

## CAPÍTULO 2

# ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS DAS HEPATITES B E D

*Data de aceite: 02/05/2024*

**Felício de Freitas Netto**

<http://lattes.cnpq.br/1671468480841732>

**Bruno Antunes Brogiatto**

<https://lattes.cnpq.br/6286867231819272>

**Natália Guelfi Brogiatto**

<http://lattes.cnpq.br/0764272096467048>

**Fabiana Bilmayer**

<http://lattes.cnpq.br/0339449013593625>

**Gabriela Margraf Gehring**

<http://lattes.cnpq.br/0240004789714970>

**Fabiana Postiglione Mansani**

<https://lattes.cnpq.br/0240004789714970>

**Heloisa Melo Pilatte**

<http://lattes.cnpq.br/9133768607103486>

**Mayara Karoline Hakner**

<http://lattes.cnpq.br/5722907676051834>

**Marcela Sordi**

<http://lattes.cnpq.br/9134041063990364>

**Luana Antunes Brogiatto**

<http://lattes.cnpq.br/4900445147435213>

**Tatiana Menezes Garcia Cordeiro**

<http://lattes.cnpq.br/0604275043524947>

**Eduarda Guelfi Brogiatto**

<http://lattes.cnpq.br/2318625115609810>

**Ana Claudia Brogiatto**

<https://lattes.cnpq.br/1986334991894163>

**Ana Júlia Colpani Benine**

<http://lattes.cnpq.br/4145842731742879>

**Luiza Hobold Ferreira**

<https://lattes.cnpq.br/4991362222749381>

**Polyana Yasmin Hanke**

<https://lattes.cnpq.br/1822194309700547>

**Simonei Bonatto**

<https://orcid.org/0000-0001-8103-8163>

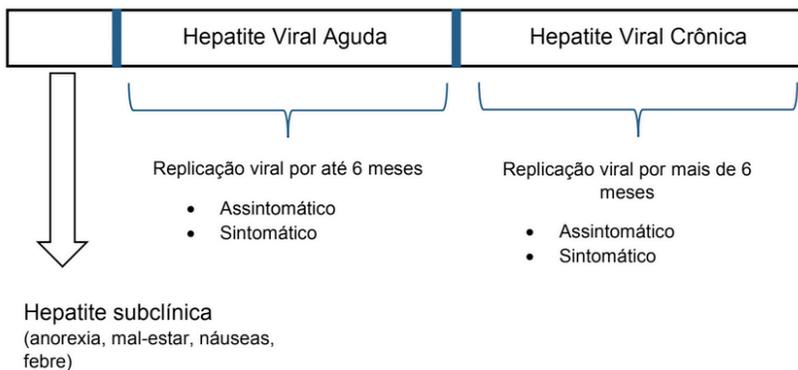
## INTRODUÇÃO

As hepatites virais (HV) são distúrbios inflamatórios do fígado, cujos agentes etiológicos são representados por vírus. Existem 7 subtipos de HV, sendo que as mais comuns são hepatite A (HAV), hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV), as quais diferem nas formas de contágio, porém se assemelham em sua clínica. Além disso, a prevalência de cada uma varia de região para região, salientando-se que sua distribuição é universal.

As hepatites B e C são as mais prevalentes e com maior relevância em questão de saúde pública.

As HV podem ser agudas ou crônicas, sintomáticas ou assintomáticas. Apesar disso, é importante que se saiba o fato de a maioria dos diagnósticos serem feitos em fase crônica, mesmo porque em torno de apenas 20% dos casos evoluem agudamente. Quando o fazem, os sintomas costumam ser inespecíficos de uma infecção viral, tais quais febre, mialgia, inapetência, anorexia, tornando impossível a confirmação diagnóstica de uma HV sem a correlação clínico-laboratorial.

Outros sintomas também podem surgir em fase aguda, aumentando sua acurácia para diagnosticar uma infecção hepática. São eles: colúria, acolia, icterícia, elevação das aminotransferases (AST, ALT), de fosfatase alcalina; contudo – mesmo assim – não possuem valor preditivo positivo de 100% para uma hepatite viral, corroborando para a imprescindível solicitação de testes sorológicos e/ou quantificação de carga viral. Dito isso, é de extrema importância que os profissionais de saúde tenham o conhecimento da característica, predominantemente, *assintomática* das HV, tanto em fase aguda, quanto em fase crônica.



