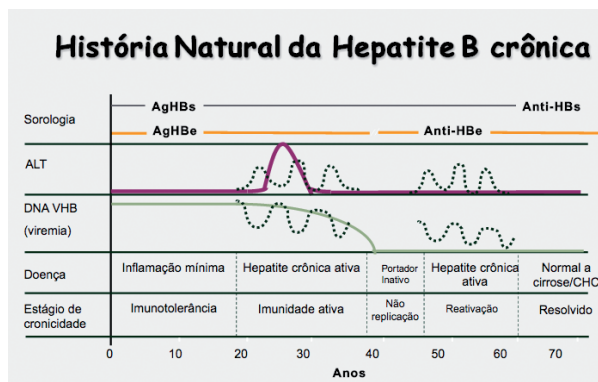
No Brasil, as taxas de prevalência apresentam um padrão heterogêneo. A região da Amazônia e parte de alguns estados do Sul e Sudeste são consideradas áreas de alta e média endemicidade, respectivamente. (PARANÁ; ALMEIDA, 2005) Há uma estimativa do Ministério da Saúde de que 15% da população brasileira já foi exposta ao HBV e que a taxa média de portadores crônicos nas capitais do Nordeste do país é de aproximadamente 0,5%. (PEREIRA et al., 2009) Embora a infecção crônica pelo HBV seja definida pela presença de antígeno de superfície do vírus (HBsAg), por mais de seis meses no soro do paciente, recentemente, uma forma de infecção crônica tem sido descrita, na qual o HBV-DNA é detectado no soro ou no tecido do fígado de pacientes com HBsAg soronegativo, o que é conhecido como hepatite B oculta (SAID, 2011). Populações de regiões de alta endemicidade parecem ter maior prevalência de infecção oculta pelo HBV; no entanto, ela também tem sido detectada em populações específicas de Brasil (ALMEIDA et al., 2009).

A infecção pelo HBV pode causar hepatite aguda ou crônica, sendo as duas situações geralmente oligossintomáticas. Apenas 30% dos indivíduos adultos infectados manifestam a forma icterícia da doença na fase aguda e essa percentagem é ainda menor em crianças. A resolução da infecção é representada, na maioria dos casos, pelo aparecimento do anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg. Aproximadamente 5 a 10% dos adultos infectados podem evoluir para a forma crônica da doença, mesmo na presença desses dois marcadores. A cronificação da infecção é definida com a persistência do vírus, ou seja, pela presença do HBsAg por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos.

Fatores comportamentais e genéticos, características demográficas ou concomitância de algumas substâncias tóxicas, aumentam o risco de cirrose e neoplasia primária

do fígado, nos portadores crônicos do HBV, tais como: consumo de álcool, fumo, gênero masculino, extremos de idade, história familiar de CHC, contato com carcinógenos, tais como aflatoxinas. A replicação viral persistente, a presença de cirrose, o genótipo C do HBV, a mutação na região promotora do pré-core e a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do vírus da hepatite C (HCV) também são fatores que aumentam a probabilidade de evolução para formas graves. Embora a cirrose seja um fator de risco para CHC, 30 a 50% dos casos de CHC associados ao HBV ocorrem na ausência dessa enfermidade. O diagrama abaixo (figura 1) mostra o curso natural da infecção pelo HBV.

Figura 1: História natural da Hepatite B Crônica



Fonte: ANVISA (2009)

A formulação diagnóstica é respaldada no quadro clínico, nos exames laboratoriais e na determinação dos marcadores virais (MATTOS; DANTAS, 2001). Os testes de função hepática, especialmente os níveis séricos das aminotransferases, apesar de serem indicadores sensíveis do dano do parênquima hepático, não são específicos para hepatites. O diagnóstico laboratorial por meio de testes sorológicos ou biologia molecular é fundamental para a definição do agente etiológico (MINAS GERAIS. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA, GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2007).

