

## Aspectos gerais da hepatite B

### General aspects of hepatitis B

Taís Gardenia Santos Lemos Lopes<sup>1</sup>, Maria Isabel Schinoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia; <sup>2</sup> Professora Adjunto do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

#### Resumo

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é um dos mais sérios problemas de saúde pública no mundo. Estima-se que existam, aproximadamente, 350 milhões de portadores crônicos desse vírus distribuídos em várias regiões do mundo. O HBV é um vírus envelopado pertencente à família *Hepadnaviridae* cujo material genético é armazenado sobre a forma de DNA dupla fita. É transmitido, principalmente, pelas vias parenteral e sexual. O curso natural da hepatite B pode ser dividido em três fases: imunotolerante, imunoativa e não replicativa. O vírus secreta três tipos de antígenos (AgHBs, AgHBc e AgHBe) que, juntamente, com seus respectivos anticorpos, ajudam no diagnóstico da doença e na identificação de suas fases. As respostas imunes humoral e celular estão envolvidas na eliminação do vírus e na cura da infecção aguda. Embora não seja um vírus citopático, os mecanismos de defesa desencadeados produzem agressão ao fígado e, como consequência, lesões hepáticas necroinflamatórias. Diversas síndromes extra-hepáticas são associadas com a infecção crônica pelo HBV e contribuem, significativamente, para a morbidade e mortalidade. As principais síndromes são a poliarterite nodosa e a glomerulonefrite. **Objetivo:** o objetivo deste trabalho foi reunir informações sobre a hepatite B. **Metodologia:** para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica com as palavras chaves: hepatite B, diagnóstico, imunologia e manifestações extra-hepáticas; na base de dados do Portal de Periódicos da CAPES e Pub Med, em artigos publicados no período de 2006 a 2011 e selecionados os artigos mais relevantes. Alguns artigos, publicados antes de 2006, também foram acrescentados na revisão por se mostrarem pertinentes. **Resultados:** foram selecionados vinte e cinco (25) artigos, os quais foram usados nesta revisão. **Conclusão:** apesar de toda a gama de informações sobre a hepatite B, ainda se faz importante que novos estudos sejam realizados para que se possa entender melhor os complexos mecanismos imunopatogênicos da infecção.

**Palavras-chave:** Hepatite B, história natural, HBsAg

#### Abstract

Infection with hepatitis B virus (HBV) is one of the most serious public health problems in the world. It is estimated that there are nearly 350 million chronic carriers of this virus around the world. HBV is an enveloped virus belonging to the *Hepadnaviridae* family and the virus has a double-stranded DNA. The parenteral and sexual routes are the principal. The natural course of hepatitis B can be divided into three phases: immunotolerant, immune active and no replicative. The virus secretes three types of antigens (HBsAg and HBeAgAgHBc) which, together with their respective antibodies, are helpful in diagnosing of the disease and in identifying its phases. The humoral and cellular immune responses take care of in the elimination of the virus and to heal the acute infection. Although it's not a cytopathic virus, the defense mechanisms that is triggered the produce an aggression to liver and, consequently, necroinflammatory hepatic lesions. Several extrahepatic syndromes are associated with chronic HBV infection and contribute significantly to morbidity and mortality. The main syndromes are polyarteritis nodosa and glomerulonephritis. **Objective:** The objective of this study was to gather information about hepatitis B. **Methodology:** For this, was performed a literature review on the key words: hepatitis B, diagnosis, immunology and extrahepatic manifestations; in the database of the Portal de Periódicos da CAPES and PubMed, in articles published from 2006 to 2011 and selected a few relevant articles. Some articles published before 2006 were also added in the review by show themselves relevant. **Results:** Were selected twenty-five (25) articles, which were used in this review. **Conclusion:** Although the full range of information about hepatitis B, it is still important that new studies are conducted to be able better understand the complex mechanisms of infection.

**Keywords:** Hepatitis B, natural history, hepatitis B surface antigens.

#### INTRODUÇÃO

A hepatite B é um problema de saúde mundial, principalmente em países em via de desenvolvimento. Estima-se que um terço da população global esteja infectado com o vírus da hepatite B (HBV) e que existam aproximadamente 350 milhões de portadores crônicos distribuídos em várias regiões do mundo, com apenas

2% soroconvertendo espontaneamente anualmente. Programas de vacinação em curso parecem ser promissores na tentativa de diminuir a prevalência desta infecção (PYRSOPOULOS, 2011).

Em 1965, foi descoberto o antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) - conhecido na época como antígeno Austrália (AgAu) - e seu anticorpo, anti-HBs. Poucos anos depois, em 1971, o pacote viral completo do vírus da hepatite B foi caracterizado, sendo chamado de partícula de Dane. Desde então, progressos

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.  
Correspondência / Correspondence: Taís Gardenia Santos Lemos Lopes. End.: Rua Araújo Bastos, 86, Pituaçu. CEP: 41740-200. Salvador - Bahia - Brasil. E-mail: taisgardenia@yahoo.com.br

consideráveis têm sido feitos a respeito da epidemiologia, virologia, história natural e tratamento desse vírus hepatotrópico (PURCELL, 1993).