Quando se fala em HV crônica, o principal agente a ser pensado é o vírus C, o qual tem a capacidade de cronificação em até 80% dos casos, enquanto que o HBV cronifica em torno de 10 a 15%, segundo os dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS). A porcentagem complementar dos valores apresentados acima representa a taxa de cura da infecção, isto é, o HCV possui cura espontânea em 15-20% e o HBV, em até 90%. Lembra-se, ainda, que ambas as infecções evoluem de forma aguda em cerca de 20% das vezes.

## PATOGÊNESE

A patogênese do vírus da hepatite B é muito semelhante ao da hepatite C, a começar pelo fato de ambos possuírem tropismo – obviamente – pelo tecido hepático. Após contraída a infecção, os vírus penetram nos hepatócitos via artéria hepática, acumulando-se nessas células, bem como nos canalículos biliares.

*Bom... vamos lá!*

Considerando-se que os vírus – hipoteticamente – acometeram dez ou vinte hepatócitos, é sabido que essas células possuem a capacidade de regeneração: problema resolvido! Entretanto, o comprometimento desse órgão, ao longo de anos, pode se tornar generalizado, fazendo com que milhares de hepatócitos entrem em processo de falência e evoluam para um quadro de *fibrose hepática*, o qual impede que haja o suprimento sanguíneo adequado ao órgão em questão. No que tange a ser sintomática ou não, a evolução crônica é multifatorial e pode ser facilitada pela presença de obesidade, tabagismo, etilismo, *diabetes mellitus*.

Todos, possivelmente, sabem que o fígado é um dos órgãos mais funcionais do corpo humano. Ele é responsável pela síntese de diversas substâncias vitais para o equilíbrio do organismo, dentre elas bile, albumina, fatores de coagulação, lipoproteínas. Tomando como ponto de partida a falência dos hepatócitos com conseqüente fibrose, o fluxo biliar se torna comprometido, instalando-se, pois, uma condição denominada de *colestase*. A colestase é caracterizada por um acúmulo de bilirrubina no sangue (um pigmento, que em condições normais, ligar-se-ia à bile), culminando em icterícia, prurido, colúria e acolia (“fezes em massa de vidraceiro”).

Ademais, há *déficit* da produção dos fatores de coagulação, os quais teriam a função de diminuir o tempo de sangramento e, por isso, um paciente hepatopata tem alterações do tempo de ativação de protrombina (TAP) e tempo parcial de ativação da tromboplastina (KPTT), ou seja, maior predileção às hemorragias. O edema e a desnutrição ocorrem devido à hipoalbuminemia; e, para finalizar, a fibrose hepática no espaço porta causa a *hipertensão portal* que se exterioriza como ascite, varizes esofágicas, circulação colateral, podendo-se ter ainda, esplenomegalia. O aumento do baço tende a aumentar o espectro clínico da doença a partir do sequestro de células vermelhas e plaquetárias: anemia e trombocitopenia, respectivamente; e – como se não bastasse – a esplenomegalia pode facilitar as infecções causadas por bactérias capsuladas, tais quais meningococo e pneumococo.

## O VÍRUS DA HEPATITE B (HBV)

O HBV (*Hepadnaviridae*) é um vírus de DNA de fita dupla, com sua molécula de DNA polimerase atuando, também, como transcriptase reversa, porém *sem* atividade revisora. A consequência disso é a existência de grande variedade de genótipos desse agente viral, cuja prevalência varia inter-regionalmente. A critério de curiosidade, no Brasil, os genótipos predominantes são A, D e F, com distribuição desproporcional entre as diferentes regiões, fazendo com que se infira o fato de que locais com baixa complexidade urbana e com dificuldade de acesso à saúde sejam mais afetados com essa infecção, como é o caso da Amazônia Ocidental, a qual contém a população mais afetada pelo vírus da hepatite delta (HDV), uma condição determinada pela infecção prévia com o HBV.

Diferentemente do vírus da hepatite A, a infecção pelo HBV é considerada sexualmente transmissível (IST), com possibilidade de transmissão parenteral (soluções de continuidade, como pele e mucosas; a partir do uso de objetos perfurocortantes com material contaminado; transfusões sanguíneas), vertical (a cronificação em crianças contaminadas com menos de 8 anos chega a 90%) e sexual (sêmen, secreção vaginal, leite materno).