O tratamento na hepatite crônica visa reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, hepatocarcinoma e, conseqüentemente, o óbito. Com o tratamento busca-se a negatização sustentada dos marcadores de replicação viral ativa, HBeAg e carga viral, pois estes traduzem remissão clínica, bioquímica (através da normalização dos níveis das aminotransferases e outros marcadores) e histológica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O presente trabalho teve como objetivo descrever as características epidemiológicas, marcadores sorológicos da infecção pelo HBV e marcadores bioquímicos de pacientes com HB crônica tratados e *naives* em um hospital público de referência na Bahia.

## METODOLOGIA

### População do estudo

Trata-se de um estudo descritivo analítico, com amostra de conveniência. Foram analisados soros de 57 indivíduos mono infectados atendidos e acompanhados no Ambulatório da Unidade de Gastro-Hepatologia do HUPES/UFBA, com diagnóstico de hepatite B crônica e categorizados em grupo 1: pacientes em tratamento antiviral (n=24) e grupo 2: pacientes infectados *naive* (n=33). A faixa etária da população estudada foi de 21 a 67 anos. As amostras sorológicas desses pacientes encontravam-se armazenadas a uma temperatura de -70°C na FIOCRUZ-BAHIA. Foram analisadas diferentes variáveis laboratoriais: carga viral, marcadores sorológicos da infecção (AgHBs, AgHBe, Anti-HBs e Anti-Hbe) e marcadores bioquímicos. Entre os dados epidemiológicos foram analisados: sexo, idade, grau de escolaridade, estado civil, zona geográfica de moradia, etnia, coletados do banco de dados REDCAP da FIOCRUZ-BAHIA.

### Dosagem dos componentes bioquímicos e Carga Viral

A dosagem de ALT, AST, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase (GGT), albumina e globulina foram feitas por química seca com aquisição em aparelho Vitros 250. A carga viral dos pacientes foi quantificada por RT-PCR com padronização especificada em protocolo do Hospital das Clínicas.

### Análise estatística

Foi realizada a análise estatística analítica utilizando-se os softwares SPSS versão 18. Todos os dados estão apresentados em tabela com mediana e percentis 25-75%. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%. Foi realizado o teste de Mann-Whitney para comparar os grupos entre si. As correlações não paramétricas foram feitas pelo teste de Spearman adotando-se intervalo de confiança de 95%.

### Aspectos éticos

O estudo, aprovado pelo CEP institucional, foi realizado no Serviço de Gastro-hepatologia do Ambulatório Magalhães Neto do Complexo do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (AMN-HUPES) da UFBA. Foram incluídos nesse estudo, de forma consecutiva, os pacientes com hepatite B crônica atendidos nessa unidade de saúde que aceitaram participar do estudo, mediante assinatura do TCLE.

### Resultados

Nessa casuística o número de mulheres infectadas foi maior que o de homens. A terceira e quinta décadas de vida apresentaram maior prevalência de casos, somando 37% do total. Em relação a escolaridade observamos uma maior frequência de indivíduos com ensino médio completo. O maior percentual de infectados se declararam viúvos(as), proveniente da zona urbana e de etnia parda ou negra. Em relação ao tratamento, dos 57 indivíduos 42,1% foram ou estavam em tratamento com antiviral enquanto 57,9% eram *naives*. (tabela 1).

**Tabela 1** – Distribuição por escolaridade, estado civil, tipo de zona e etnia entre pacientes tratados e não tratados

Variáveis estudadas	N (%)	Variáveis estudadas	N (%)
Sexo		Estado Civil	
Masculino	25 (44%)	Casado	15 (27%)
Feminino	32 (56%)	Viúvo	29 (51%)
Idade		Divorciado	1 (2%)
20-30	4 (7%)	Solteiro	6 (10%)
31-40	19 (33%)	Desconhecido	6 (10%)
41-50	12 (21%)	Tipo de zona	
51-60	18 (32%)	Urbana	46 (8%)
> 60	3 (53%)	Rural	9 (16%)
Desconhecido	1 (2%)	Desconhecido	2 (3%)
Escolaridades		Etnia	
Não Alfabetizado	2 (3%)	Branca	8 (14%)
Ensino Fundamental Incompleto	5 (9%)	Pardo	23 (40%)

A relação de medicamentos utilizados encontra-se na tabela 2, sendo que os medicamentos mais utilizados foram Entecavir (37,5%) e Tenofovir (25%).