O HBV é transmitido, principalmente, por vias parenteral e sexual. O resultado desta infecção é uma complicada interação hospedeiro-vírus, que pode resultar em uma doença aguda sintomática ou em uma doença assintomática. Os pacientes podem se tornar imunotolerantes ao HBV ou desenvolverem um estado de portador crônico. A longo prazo, dependendo do grau e da intensidade da doença, pode evoluir para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. O tratamento antiviral pode ser efetivo em, aproximadamente, um terço dos pacientes que o recebem, porém, em determinados pacientes, o transplante de fígado parece ser o único tratamento viável para estágios avançados da hepatite B (PYRSOPOULOS, 2011; FONSECA, 2007). Este trabalho teve como objetivo, atualizar informações sobre a Hepatite B, desde sua epidemiologia até suas manifestações extra-hepáticas.

#### EPIDEMIOLOGIA, VIAS DE TRANSMISSÃO E PREVENÇÃO

O HBV é considerado bastante infectivo e sabe-se que uma só partícula viral é capaz de infectar o ser humano. O vírus inicialmente circula no sangue e replica-se nos hepatócitos com uma produção de vírions em torno de  $10^{11}$  (100.000.000.000 cópias/mL) x por dia, enquanto o vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência (HIV), próximo de  $10^9$  (1.000.000.000 cópias/mL) x por dia. O HBV é estável e resistente ao meio ambiente, sobrevivendo até 1 semana fora do corpo humano. No plasma, a vida média do HBV varia de 1 a 3 dias, enquanto nos hepatócitos, pode variar de 10 a 100 dias. O período de incubação varia de 6 a 8 semanas (FONSECA, 2007).

A transmissão do HBV pode ocorrer por via vertical (da mãe para o filho, no nascimento), por via sexual, por meio de ferimentos cutâneos, por compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas, por transfusão de sangue ou hemoderivados e em acidentes com material biológico. Também pode ocorrer transmissão do HBV por outros tipos de exposições percutâneas, incluindo tatuagens, piercings, uso compartilhado de utensílios cortantes contaminados utilizados por portadores do HBV (como barbeadores, navalhas, lâminas de depilação, tesouras, alicates de unha entre outros) (MELO; ISOLANI, 2011; FERREIRA, 2007).

A frequência de infecção e os padrões de transmissão variam em diferentes partes do mundo. Aproximadamente 45% da população global vive em áreas com alta prevalência de hepatite B crônica (havendo mais de 8% da população AgHBs positivo), 43% vive em áreas com prevalência moderada (tendo 2 a 7% da população AgHBs positivo) e 12% em áreas com baixa prevalência (menos de 2% da população é AgHBs

positivo) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011).

No contexto geral, o Brasil é considerado um país de baixa prevalência de infecção pelo HBV, contudo os estados do Acre, Amazonas e Rondônia são considerados como regiões geográficas de alta prevalência (FERREIRA; SILVEIRA, 1997). Segundo o Ministério da Saúde, 96.044 casos de hepatite B foram confirmados entre os anos de 1999 e 2009. Desses, mais de 50% se concentraram em indivíduos entre 20 e 39 anos, com quadro de evolução aguda em cerca de 90% (BRASIL, 2010).

A vacina contra Hepatite B é a medida preventiva mais efetiva em populações adultas com fatores de risco. A vacina tem estado disponível desde o início da década de 80. Na década de 90, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou que essa fosse incorporada nos programas de vacinações nacionais (LIAW; CHU, 2009). Também a partir da década de 90, a vacina passou a ser oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2010). Desde 1998, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde, recomenda que crianças, a partir do seu nascimento, sejam vacinadas contra a Hepatite B. A primeira dose deve ser aplicada nas primeiras 12-24h de vida, o que resulta numa elevada eficácia na prevenção da transmissão vertical. O esquema da vacinação deve ser feito da seguinte forma: zero, um mês e seis meses. Esse esquema deve ser aplicado independente da idade do indivíduo (SECRETARIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2006).

Em 2001, a faixa etária de vacinação contra Hepatite B foi ampliada para 19 anos de idade e em 2011, para 24 anos. Em 2012 a faixa etária será ampliada para 29 anos. Além disso, para reduzir a transmissão vertical do vírus, será intensificada a oferta de triagem sorológica a todas as gestantes que fazem o pré-natal no SUS e todos os recém-nascidos de mães portadoras da doença receberão profilaxia – vacina e imunoglobulinas (BRASIL, 2010).