O vírus B, ao adentrar no hepatócito, migra diretamente para o núcleo da célula liberando o envelope e capsídeo virais. O DNA do HBV, inicialmente, encontra-se parcialmente aberto, contudo, ao se ligar ao material genético celular, torna-se o DNA circular covalentemente fechado (cccDNA). O cccDNA é a matéria-prima da confecção do RNA mensageiro a partir da RNA polimerase, sendo que feita essa síntese, proteínas virais podem ser produzidas. Essas proteínas podem ter dois destinos. O primeiro deles seria sua encapsulação para posterior retrotranscrição, cujo intuito é a produção de novos genomas virais. Um segundo caminho a ser tomado consiste na utilização desses novos *capsídeos montados* para a “montagem” de novas partículas virais completas (*virions*), as quais – no caso da hepatite B – são chamadas de *partículas de Dane*.

Como pode ser visto acima, o HBV se acopla ao núcleo do hepatócito favorecendo seu potencial oncogênico, uma característica de extrema importância, pois esse vírus – em um estado já crônico de replicação viral – consegue evoluir para carcinoma hepatocelular em 20 – 25% dos casos, sem a necessidade de um estágio intermediário de cirrose hepática.

O genoma do vírus da hepatite B contém quatro fases abertas de leitura (ORF – *open reading frame*): capsídeo, envelope, DNA polimerase e proteína reguladora X, sendo que cada ORF produz determinados antígenos. A tradução codificadora da proteína do envelope gera o antígeno de superfície (HBsAg); a ORF da proteína do capsídeo pode ser traduzida na região *core* (do próprio capsídeo) formando o HBcAg ou na região *pré-core* com processamento no retículo endoplasmático rugoso (RER), constituindo o HBeAg.

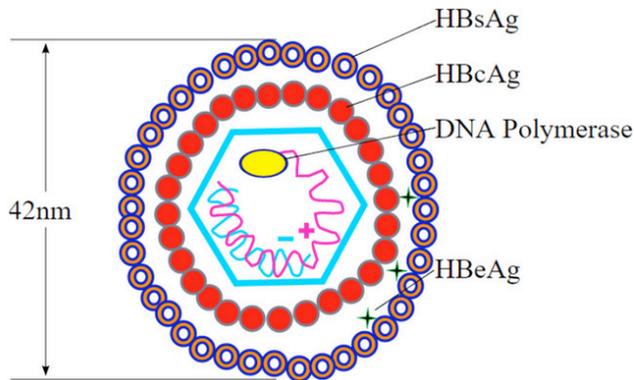


Figura 1. Partícula de Dane. FONTE: imagem de acesso virtual.

## História Natural do HBV

Antes de começarmos a estudar acerca da evolução clínica da hepatite B, relembrem que essa infecção cursa com apenas 20% dos casos em forma aguda, somente 10 a 15% cronicam e, aproximadamente, 85 a 90% são curados.

Após seu período de incubação (30 a 180 dias), a infecção pelo HBV pode cursar com leve elevação das transaminases hepáticas, sintomas do trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia, além de fadiga, mialgia, mal-estar e erupção cutânea. Esses sinais e sintomas se enquadram na primeira fase da hepatite, a fase *pré-ictérica* ou *prodrômica*, que costuma perdurar por 3 a 10 dias. Pode-se acrescentar a ela, um sintoma não muito frequente, porém que indica eliminação maciça de bilirrubina pela urina: a colúria; situação que costuma ocorrer um a dois antes do aparecimento da icterícia.

Passada a fase prodrômica, pode ser que aconteça a bilirrubinemia, ou seja, aumento da concentração de bilirrubina no sangue com impregnação desse pigmento nas escleras e/ou na pele. Tem-se, então, a fase *ictérica*, a qual pode existir durante 1 a 3 semanas. Nesse entender, um paciente sintomático pode ter, ainda, a remissão de sua sintomatologia na fase final da doença aguda, conhecida como *fase de convalescença*.

Pois bem. Após a infecção pelo microrganismo, a primeira tentativa de defesa do corpo humano é a resposta imunológica inata representada pelos IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , os quais tendem a reduzir a formação dos capsídeos virais, isto é, impedem a confecção da partícula de Dane. Logo, é possível concluir que esse tipo de imunidade pode eliminar o vírus, antes mesmo, da síntese de anti-HBc IgM.