**Tabela 2** – Relação dos medicamentos usados por pacientes com hepatite B crônica

MEDICAMENTO	N	%
TENOFOVIR	6	25
LAMIVUDINA	3	12,5
ENTECAVIR	9	37,5
ADEFOVIR	1	4,16
INTERFERON	2	8,36
ENTERCAVIR + ADEFOVIR	1	4,16
LAMIVUDINA + ADEFOVIR	1	4,16
TENOFOVIR + LAMIVUDINA	1	4,16
Total	24	100

Na tabela 3 encontram-se os dados referentes ao perfil sorológico dos participantes dessa casuística. A maioria apresentou Anti-HBs negativo e quase todos AgHBs posi-

tivo. Em relação ao AgHBe, 12 indivíduos apresentaram valores indeterminados, 61,4% apresentou AgHBe positivo e 17,5% apresentou AgHBe negativo. Referente ao Anti-HBe, 36 (63,2%) dos participantes tiveram resultado positivo, 12 (21%) negativo e 9 (15,8%) indeterminado.

**Tabela 3** – Dados sorológicos dos pacientes com hepatite B estudados

Resultado encontrados	AgHBs		AgHBe		AntiHBe		AntiHBs	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Positivo	55	96,5	35	61,4	36	63,2	1	1,7
Negativo	2	3,5	10	17,5	12	21	44	77,2
Indeterminado	-	-	12	21,1	9	15,8	12	21,1
Total	57	100	57	100	57	100	57	100

Foram feitas dosagens dos principais marcadores sorológicos utilizados no diagnóstico, acompanhamento terapêutico e prognóstico dos pacientes cronicamente infectados pelo HBV. Os resultados dos indivíduos tratados e naive encontram-se representados na tabela 4 e 5 respectivamente.

**Tabela 4** – Valores de marcadores bioquímicos em indivíduos tratados

	AST (U/l)	ALT (U/l)	Proteínas Totais (g/dL)	Albumina (g/dL)	Globulina (g/dL)	Fosfatase alcalina (U/l)	Gama GT
Média	47,83	42,63	7,58	4,70	2,89	12,42	50,29
Mediana	26,00	24,00	7,60	4,70	2,90	10,00	30,00
Variância	4854,67	3741,11	0,41	0,21	0,17	161,21	2341,61
Amplitude	298,00	265,00	2,20	1,70	1,30	71,00	196,00
Mínimo	0,00	0,00	6,40	3,80	2,10	0,00	0,00
Máximo	298,00	265,00	8,60	5,50	3,40	71,00	196,00
Percentil 25	20,00	20,25	7,05	4,40	2,53	10,00	22,25
Percentil 75	37,00	32,50	8,10	5,00	3,30	10,00	59,00

**Tabela 5** – Valores de marcadores bioquímicos em indivíduos não tratados

	AST (U/l)	ALT (U/l)	Proteínas Totais (g/dL)	Albumina (g/dL)	Globulina (g/dL)	Fosfatase alcalina (U/l)	γ – GT (U/l)
Média	45,45	41,79	7,75	4,65	3,09	10,30	36,64
Mediana	30,00	29,00	7,70	4,70	3,00	10,00	27,00
Variância	4749,76	4043,30	0,22	0,11	0,13	0,34	847,55
Amplitude	396,00	382,00	2,40	1,40	2,00	2,00	157,00
Mínimo	0,00	0,00	6,70	3,80	2,30	10,00	11,00
Máximo	396,00	382,00	9,10	5,20	4,30	12,00	168,00
Percentil 25	19,00	24,00	7,50	4,40	2,90	10,00	18,00
Percentil 75	43,50	38,00	8,00	4,90	3,30	10,50	46,50