#### O VÍRUS

O HBV é um vírus envelopado pertencente à família *Hepadnaviridae* e possui tropismo por células hepáticas. Apresenta-se como uma partícula esférica denominada partícula de Dane e possui aproximadamente 47 nm de diâmetro, sendo constituída por um invólucro externo (o qual contém a glicoproteína de superfície viral – o antígeno de superfície) e uma estrutura interna (núcleo ou core) que compreende o antígeno nuclear da hepatite B (AgHBe), o DNA viral e a proteína DNA polimerase. O invólucro externo é composto por proteínas, glicoproteínas e lipídios (HUSSAIN; LOK, 2001).

O genoma viral é uma cadeia de fita dupla parcial e circular. Possui 4 fases de leitura aberta (ORF – open reading frames): S, C, P e X. A região S codifica proteínas de superfície do envelope do vírus (AgHBs). A fase de

leitura aberta C contém a região C e pré-C. Essas regiões codificam duas RNA transcriptases: RNAm pre-genômico e RNAm pré-core. O RNAm pre-genômico é traduzido na proteína do (AgHBc), que está presente no core de vírions em células hepáticas infectadas, contudo não é detectado no soro. Além disso, o AgHBc está integrado ao genoma viral e à DNA polimerase, sendo essencial para a função e maturação do vírion. O RNAm pré-core é traduzido na proteína pré-core, que depois de processada é secretada como o antígeno e (AgHBe), presente no soro de pacientes com replicação do HBV. Em algumas situações podem ocorrer mutações na região pré-core ou na região promotora e o paciente pode apresentar replicação do HBV, mesmo tendo sorologia negativa para o AgHBe. O gene P codifica a DNA polimerase, a qual também funciona como uma transcriptase reversa. O gene X codifica o AgHBx, que parece estar envolvido nos processos de carcinogênese, através de transativação de promotores celulares e virais (HUSSAIN; LOK, 2001; CARRILHO; ONO-NITA, 2008).

O ciclo de vida do HBV é caracterizado pela síntese do DNA de fita dupla parcial, através da transcrição reversa do RNA intermediário. A replicação começa com a ligação do vírion com o hepatócito. Dentro do núcleo do hepatócito, a síntese da fita positiva de DNA do HBV é completada e o genoma viral é convertido para a forma de DNA circular. O DNA circular serve como modelo para a transcrição de diversas espécies RNAs genômicas e subgenômicas, sendo o componente estável do ciclo de replicação que é relativamente resistente à ação de antivirais e ao clareamento (CARRILHO; ONO-NITA, 2008; LOK; MCMAHON, 2007; LIANG, 2009).

Oito diferentes genótipos (A-H) foram identificados, representando uma divergência do DNA viral de pelo menos 8%. A prevalência dos genótipos varia de acordo com a região. O genótipo C, quando comparado com o B, parece estar mais associado com um maior progresso da doença e com uma resposta menos favorável ao tratamento com agentes antivirais (PYRSOPOULOS, 2011). O genótipo B é associado a altas taxas de soroconversão do AgHBe para anti-HBe quando comparadas com o genótipo C (FONSECA, 2007). As mutações na região pré-core do HBV são mais comuns nos genótipos B, C e principalmente no D. Os genótipos A e B respondem melhor ao tratamento com interferon  $\alpha$  quando comparados aos C e D. No Brasil predominam os genótipos A e F, contudo, estudos utilizando técnicas mais sensíveis demonstraram haver a presença do genótipo D em populações antes não suspeitadas (FERREIRA; BORGES, 2007; PARANÁ et al., 2009).

#### HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B

A infecção aguda pelo HBV costuma ser benigna na maioria das vezes. Dois terços dos indivíduos infectados apresentam formas assintomáticas e evolui para cura, um terço tem manifestações clínicas e desses, apenas 10% tornam-se portadores crônicos do vírus,

podendo evoluir para hepatite crônica, cirrose hepática e hepatocarcinoma. A hepatite B crônica é um processo dinâmico, com uma fase replicativa precoce com doença hepática ativa e uma fase tardia com baixa replicação viral e remissão histológica da doença. Cerca de 1 a 2% dos casos agudos podem apresentar formas graves como hepatite fulminante ou necrose sub-fulminante (BARONE, 2008; FERREIRA; BORGES, 2007).

#### FASES DA HEPATITE B CRONICA

Dos indivíduos infetados na fase aguda, 8 a 10 % se cronificam, pois escapam as defesas do sistema imune. O curso natural da infecção pelo HBV crônica, em geral, pode ser dividido em três fases: 1) imunotolerante; 2) imunoativa; 3) não replicativa. Existe uma divergência com relação se há ou não uma quarta fase. Para alguns autores, como Brandão-Mello (2008), a quarta fase seria a reativação, contudo para Fonseca (2007) e para Ferreira e Borges (2007) a reativação do HBV não é considerada como uma quarta fase e sim como um fenômeno biológico característico dos *Hepadnavírus*.