Uma vez que o agente viral consegue driblar a primeira tentativa de defesa do organismo, o sistema imune humoral entra em ação com predileção de ataque ao HBcAg, produzindo-se – então – anticorpos contra esse antígeno: o anti-HBc IgM. Sendo assim, essas são as primeiras células de defesa específicas produzidas frente a uma infecção pelo HBV, as quais surgem, aproximadamente, depois de 1 (um) mês da mesma, permanecendo

em títulos elevados durante toda a fase aguda e diminuindo na fase crônica. Porém, em uma situação de reagudização, o anti-HBc IgM volta a se acentuar.

Mais tardiamente, surgem os anticorpos anti-HBc IgG, células marcadoras da infecção pelo HBV, as quais podem ficar com elevado título sanguíneo por toda a vida do paciente, independentemente do curso infeccioso. Desse modo, pode-se inferir que o anti-HBc total é o único anticorpo *passível* de ser detectado no período da janela imunológica da hepatite B, coincidindo com o início da sintomatologia.

Passados cerca de 3 (três) meses, a resposta imune celular inicia seus trabalhos, na tentativa de eliminar definitivamente os vírus, contudo – por mais que ela seja determinante na recuperação e cura espontânea do paciente – sua extrema eficácia pode lesionar o tecido hepático e cursar com o aumento das aminotransferases (AST e ALT).

Nessa perspectiva, sabe-se que o HBsAg (antígeno Austrália) pode ser detectado uma semana após a infecção pelo HBV e, além disso, sua persistência no sangue do portador é definitiva na caracterização temporal da doença.

- HBsAg positivo por até 6 (seis) meses é indicativo de doença aguda;
- HBsAg positivo por mais de 6 (seis) meses é marcador de doença crônica.

Por essa linha de raciocínio, é possível chegar à conclusão de que o anticorpo contra o antígeno Austrália é o marco da cura (imunidade) da hepatite B. Entretanto, como já foi dito, o anti-HBc é a primeira célula de defesa específica produzida, a qual é seguida – após 3 (três) ou 4 (quatro) meses – pelo anti-HBs, um anticorpo dotado de capacidade *neutralizante*, isto é, sua presença indica remissão desse distúrbio inflamatório hepático.

- HBsAg negativo e anti-HBs positivo representam a cura da hepatite B.

Para finalizar o estudo acerca dos antígenos e anticorpos da infecção pelo HBV, tem-se o HBeAg, um antígeno indicador de *replicação viral* e *atividade infecciosa*, ou seja, HBeAg positivo se associa com elevada carga viral, exceto em uma situação a ser mencionada *a posteriori* chamada de *mutante pré-core*. Nesse entender, a resposta humoral deve rapidamente combatê-lo, a fim de que se faça sua soroconversão ao anticorpo anti-HBe. A perda da replicação do HBV é um excelente prognóstico, mas não se enganem: HBeAg negativo nem sempre representa uma evolução branda da doença.

A hepatite B crônica é rara na maioria da população. Os recém-natos, por sua vez, não possuem um sistema de imunidade próprio bem desenvolvido, tornando-os vulneráveis a esse tipo de evolução patológica. A probabilidade de isso acontecer varia de 70 a 90% a depender, principalmente, da carga viral materna e do estado de imunodepressão. Desse modo, a *transmissão vertical* é a principal responsável pelos casos de cronificação da hepatite B, seguida dos usuários de drogas injetáveis, pacientes sob hemodiálise e imunossuprimidos, os quais conferem certa dificuldade na detecção do HBsAg, um quadro raro denominado de infecção oculta pelo HBV (IOB).

- Gestante *com evidência* de replicação viral a partir de: HBV-DNA > 10<sup>4</sup> partículas virais e/ou HBeAg reagente; tem 70 – 90% de chance do feto contrair a infecção;
- Gestante infectada *sem evidência* de replicação viral confirmada com HBV-DNA < 10<sup>4</sup> partículas virais e HBeAg negativo: 10 – 40% de probabilidade de contaminação fetal.

Dessa forma, pode-se dividir a infecção crônica da hepatite B em 4 (quatro) fases: imunotolerância, imunorreatividade, portador inativo e reativação; que diferem em características soro-laboratoriais. A fase *imunotolerante* se caracteriza por evidência de elevada replicação viral e ausência de elevação das aminotransferases, em decorrência da “tolerância” do sistema imune perante à carga do vírus: HBsAg (+), HBeAg (+), carga viral (alta), AST/ALT normais e baixo risco de progressão para CHC. A próxima etapa, a *imunorreatividade*, é caracterizada – também – pela persistência da multiplicação dos microrganismos (em menor intensidade), porém com elevação das transaminases hepáticas: HBsAg (+), HBeAg (+), carga viral (detectável), AST/ALT elevadas.