## DISCUSSÃO

Os dados encontrados nessa casuística em relação a prevalência da infecção em indivíduos do sexo feminino, da zona urbana e de etnia parda e negra estão de acordo com o censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que apontam uma distribuição populacional no estado da Bahia semelhante com os achados nesse estudo. Quando analisamos os dados referentes a grau de escolaridade, nota-se uma

maior concentração de indivíduos infectados no grupo com ensino médio completo. Isso sugere que, embora exista profilaxia vacinal e campanhas de orientação e informação dos indivíduos sobre a doença, as mesmas precisam ser revistas para que possam tornar-se verdadeiramente eficazes.

Nesse estudo, dos 24 pacientes em tratamento, 9 (37,5%) estavam em uso de Entecavir e apenas 2 (8,36%) utilizavam interferon convencional.

As opções farmacológicas propostas pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas incluem interferon alfa (convencional ou peguilado), de aplicação endovenosa, ou os nucleosídeos orais lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir ou tenofovir, com efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores. Qualquer uma dessas opções pode ser utilizada como primeira opção de tratamento, dependendo das características do caso (SHIM et. al., 2009). Os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos são utilizados por via oral, e inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito.

Embora o protocolo da Sociedade Brasileira de Hepatologia preconize o interferon com droga de primeira escolha, outros fatores ligados à infecção devem ser analisados pelo médico antes da prescrição medicamentosa, a exemplo: níveis de ALT, presença de fibrose hepática, e intolerância medicamentosa do paciente. Esses fatores individualizados podem explicar os valores encontrados no grupo estudado.

Em outros estados da federação, o análogo de nucleotídeo escolhido como droga inicial é o Adefovir. Os valores encontrados nessa casuística, indicando uma porcentagem maior de pacientes em uso de Entecavir, reflete uma situação específica do estado da Bahia.

Os primeiros marcadores virais detectados no soro são o DNA viral, seguido logo depois pelo AgHBs e AgHBe. O AgHBs pode ser detectado já entre a 1ª e a 2ª segunda semana ou somente na 11ª e a 12ª semana após a exposição ao vírus, a depender da sensibilidade do ensaio usado. A presença de AgHBs indica que o indivíduo pode transmitir o vírus e sua persistência é um marcador de cronicidade (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011).

O AgHBe é detectado no soro e sua presença está associada a intensa replicação viral, podendo persistir por 10 semanas na fase aguda. Em pacientes crônicos esse marcador é associado a um mau prognóstico, refletindo a persistência da infecção viral e maior taxa de transmissão (VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

O AgHBc é um antígeno intracelular, que não pode ser detectado no soro. O anti-HBc se desenvolve em todas as infecções por HBV. Durante a fase aguda da infecção, anticorpos anti-HBc da classe IgM, seguidos imediatamente da classe IgG, podem ser detectados. Os anticorpos IgM anti-HBc surgem no início dos sintomas, até 30 dias após o aparecimento do AgHBs e em geral são detectáveis por cerca de seis meses, enquanto o IgG anti-HBc permanece detectável por muitos anos, em geral, por toda vida; sua presença marca uma exposição ao HBV no presente ou no passado. O anti-HBc total é considerado um marcador de infecção pregressa do HBV. O anti-HBc IgM indica uma infecção recente, sendo o melhor marcador sorológico para uma infecção aguda, enquanto que o IgG anti-HBc representa memória imunológica (VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

O anti-HBe normalmente aparece logo após o clareamento do AgHBe, muitas vezes no auge da doença clínica

e é um marcador sorológico favorável durante a hepatite B aguda, indicando o início da recuperação.