A fase imunotolerante é mais comumente vista em crianças que adquiriram o HBV em transmissão perinatal ou nos primeiros anos de vida, sendo caracterizada pela positividade do AgHBs e do AgHBe, de altos níveis de carga viral (DNA-HBV), aminotransferases normais ou discretamente elevadas (ALT, AST), atividade necroinflamatória discreta com fibrose ausente ou mínima na biopsia hepática e curso assintomático (FERREIRA; BORGES, 2007).

Estudos experimentais sugerem que a função primordial do AgHBe seria de induzir ao portador do HBV (AgHBs<sup>+</sup>) o estado de imunotolerância. Em indivíduos que se infectaram com o HBV durante a fase adulta, o estado pode ser mais curto ou ausente. Pacientes que apresentam esta fase são considerados de baixo risco de progressão para cirrose hepática e hepatocarcinoma (FONSECA, 2007).

Na fase imunoativa ocorre uma reação inflamatória com efeito citopático. O AgHBe pode ser identificado no soro e percebe-se um declínio dos níveis séricos da carga viral. São encontrados também ALT e AST em níveis aumentados e presença de atividade necroinflamatória no fígado. A duração dessa fase em pacientes com infecção aguda é de, aproximadamente, três a quatro semanas (período sintomático). Para pacientes com infecção crônica, pode levar 10 ou mais anos para o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. Menos de 1% dos indivíduos infectados desenvolvem formas de hepatite fulminante pelo HBV (PYRSOPOULOS, 2011).

Na terceira fase ou fase não replicativa nota-se a presença no soro de AgHBs, anti-Hbe, títulos baixos ou indetectáveis de DNA-HBV, aminotransferases normais, mínima lesão histológica hepática, curso assintomático e de bom prognóstico. Muitos portadores

inativos do HBV permanecem inativos por toda a vida. Poucos portadores inativos desenvolvem hepatite crônica B anti-HBe positivo (hepatite crônica residual pelo HBV) que se caracteriza por elevação dos níveis das aminotransferases, altos níveis de carga viral e doença hepática ativa (histológica). Invariavelmente, esses pacientes evoluem para cirrose hepática, contudo, o curso clínico e as sequelas da hepatite crônica B variam de indivíduo para indivíduo (FONSECA, 2007).

A terceira fase pode persistir indefinidamente, terminar com a soroconversão do AgHBs ou pode ocorrer reativação da hepatite, sendo caracterizada pelo aparecimento da atividade necroinflamatória do fígado em pessoas que sejam portadoras inativas do HBV ou que tenham recebido diagnóstico de hepatite B resolvida (infecção previa pelo HBV, sem sinais virológicos, bioquímicos ou evidência histológica de doença viral) (LOK; MCMAHON, 2007).

É importante ressaltar que após a soroconversão do AgHBe para Anti-HBe, cerca de 20 a 30% dos pacientes apresentam elevados níveis de carga viral, aminotransferases elevadas e doença ativa histológica, caracterizando a reativação da doença (ou quarta fase); esses pacientes, em geral, são portadores de mutantes do vírus B (com mutação nas regiões pré-core e promotora do core do genoma viral) que deletam a expressão de AgHbe e são hoje denominados portadores de hepatite crônica B AgHBe negativa (FERREIRA; BORGES, 2007).

Apesar da não produção de AgHBe, a replicação do HBV e a expressão do AgHBc no fígado não são afetadas. Dessa forma, a presença de transaminases alteradas, de DNA-HBV no soro e de AgHBc no fígado, permite o diagnóstico de hepatite crônica por HBV com mutação pré-core (FERREIRA, 2000).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da hepatite B (HBV) é feito através da detecção dos constituintes do vírus, nas diferentes fases evolutivas da infecção, através de testes sorológicos (pesquisa de antígenos e anticorpos) e moleculares (pesquisa qualitativa e quantitativa do DNA viral). Várias técnicas são empregadas no diagnóstico sorológico, contudo, as mais utilizadas atualmente são os ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e a quimiluminescência. Além disso, pode ser realizada a pesquisa dos antígenos AgHBs e AgHBc no tecido hepático (marcadores virais teciduais) pela imunohistoquímica (GONÇALES; CAVALHEIRO, 2006; PARANÁ; SCHINONI; OLIVEIRA, 2008). A carga viral, em geral, é dosada utilizando-se técnicas de PCR, incluindo PCR em tempo real, que se mostra muito mais sensível e confiável. A quantificação da carga viral é um componente crucial na avaliação de pacientes com infecção crônica por HBV e na avaliação da eficácia do tratamento antiviral (LOK; MACMAHON, 2007).

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). Mesmo após a completa resolução da infecção pelo HBV, o AgHBs continua sendo detectado no soro por um período variável de tempo, antes mesmo da soroconversão para anti-HBs. Tal fato ocorre em decorrência do excesso de proteínas circulantes. 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 a vida; sua presença marca uma exposição ao HBV no presente ou no passado. Casos em que o anti-HBc é negativo, porém o AgHBs é positivo, podem corresponder a indivíduos na fase final do período de incubação ou a indivíduos imunocomprometidos. 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 (GONÇALES; CAVALHEIRO, 2006; VAZ; TAKEI; BUENO, 2007; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011).