O estado de *portador inativo*, por sua vez, é marcado por decréscimo das transaminases, ausência de anti-HBs, pouca (ou nenhuma) titulação de HBeAg e carga viral quase indetectável devido ao surgimento do anti-HBe (soroconversão). Contudo, apesar de representar um bom prognóstico, essa fase deve ser acompanhada periodicamente, pois devido à existência de uma viremia residual, qualquer situação imunossupressora e/ou integração genômica entre o hospedeiro e o HBV pode vir a reativar a doença. Baseado nisso, há recomendação de uma periodicidade de 6 meses na realização do HBV-DNA nesses pacientes. Em contrapartida, nos outros estágios, esse exame pode ser feito anualmente.

A última fase é a mais preocupante. Ela é conhecida como *reativação* da doença, marcada pelo retorno da replicação viral, oscilação das transaminases hepáticas e elevada probabilidade de evolução para doença hepática avançada. Essa subversão do sistema imune é proporcionada por um vírus mutante pré-*core*: HBsAg, anti-HBe e HBV-DNA positivos, associados ao HBeAg negativo (sua ORF seria na região anterior ao *core*, de tal modo que uma mutação nesse local culmina em sua negatificação, mesmo na vigência de multiplicação viral).

## Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV

*Eis aqui um assunto de extrema relevância a todos os profissionais da saúde. O diagnóstico de uma infecção de hepatite B é fundamental para a cura do paciente, devendo-se saber escolher corretamente os marcadores sorológicos a serem pesquisados, a fim de que seja feito um estadiamento temporal da doença.*

O diagnóstico da hepatite B, não infrequente, ocorre após a realização de um teste rápido (TR), o qual tem por função a detecção de seu antígeno de superfície (HBsAg). Contudo, os TR *não* conseguem encontrar outros marcadores da doença, tais quais os anticorpos específicos contra o HBV; por isso, os imunoenaios (testes sorológicos) devem ser realizados com o intuito confirmatório caso um TR se apresente com resultado positivo.

Os *imunoenaios enzimáticos* (ELISA) são capazes de detectarem antígenos e/ou anticorpos, isolados ou conjuntamente, relacionados à infecção. Os testes *luminescentes* (quimioluminescência e eletroquimioluminescência) também são úteis e consistem no encontro da reação antígeno-anticorpo ou anticorpo-antígeno a partir de uma emissão luminosa oriunda da excitação de um elétron.

Por outro lado, os *testes rápidos* – pode-se dizer – são um “aperfeiçoamento dos imunoenaios”, mesmo porque permitem a emissão de um resultado após, apenas, 30 (trinta) minutos de reação. Sua metodologia é baseada na imunocromatografia de fluxo lateral *a la* TR da sífilis e HIV. Dessa maneira, os TR são muito úteis para situações de triagem inicial de pacientes, possuindo como material de análise o fluido crevicular gengival, soro, plasma, porém é preferível o sangue total proveniente da punctura de quirodáctilo.

Apesar de sua vantagem na rapidez do diagnóstico e elevada sensibilidade, os testes rápidos podem possuir uma janela diagnóstica maior quando comparados aos imunoenaios. Por esse motivo, o Ministério da Saúde *não* permite a realização de TR para hepatite B nos bancos de sangue. Indica-se, pois, essa metodologia de diagnóstico para HSH (homens que fazem sexo com homens), profissionais do sexo, indígenas, adictos, indivíduos provenientes de áreas endêmicas, comunicantes de pessoas com HBV, portadores de IST, gestantes sem acompanhamento pré-natal, vítimas de acidentes biológicos ocupacionais e/ou violência sexual.

É extremamente importante ressaltar que um resultado positivo em um TR deve ser confirmado com sorologia específica, enquanto que um teste negativo, com persistência da suspeita de infecção, pode ser ratificado com outro TR após 30 (trinta) dias.

Outra metodologia empregada, no que tange ao diagnóstico laboratorial da hepatite B, é a pesquisa do material genético do vírus: os *testes moleculares*. A vantagem da utilização da PCR (reação em cadeia da polimerase) se dá pela possibilidade de quantificar as partículas virais, tornando-a muito útil na presença de um mutante *pré-core*, usuários de drogas injetáveis ou imunossuprimidos. Esses dois últimos, normalmente, cursam com o quadro de IOB.

O diagnóstico laboratorial, portanto, em sua maioria, inicia-se com a realização de um teste rápido, o qual é capaz de confirmar a presença ou ausência do HBsAg.