O anti-HBs surge tardiamente durante a infecção, geralmente durante a recuperação ou convalescência, depois do clareamento do AgHBs. O anti-HBs persiste depois da recuperação, sendo associado à imunidade contra o HBV – em indivíduos vacinados, o único marcador a aparecer é o anti-HBs (LIANG, 2009). Após a resolução da infecção, alguns pacientes, mesmo sendo anti-HBs positivos, podem cursar com títulos positivos para DNA-HBV por um longo período de anos ou por toda vida (FONSECA, 2007).

A ausência da soroconversão de AgHBe para anti-HBe até o 3º mês da doença aguda é sinal de cronificação, pois indica falha do sistema imunológico do hospedeiro em reprimir a replicação viral. A infecção crônica estará resolvida quando o paciente apresentar: anti-HBc total positivo, AgHBs negativo, níveis normais de ALT e DNA-HBV sérico indetectável, com ou sem soroconversão para anti-HBs (PARANÁ; SCHINONI; OLIVEIRA, 2008).

O tratamento em relação aos dados laboratoriais encontrados, apresentaram medianas pouco acima da faixa de normalidade geralmente adotada, porém considerando a mediana, observamos que a maioria apresentava níveis baixos de AST e ALT, com extremos que influenciaram no valor da média. O mesmo pode ser observado nos valores de gamaglutamiltransferase.

Quando analisada a relação entre os níveis de AST e ALT e a carga viral dos indivíduos tratados e naive, através do teste qui-quadrado de Pearson, verificou-se que ambas aminotransferases apresentaram comportamento semelhante, tendo os indivíduos naive apresentado maior amplitude (diferença entre o valor máximo e mínimo) tanto de AST quanto de ALT.

Na hepatite B, as aminotransferases persistem como as enzimas que melhor refletem lesão celular ou necrose do hepatócito e estão sempre elevadas durante alguma fase de todos os casos de hepatite aguda viral (MATTOS; DANTAS, 2001). Os níveis de aminotransferases séricas elevam-se uma a duas semanas antes do início dos sintomas (MOTTA, 2009). As aminotransferases começam a elevar-se antes do início da icterícia e retornam ao normal, em média, depois de duas a quatro semanas da hepatite A. Na hepatite B e, notoriamente, na hepatite C, permanecem elevadas por um período mais prolongado. Normalmente, atingem níveis acima de dez vezes a cem vezes o valor normal, apesar de níveis entre 20 a 50 vezes, serem os mais encontrados (MOTTA, 2009). Porém, poucos pacientes podem evoluir com índices mais baixos, às vezes, não superiores a três a quatro vezes o valor normal. As atividades máximas ocorrem entre o 7º e 12º dia; declinando entre a terceira e quinta semana, logo após o desaparecimento dos sintomas. Na fase aguda da hepatite viral ou tóxica, a ALT (TGP), geralmente, apresenta atividade maior que a AST (TGO). A relação AST/ALT é menor que 1. Geralmente, se encontram hiperbilirrubinemia e bilirrubinúria com pequena elevação dos teores séricos

da fosfatase alcalina (MOTTA, 2009). Outras enzimas não substituem com vantagens as aminotransferases (MATTOS; DANTAS, 2001).

Usualmente, a ALT aumenta mais do que a AST em pacientes com hepatite viral aguda ou crônica. Assim, a proporção AST/ALT é geralmente igual a 1 ou inferior em pacientes com lesão hepatocelular aguda (HENRY, 2008). Entretanto, em outras doenças hepatocelulares, como por exemplo, cirrose, hepatites crônicas, entre outras, é sempre maior que 1 (VIEIRA, 2003). Os dados de aminotransferases encontrados nessa casuística apresentam semelhanças com os achados em outros estudos anteriormente citados.