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; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). 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 a 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. Contudo, deve-se ressaltar que pacientes AgHBe negativo e anti-HBe positivos podem apresentar significativa replicação viral em função da mutação na região pré-core do DNA 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; FONSECA, 2007).

### ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A eliminação do HBV na infecção aguda está associada a uma resposta vigorosa, policlonal e multiespecífica dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> aos epítomos do HBV. Na resposta aguda autolimitada, a maior parte dos vírions do HBV são eliminados na fase de incubação sem a destruição de células hepáticas devido a ação de citocinas antivirais TNF e IFN  $\gamma$  produzidas pela resposta inata e adaptativa por mecanismo não citolítico mediado por células não T. (BARONE; VISO, 2006).

Na infecção pelo HBV, as respostas iniciais (após a primeira semana da infecção) não são específicas (imunidade inata), sendo mediadas pelas células imunes que reconhecem as células infectadas e respondem com a produção de interferon tipo I (IFN  $\alpha/\beta$ ) e tipo II (IFN  $\gamma$ ), que interferem na síntese viral por indução de diversas proteínas. Além disso, IFN  $\alpha/\beta$  e IFN  $\gamma$  recrutam e ativam macrófagos (incluindo as células de Kupffer), que secretam diversas citocinas como TNF e IL-12, e esta última ativa células *natural killer* (NK), que também são ativadas após reconhecerem que o complexo de histocompatibilidade classe I (MHC-I) está expresso fracamente (ou não está expresso) e irão agir destruindo as células infectadas diretamente (através de lise celular) ou mediada pela produção de TNF e IFN  $\gamma$ . As células de Kupffer são importantes na inibição da replicação do HBV através da produção de IFN  $\alpha/\beta$ , TNF, e IFN  $\gamma$ , além do recrutamento de linfócitos T e células NK (BARONE; VISO, 2006).

A resposta celular contra o HBV é mediada por linfócitos T, que são responsáveis pela lesão hepática tanto na fase aguda como na fase crônica da doença. A resposta imune adaptativa ao HBV é detectada muitas semanas depois da inoculação e é iniciada com um aumento da replicação viral, podendo, nesse período, serem detectados linfócitos T específicos, tanto CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup> (também chamados de linfócitos citotóxicos). Estudos sugerem que os hepatócitos requerem altas doses de antígenos do HBV para induzir a produção de IFN  $\gamma$  por linfócitos T CD8<sup>+</sup> ativados, já que na presença de pequenas quantidades de antígenos AgHBs ou AgHBe, os hepatócitos preferencialmente estimulam a degranulação dos linfócitos CD8<sup>+</sup> e há pouca expansão

clonal e pouca apoptose. Linfócitos T CD4<sup>+</sup> reconhecem os antígenos peptídicos exógenos através de moléculas de MHC-II de células apresentadoras de antígeno (APC). Por outro lado, são linfócitos T CD8<sup>+</sup> que reconhecem e direcionam as células novas que exibem antígenos virais sintetizados endogenamente apresentados por moléculas de MHC-I (BARONE; VISO, 2006; CHANG, 2010).

Um estudo realizado por You e colaboradores (2009) demonstrou que a composição de subpopulações de linfócitos T em sangue periférico é diferente entre os diferentes estágios clínicos da hepatite B crônica, indicando que pacientes na fase imunotolerante apresentaram o maior número de células T CD8<sup>+</sup> e o menor número de células T CD4<sup>+</sup> quando comparados com pacientes nas outras duas fases. Durante a infecção crônica há uma diminuição no equilíbrio das subpopulações de linfócitos T, que está relacionado com um aumento da proporção de linfócitos T CD8<sup>+</sup> e um decréscimo da proporção de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Também foi demonstrado que uma insuficiência de células T estava significativamente associada ao nível de replicação do vírus, indicando que a carga viral é um forte fator preditivo para subpopulações de linfócitos T.

O papel fundamental dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> no clareamento e na patogenia da hepatite B tem sido demonstrado em experimentos com chipanzés, nos quais a depleção de células T CD8<sup>+</sup> (mas não de células T CD4<sup>+</sup>) alteraram o curso clínico e virológico, embora células inflamatórias não específicas possam contribuir para os danos no fígado. Apesar de linfócitos T CD8<sup>+</sup> contribuírem para o dano hepático, essas interações também resultam na elaboração de citocinas antivirais que podem curar os hepatócitos infectados, levando a uma resolução da infecção por HBV sem uma insuficiência hepática fulminante (CHANG, 2010).