- HBsAg não reagente. Caso persistir com a suspeita de infecção, repetir o TR em trinta dias;
- HBsAg reagente. Encaminhar o paciente para a sorologia de hepatite B.

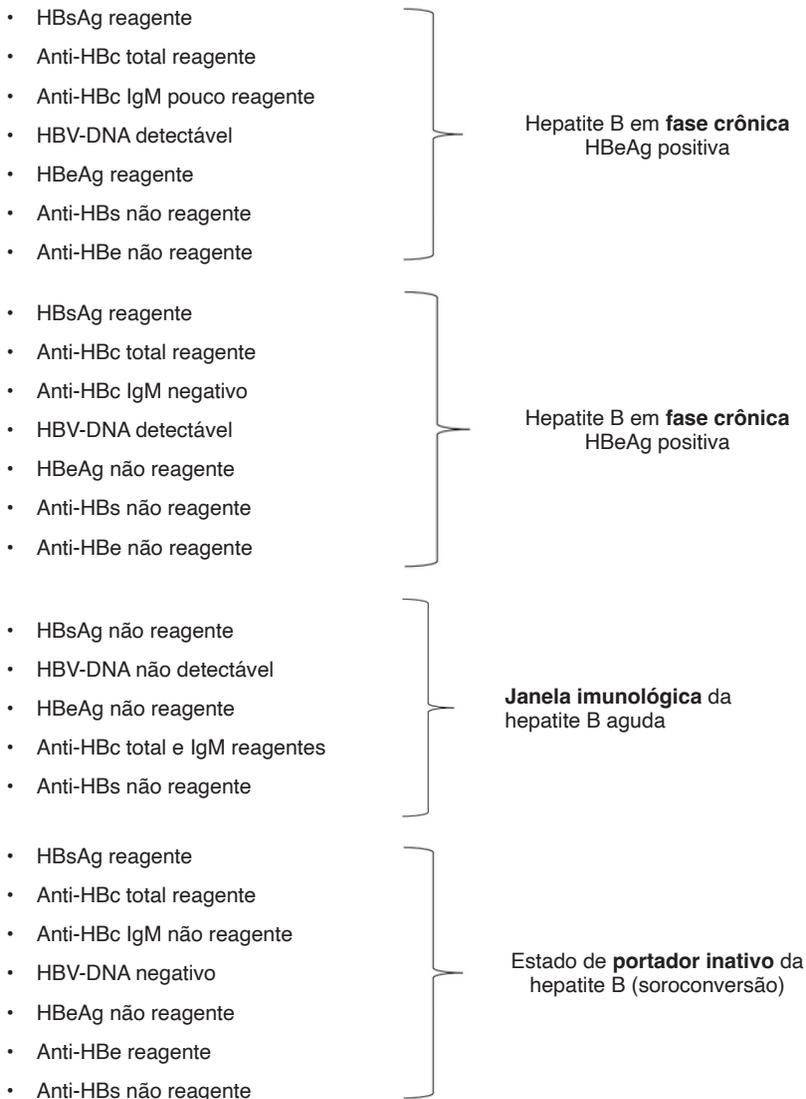
Prosseguindo-se no processo diagnóstico frente a um HBsAg positivo, realiza-se o anti-HBc total (IgM/IgG).

- Anti-HBc total reagente. A confirmação foi feita: fecha-se o diagnóstico de infecção pelo HBV;
- Anti-HBc total não reagente (sistema imune debilitado ou TR falso-positivo). Se houver persistência da suspeita de infecção, solicita-se a *carga viral*.

A carga viral, como já mencionado, quantifica os vírus por meio do encontro de seu material genético, o qual já está presente no sangue do portador – aproximadamente – 25 (vinte e cinco) dias após a infecção. A quantificação viral é um método diagnóstico altamente sensível, com capacidade de detectar até menos de 100 cópias do HBV. No que se refere às crianças menores de 18 meses, após um achado incidental de HBsAg reagente, deve-se solicitar diretamente a determinação quantitativa por PCR. A razão para isso está centrada na não maturação do sistema imune da população dessa faixa etária.