A bilirrubina total, habitualmente se eleva logo após as transaminases, podem alcançar valores de 20 a 25 vezes acima do normal. De um modo geral, para a percepção de icterícia clínica e, conseqüentemente, definição de hepatite icterícia, são necessários valores de 2,5 a 3,0 mg/dL ou acima. Há, na maioria das vezes, o predomínio das bilirrubinas conjugadas, embora as bilirrubinas não conjugadas também se elevem. O valor total raramente ultrapassa o nível de 30 mg/dL. As bilirrubinas voltam aos níveis normais, em média, 4 a 8 semanas após o início da icterícia (MATTOS; DANTAS, 2001). Na urina pode ser detectada precocemente, antes mesmo do surgimento da icterícia. Sua normalização costuma ocorrer antes das aminotransferases, exceto nas formas colestáticas (FUNASA, 2009).

A Gama-GT é a enzima mais relacionada aos fenômenos colestáticos, sejam eles intra e/ou extra-hepáticos. Em geral, há aumento nos níveis da mesma em icterícias obstrutivas, hepatopatias alcoólicas, hepatites tóxicomedicamentosas, tumores hepáticos. Ocorre elevação discreta nas hepatites virais, exceto nas formas colestáticas. Não deve ser solicitada de rotina no acompanhamento de casos agudos (FUNASA, 2009). Os dados desse estudo mostram valores normais desse marcador sérico.

Na hepatite B, a fosfatase alcalina apresenta-se moderadamente elevada, salvo nas formas colestáticas, quando ascende a níveis mais altos (MATTOS; DANTAS, 2001). Em função da presença normalmente aumentada da fração osteoblástica dessa enzima, durante o período de crescimento, esse aspecto deve ser considerado no acompanhamento de crianças e adolescentes. Não deve ser solicitada de rotina no acompanhamento de casos agudos (MINAS GERAIS. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA, GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2007). A fosfatase alcalina, como a 5-nucleotidase e gama-GT podem ser dispensáveis na avaliação diagnóstica da hepatite aguda viral (MATTOS; DANTAS, 2001). Os valores encontrados nesse estudo estão em consonância com os dados encontrados na literatura.

As proteínas totais e frações estão normais, na maioria dos casos; no entanto, pode haver queda pouco acentuada na albuminemia (MINAS GERAIS. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, SUPERINTENDÊNCIA DE EPIDEMIOLOGIA, GERÊNCIA DE VIGILÂNCIA

EPIDEMIOLÓGICA, 2007). Porém, a determinação precoce pode contribuir para o diagnóstico diferencial que, ocasionalmente, impõe-se, entre uma hepatite aguda e uma hepatite crônica agudizada. A presença de hipoalbuminemia com hiperglobulinemia, logo no início da fase icterícia, é sugestiva de doença hepática crônica (MATTOS; DANTAS, 2001). O padrão eletroforético tem grande importância no acompanhamento das formas crônicas. Não deve ser solicitada de rotina no acompanhamento de casos agudos (FUNASA, 2009). Nessa casuística, a análise dos valores das proteínas totais e frações demonstraram não haver alterações das mesmas, ainda que todos os pacientes fossem portadores crônicos da HB.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da resposta terapêutica foi limitada nesta investigação. Podemos afirmar que a hepatite B constitui um desafio para pacientes, médicos e pesquisadores. Este estudo alerta para a preocupante morbidade da hepatite B no nosso meio e para a necessidade de futuras investigações sobre a eficácia do tratamento antiviral disponível. Essa casuística poderá contribuir para que o perfil clínico epidemiológico dos pacientes com hepatite B crônica na nossa população seja descrito e que possa ser usado como ferramenta na busca de novas condutas terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, A. M. et al. Revisão sistemática da eficácia do interferon alfa (convencional, peguilado) e lamivudina para o tratamento da hepatite crônica B. **Cad. saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 1667-1677, Ago. 2009.
2. ANVISA. Portaria n. 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – hepatite viral crônica b e coinfeções. Brasília, 2009. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2561\\_28\\_10\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2561_28_10_2009.html)>. Acesso em: 20 set. 2014.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica B**. Brasília, 2002.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfeções**. Brasília, 2009. p. 128.
5. CDC. Guidelines for Viral Hepatitis Surveillance and Case Management. Morbidity and Mortality Weekly Report. **Recommendations and Reports**. Atlanta, June 2002. p.1-43.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. 12. ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011.
7. FONSECA, J. C. F. História Natural da Hepatite B Crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 40, n. 6, p. 672-677, nov./dez. 2007.
8. FUNASA – FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Hepatites Virais**. Brasília, 2009. Disponível em: <[http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/doencas/hepatites/hepatites\\_funasa.htm](http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/doencas/hepatites/hepatites_funasa.htm)> Acesso em: 20 set.2011
9. HADZIYANNIS, S. J.; PAPTHEODORIDIS, G. V. Hepatitis B e anti-gen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. **Semin. liver dis.**, New York, v. 26, n. 2, p. 130-141, May. 2006.