Os pacientes cronicamente infectados que adquirem HBV na idade adulta, geralmente apresentam um defeito na resposta específica dos linfócitos T. A ativação prolongada de linfócitos T causada por altos níveis de antígenos virais podem resultar num esgotamento de células T e até mesmo deleção clonal. A extensão dessas vias imunes inibitórias pode definir o curso da hepatite crônica de estado imunotolerante a imunoativo e estado de portador sadio à cirrose. A persistência do HBV tem sido associada com a indução de células T regulatórias que podem suprimir células T efetoras específicas para HBV. A frequência de células T regulatórias esteve aumentada no sangue periférico e no fígado de pacientes infectados com HBV e a frequência de células T regulatórias circulantes correlacionou-se com altos títulos de carga viral. Em paciente com hepatocarcinoma celular associado ao HBV, a frequência de células T regulatórias circulantes também foram correlacionados com a progressão da doença e mortalidade (BARONE; VISO, 2006; CHANG, 2010).

## MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Manifestações extra-hepáticas, embora sejam menos frequentes do que na infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), são associadas à infecção pelo HBV e estão presentes em, aproximadamente, 20% dos pacientes infectados. Essas síndromes contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade e apesar de sua patogenia ainda não ser bem entendida, parecem ser mediadas pelo sistema imune – depósitos de imunocomplexos compostos de AgHBs e AgHBe podem ser responsáveis pela ativação local da cascata de complemento e recrutamento de células inflamatórias. A presença de imunocomplexos circulantes, contudo, nem sempre é patogênico e algumas manifestações extra-hepáticas podem ocorrer em sua ausência (CACOUB; TERRIER, 2009; HAN, 2004).

## GLOMERULONEFRITE

A doença glomerular é mais comum em crianças e em indivíduos do sexo masculino. Cerca de 30 – 60% das crianças com essa desordem experimentam remissão espontânea. Contudo, cerca de 30% dos adultos progridem para falência renal com até 10% necessitando de diálise ou transplante renal. Esta desordem é frequentemente observada em países com alta prevalência de HBV. As histopatologias renais mais comuns incluem a nefropatia membranosa e a glomerulonefrite membrano-proliferativa (CACOUB; TERRIER, 2009; LIANG, 2009; HAN, 2004).

A patogenia da doença envolve fatores tanto virais como do hospedeiro. O principal mecanismo patogênico na doença glomerular associada ao HBV é através da deposição de imunocomplexos no glomérulo. Têm sido encontrado vários antígenos (incluindo AgHBs, AgHBe e AgHBe) em glomérulos de pacientes com glomerulonefrite associada ao HBV, como também DNA circular em tecidos renais desses pacientes. A deposição dos imunocomplexos ocorre predominantemente na região subepitelial, porém pode também envolver áreas mesangiais e, ocasionalmente, subendoteliais, dependendo do tamanho dos antígenos e dos imunocomplexos. Tem se observado uma associação entre a remissão da proteinúria e o clareamento do AgHBe, fornecendo evidências indiretas de que o antígeno está envolvido na patogenia. Os imunocomplexos ativam o sistema complemento, levando à injúria glomerular através da formação de um complexo de ataque à membrana e de outros eventos, como a indução de proteases, lesão oxidativa e rompimento do citoesqueleto (CHAN, 2010; HAN, 2004).

Em geral, pacientes com nefropatia membranosa associada ao HBV apresenta proteinúria e microscópica hematuria, enquanto que um comprometimento da função renal é mais comum em pacientes com glomerulonefrite membrano-proliferativa. A história natural da nefropatia associada ao HBV aparece diferente em crianças e adultos. Em crianças, a

remissão espontânea da proteinúria é comum e a função renal é frequentemente preservada. Já pacientes adultos são mais prováveis de ter uma doença progressiva e até um terço dos pacientes podem desenvolver, eventualmente, falência renal. Tem se observado, em alguns pacientes, uma relação temporal entre um aumento da atividade hepática e uma deterioração de proteinúria e pode ser associada à crioglobulinemia (CHAN, 2010).

## POLIARTERITE NODOSA

A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite necrosante sistemática caracterizada pela presença de um processo inflamatório agudo e necrose fibrinóide das artérias de pequeno e médio calibre. É uma das mais sérias síndromes extra-hepáticas associadas à hepatite B e é considerada uma rara complicação da hepatite crônica B ocorrendo apenas em 1 a 5% dos infectados por HBV. Contudo, dos pacientes com PAN, 40 a 50% são positivos para HBV (HAN, 2004).