#### *Simulação de possibilidades diagnósticas*

- HBsAg não reagente → ausência de contato com o HBV;
  - Anti-HBc total não reagente → ausência de contato com o HBV;
  - Anti-HBs negativo → suscetibilidade à infecção pelo HBV.
- 
- HBsAg não reagente → ausência do HBV na circulação;
  - Anti-HBc total reagente → contato prévio com o HBV;
  - Anti-HBs reagente → imunidade ao HBV. Como o anticorpo acima está positivo, indica imunidade pós-infecciosa.
- 
- HBsAg não reagente → ausência do vírus na circulação;
  - Anti-HBc total não reagente → ausência de contato prévio com o HBV;
  - Anti-HBs reagente → imunidade ao HBV. Como o anticorpo acima está negativo, indica-se imunidade pós-vacinação.
- 
- HBsAg reagente → presença do HBV;
  - Anti-HBc total reagente → contato com o HBV;
  - Anti-HBs não reagente → ausência de imunidade contra o HBV. Na vigência de um HBsAg positivo, essa situação é indicativa de infecção pelo HBV.



**FONTE:** Manual Técnico para o diagnóstico das Hepatites Virais. 2017.

Ao ser diagnosticado um caso de hepatite B, o paciente deverá ser acompanhado com periodicidade de exames laboratoriais, a fim de que possam ser detectadas – precocemente – possíveis complicações e efeitos adversos aos medicamentos utilizados para o combate ao HBV. Dessa maneira, é imperiosa a dosagem de anti-HAV, anti-HDV, anti-HCV e anti-HIV anualmente,  $\beta$ HCG nas mulheres em idade reprodutiva a cada seis meses. Posteriormente, serão relatados alguns outros exames a serem realizados em situações um pouco mais específicas do que as mencionadas acima.

## Tratamento da infecção pelo HBV

A partir da fisiopatologia e processos diagnósticos já explorados, salienta-se que o desfecho mais favorável na terapia da hepatite B seria a não positividade do HBsAg e reatância do anti-HBs. Entretanto, não é sempre que isso acontece. Sendo assim, existem objetivos secundários – porém não menos importantes – para que o tratamento da infecção pelo HBV seja um sucesso.

Pensando-se nas partículas virais, deve-se obter sua máxima supressão. *Mas como identificar esse feito?* A soroconversão do HBeAg para anti-HBe e a redução do HBV-DNA a números inferiores a 2000 cópias/mL seria a resposta à essa pergunta. Além disso, não se pode esquecer da monitorização das enzimas de lesão hepática, cuja normalização indicaria regressão dos estágios destrutivos do fígado.

O acompanhamento dos pacientes portadores de hepatite B deve ser coerente com a evolução da doença, sua gravidade e comorbidades, de tal modo que o Ministério da Saúde recomenda – no mínimo – duas a quatro consultas anuais, no intuito, principalmente, de prevenir complicações graves dessa infecção, como carcinoma hepatocelular e o óbito.

Por essa linha de raciocínio, deve-se saber que os pacientes portadores de HBsAg reagente por menos de 6 meses não recebem tratamento específico, em decorrência de mais de 80% evoluírem para cura. A exceção para isso são os indivíduos com hepatite B aguda e grave (coagulopatias e icterícia persistente) e gestantes (trata-se a mãe e administra-se imunoglobulina para o neonato, além de vacina na sala de parto). Portanto, estão inclusos no tratamento da hepatite B, aqueles com manutenção de HBsAg reagente por mais de 6 meses e/ou:

- Histórico familiar de câncer hepático;
- Formas extra-hepáticas de hepatite B, tais quais glomerulonefrite, vasculites, artrites;
- Cirrose ou insuficiência hepáticas;
- Coinfecção com HCV e/ou HIV;
- HBeAg reagente com ALT *duas* vezes o valor de referência;
- HBeAg não reagente com carga viral acima de 2000 cópias/mL e ALT duas vezes o valor de referência.

## HEPATITE B

### Primeira escolha

Medicamento	Características	Contraindicações
<b>Tenofovir 300 mg/dia VO</b> (inibidor da polimerase)	Fármaco que age na transcriptase reversa, considerado de primeira linha no tratamento do HBV e que também age no HIV, com elevada barreira genética, agindo com maior potência contra vírus mutantes.	Doença renal crônica (DRC), cirrose hepática (relativo), doenças do metabolismo ósseo e TARV com ddl.

### Segunda escolha

Medicamento	Características	Contraindicações
<b>Entecavir 0,5 mg/dia VO</b> (inibidor da polimerase)	Fármaco seguro para a função renal, porém <i>sem</i> estudos em gestantes. É considerado a primeira opção ao tratamento de portadores do HBV com cirrose hepática (1 mg/dia). O entecavir não trata o HIV e possui limitações nos pacientes imunossuprimidos e sob quimioterapia.	Não possui contraindicações, a não ser aquelas relacionadas às gestantes (ausência de estudos). Caso haja concomitância com o HIV, prefere-se o tenofovir.