10. HEATHCOTE, J. et al. **Hepatite B. Guias Práticas da Organização Mundial de Gastroenterologia**. 2008.
11. HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008. 1670 p.
12. HUSSAIN, B.; LOK, A. Hepatitis B virology: acute and chronic Infection – wild-type HBV and HBV Variants. In: GORDON, S. C (Ed.). **Management of Chronic Viral Hepatitis**. New York: Marcel Dekker, 2001. p. 1-32.
13. LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. **J. viral hepat.**, Oxford, v. 11, n. 2, p. 97-107, Mar. 2004.
14. LIANG, T. J. Hepatitis B: The Virus and Disease. **Hepatology**, Baltimore: v. 49, n. 5, p. 513-521, May 2009.
15. MATTOS, A.; DANTAS, W. **Compêndio de Hepatologia**. São Paulo: Fundação BYK, 2001. 919 p.
16. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Superintendência de Epidemiologia, Gerência de Vigilância Epidemiológica. **Guia Estadual de Orientações Técnicas das Hepatites Virais**. Belo Horizonte, MG, 2007.
17. MOTTA, V. **Bioquímica Clínica para o Laboratório**. 5 ed. Caxias do Sul: Médica Missau. 2009.
18. PARANÁ, R.; ALMEIDA, D. HBV Epidemiology in Latin America. **J. clin. virol.**, Amsterdam, v. 34, supl. 1, p. 130-133, Dec. 2005.
19. PARANÁ, R.; SCHINONI, M. I.; OLIVEIRA, A. P. Diagnóstico e Monitorização da Hepatite B. In: ARAÚJO, E. S. A. de (Ed.). **O ABC das Hepatites: manual clínico para o manuseio e prevenção da Hepatite B**. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008. p. 65-70.
20. PEREIRA, L. M. M. B. et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **Am. j. trop. med. hyg.**, Baltimore, v. 81, n. 2, p. 240-247, Aug. 2009.
21. PERZ, J. F.; ALTER, M. J. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. **J. hepatol.**, Copenhagen, n. 44, n. 3, p. 441-443, mar. 2006.
22. SAID, Z. N. A. An overview of occult hepatitis B virus infection. **World j. gastroenterol.**, Beijing, v. 17, n. 15, p. 1927-1938, Apr. 2011.
23. SHIM, J. H. et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. **Hepatology**, Geneva, v. 50, n. 4, p.1064-1171, 2009.
24. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Consenso sobre condutas nas Hepatites Virais B e C**. São Paulo, 2005.
25. VAZ, A. J.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. **Imunoensaios: fundamentos e aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 372 p.
26. VIEIRA, R. P. **Efeitos do Decanoato de Nandrolona sobre o fígado de ratos**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade do Vale do Paraíba, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, São José dos Campos, 2003.

---

Submetido: 21/10/2015

Aceito em: 30/10/2015