Os processos imunológicos responsáveis pela PAN, em geral, começam seis meses após o início da infecção, de forma súbita e a doença costuma ser severa desde o início. Os primeiros sinais clínicos da PAN relacionada ao HBV (PAN-HBV) são febre alta, anemia e leucocitose. Alguns pacientes podem experimentar os sintomas iniciais por muitas semanas, porém, em cerca de 30% dos pacientes, o início da PAN é abrupto. É comum o envolvimento de vários sistemas, incluindo artrites, doenças renais (proteinúria e hematuria), doenças cardíacas (pericardite e insuficiência cardíaca congestiva), hipertensão, doenças gastrointestinais (dores abdominais e hemorragia), comprometimento cutâneo (lesões vasculíticas) e distúrbios neurológicos (anormalidades do sistema nervoso central). As manifestações hepáticas são variadas, indo desde pequenas a moderadas elevações das aminotransferases e, raramente, colestase. A PAN-HBV tem sido atribuída a imunocomplexos circulantes constituído por anti-HBs/AgHBs e compostos do sistema complemento, contudo, isso ainda é controverso. Na PAN-HBV, ao contrário da PAN típica, raramente são encontrados anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (CACOUB; TERRIER, 2009; HAN, 2004; LIANG, 2009).

## SÍNDROME SEMELHANTE À DOENÇA DO SORO

Também chamada de artrite-dermatite, a fase inicial da síndrome semelhante à doença do soro ocorre 1 a 6 semanas antes dos sintomas clínicos da hepatite. É bastante comum e ocorre em 10 – 30% das infecções agudas por HBV. Clinicamente, a síndrome é caracterizada por poliartralgias ou artrite com edema nas articulações e inchaços indistinguíveis de artrite reumatóide aguda. Em geral, a artrite é generalizada e simétrica, envolvendo as pequenas articulações das mãos e pés, porém pode também ser assimétrica e monoarticular, com articulações pouco largas,

envolvendo joelhos, pulsos e tornozelos. Pode haver também envolvimento da coluna vertebral e, frequentemente, a artrite é extremamente dolorosa, desproporcional ao edema articular. Durante a fase aguda, o fluido sinovial apresenta AgHBs e níveis de complemento reduzido. Manifestações dermatológicas variam desde discretas erupções a erupções cutâneas e ocorrem, em mais de 50%, acompanhadas ou logo após as manifestações articulares. As lesões podem ser maculopapulares, purpúricas e petéquias. A síndrome dura de vários dias a vários meses, com uma duração média de 20 dias e se resolve abruptamente no início da hepatite clínica, sem recorrência (HAN, 2004).

#### CRIOGLOBULINEMIA MISTA ESSENCIAL

A crioglobulinemia mista essencial é uma doença sistêmica, imunomediada, causada pela precipitação de imunocomplexos a baixas temperaturas. Crioglobulinas mistas isoladas do sangue consistem de IgG, IgM, ocasionalmente IgA, e componentes do sistema complemento. Níveis séricos do complemento são frequentemente deprimidos. A síndrome clínica é caracterizada pela tríade de artrite recorrente, púrpura e fraqueza, seguida por uma eventual glomerulonefrite, doença pulmonar e vasculite generalizada. Sem nefrite, o curso clínico é prolongado, porém benigno. Com nefrite (cerca de 50%), o curso clínico é progressivo com morte, em geral, devido à doença renal (HAN, 2004).

#### SÍNDROME DE GIANOTTI-CROSTI

É uma erupção cutânea com início rápido, a qual algumas vezes é pruriginosa e afeta crianças de 1 a 6 anos. Também chamada de acrodermatite papular, é uma distinta manifestação dermatológica da infecção aguda pelo HBV. Clinicamente, esta desordem é caracterizada por eritema, algumas vezes pruriginosa e erupções cutâneas em crianças, em geral, de 1 a 6 anos de idade. As lesões são localizadas nas palmas e dorso das mãos, sola dos pés, pernas, antebraços, cotovelos, joelhos, face e nádegas. Anti-HBs não é detectado durante a fase de dermatite, por isso tem sido postulado que esse anticorpo tem um papel na recuperação (CACOUB; TERRIER, 2009; HAN, 2004; LIANG, 2009).

#### CONCLUSÃO

A infecção pelo HBV é uma das principais causas de doença hepática no mundo e estima-se que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contato com o vírus. Por ano, morrem 500 mil a 1,2 milhões de pessoas por cirrose ou hepatocarcinoma causados pelo vírus, sendo a infecção por este considerada a décima causa de morte em todo mundo. Além disso, a sua evolução depende da resposta imune do hospedeiro, pois tanto o componente celular quanto o humoral são necessários para a eliminação do vírus. Por conta disso, é muito importante que estudos continuem a serem realizadas,

a fim de se ter mais informações sobre os mecanismos de escape viral e infecção oculta, para melhor poder tratar os pacientes. Também é importante que campanhas de prevenção sejam empregadas com o objetivo de informar a população sobre os riscos da Hepatite B e suas formas de transmissão – parenteral e sexual – e como evitar o contágio da doença, além de informar sobre a vacinação, que tem sido de extrema importância no combate ao HBV.

#### REFERÊNCIAS

- BARONE, A. A. Hepatite Crônica pelo Vírus B. In: ARAUJO, E. S. A. de (Ed.), 2008, **O aBc das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008. p. 6-10.
- BARONE, A. A.; VISO, A. T. R. Patogenia da hepatite B e Delta. **Braz. J. infect. Dis.**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 11-14, ago. 2006.
- BRANDÃO-MELLO, C. E. História natural da infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) em indivíduos imunocompetentes e imunodeficientes. In: ARAUJO, E. S. A. de (Ed.), 2008, **O aBc das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da Hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008. p. 38-64.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde amplia faixa etária para vacinação gratuita contra Hepatite B a partir de 2011. 2010. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspeDetaheNoticia&id\\_area=124&CO\\_NOTICIA=11563](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspeDetaheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11563)>. Acesso em: 25 mai. 2011.
- CACOUB, P.; TERRIER, B. Hepatitis B-Related Autoimmune Manifestations. **Rheum. Dis. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v. 35, n. 1, p. 125-137, Feb. 2009.
- CARRILHO, F. J.; ONO-NITA, S. K. Virologia do HBV. In: ARAUJO, E. S. A. de (Ed.), 2008, **O aBc das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da Hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008. p. 25-37.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. 12. ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011.
- CHAN, T. M. Hepatitis B and Renal Disease. **Curr. Hepatitis. Rep.**, Philadelphia, v. 9, n. 2, p. 99-105, Apr. 2010.
- CHANG, K. M. Hepatitis B Immunology for Clinicians. **Clin. Liver. Dis.**, Philadelphia, v. 14, n.3, p. 409-424, Aug. 2010.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites Virais: Atualização. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 6, p. 367-376, nov./dez. 1997.
- FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Avanços no Tratamento da Hepatite pelo Vírus B. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 40, n. 4, p. 451-62, jul./ago. 2007.
- FERREIRA, M. S. Diagnóstico e Tratamento da Hepatite B. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 33, n. 4, p. 389-400, jul./ago. 2000.
- FERREIRA, O. **Estudo de Doadores de Sangue com Sorologia Reagente para Hepatites B e C, HIV e Sífilis no Hemocentro de Ribeirão Preto**. 2007. 123 f. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
- FONSECA, J. C. F. História Natural da Hepatite B Crônica. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v. 40, n. 6, p. 672-677, nov./dez. 2007.
- GONÇALES, N. S. L.; CAVALEIRO, N. P. Marcadores Sorológicos da Hepatite B e sua Interpretação. **Braz. J. infect. Dis.**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 19-22, ago. 2006.

- HAN, S. H. B. Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis B. **Clin. Liver. Dis.**, Philadelphia, v. 8, n. 2, p. 403-418, May 2004.
- HUSSAIN, B. K; LOK, A. S. F. Hepatitis B virology: acute and chronic Infection - wild-type HBV and HBV Variants. In: GORDON, S. C (Edit.). **Management of Chronic Viral Hepatitis.**, New York: Marcel Dekker, Inc, 2001. p. 1-32.
- LIANG, T. J. Hepatitis B: The Virus and Disease. **Hepatology.**, Baltimore, v. 49, n. 5, p. 513-521, May 2009.
- LIAW, Y. F; CHU, C. M. Hepatitis B Virus Infection. **Lancet.**, London, v. 373, n. 9663, p. 582-592, Feb. 2009.
- LOK, A. S. F; MACMAHON, B. J. Chronic Hepatitis B. **Hepatology.**, Baltimore, v. 45, n. 2, p. 507-539, Jan. 2007.
- MELO, F. C. A; ISOLANI, A. P. Hepatite B e C: Do Risco de Contaminação por Materiais de Manicure/Pedicure à Prevenção. **R. Saúde e Biol.**, Campo Mourão, v. 6, n. 2, p. 72-78, maio./ago. 2011.
- PARANÁ, R. et al. Diversidade Genômica do vírus da Hepatite B. **Gaz. Méd. Bahia**, Salvador, v. 79, n. 2, p. 37-38, jul. 2009.
- PARANÁ, R; SCHINONI, M. I; OLIVEIRA, A. P. Diagnóstico e Monitorização da Hepatite B. In: ARAUJO, 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.
- PURCELL, R. H. The Discovery of the Hepatitis Viruses. **Gastroenterology.**, Philadelphia, v. 104, n. 4, p. 955-963, Apr. 1993.
- PYRSOPOULOS, N. T. Hepatitis B. Medscape Reference. 2011. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/177632-overview>>. Acessado em: 25 mai. 2011.
- SÃO PAULO. Secretária da Saúde. Vacina contra hepatite B. **R. Saúde Pública.**, São Paulo, v. 40, n. 6, p. 1137-1140, dez. 2006
- VAZ, A. J; TAKEI, K; BUENO, E. C. **Imunoensaios**: fundamentos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 372 p.
- YOU, J. et al. Peripheral T-Lymphocyte subpopulations in different clinical stages of chronic HBV Infection Correlate with HBV Load. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 15, n. 27, p. 3382-2293, Jul. 2009.