### Alternativa

Medicamento	Características	Contraindicações
<b>Alfapeguinterferona 2a 40 kDa 180 µg/semana SC ou Alfapeguinterferona 2b 12 kDa 1,5 µg/kg/semana SC</b>	Age como antiviral e imunomodulador, no intuito de aumentar a defesa contra infecções graves. Normalmente, esse fármaco é administrado nos pacientes “imunorreativos” HBeAg reagente e com níveis elevados de aminotransferases.	Anemia, leucopenia, plaquetopenia, cardiopatias graves, insuficiência hepática, doença autoimune, disfunção tireoidiana grave.

*A lamivudina era uma opção ao tratamento da hepatite B, porém devido à sua baixa barreira genética, seu uso está proscrito. Além disso, pacientes que foram usuários de lamivudina não devem ser tratados com entecavir, preferindo-se, pois, o tenofovir devido à probabilidade de resistência cruzada. Diferentemente dos demais medicamentos mencionados, a alfapeguinterferona deve ser administrada semanalmente por um ciclo terapêutico de apenas 48 semanas. Ao fim desse período, se o anti-HBs não estiver presente, opta-se por tenofovir ou entecavir. Ambos os medicamentos deverão ter sua dose ajustada nos portadores de insuficiência renal, devido à excreção ser urinária.*

Tabela 1. Tratamento da hepatite B.

FONTE: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. 2017. TARV: Terapia Antirretroviral; ddl: didanosina; VO: via oral; SC: subcutâneo.

O monitoramento do paciente portador de hepatite B deve ser realizado de modo acurado, com o intuito de evitar maiores complicações. Dessa maneira, indivíduos com HBeAg reagente costumam ser tratados, inicialmente, se não contraindicados, com alfapeguinterferona. Avalia-se, pois, a resposta a essa terapia com HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ao final da 48ª semana e carga viral em dois momentos (ao final da 24ª e 48ª semana). Caso a quantificação viral se mostre superior a 2000 cópias/mL, a interrupção terapêutica é permitida, com a devida substituição por entecavir ou tenofovir. Além disso, em decorrência da elevada taxa de reações adversas, acompanha-se um usuário de alfapeguinterferona a cada 3 meses, com a realização de hemograma, glicemia de jejum, T4 livre e TSH, acrescentando-se a essa lista (mensalmente) a dosagem de ALT e AST.

Em contrapartida, levando-se em conta que haja contraindicação ao uso do medicamento supracitado, as opções ficam restritas ao entecavir ou tenofovir – a depender, principalmente, da presença de cirrose e/ou DRC. O controle específico da evolução da hepatite B (HBeAg reagente) deve ser feito, anualmente, com HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe e carga viral. Por outro lado, logicamente, uma hepatite B HBeAg não reagente deve ser monitorada, anualmente, apenas com HBsAg, anti-HBs e carga viral. Não se pode esquecer dos exames de rotina, como eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), urina I, coagulograma, dentre outros exames individualizados para cada caso.

Como já foi dito, o principal objetivo do tratamento da hepatite B é a prevenção da cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Porém, não basta apenas administrar os medicamentos e não acompanhar os pacientes. A evolução para CHC, por exemplo, deve ser observada semestralmente com dosagem de alfafetoproteína e ultrassonografia (USG) de abdome total, assim como EDA (endoscopia digestiva alta) a cada dois anos nos pacientes *sem cirrose ou com estratificação Child-Pugh A*; ou EDA, anualmente, naqueles classificados em *Child Pugh B ou C* (veja a seguir). A cirrose, por sua vez, pode ser detectada pelo anatomopatológico e/ou elastografia hepática.

Nesse entender, uma das principais preocupações do paciente portador do HBV é a descompensação da doença, sendo muito importante identificá-la. Por esse motivo, existe o escore de Child-Pugh, um marcador prognóstico do grau de destruição do parênquima do fígado. Sua pontuação varia de 5 a 15 pontos, podendo-se classificar um paciente em estágio A (5 a 6 pontos), B (7 a 9 pontos) e C (maior que 10 pontos). Salienta-se que o Child-Pugh B já é considerado grave e indicativo de transplante hepático.

Escore de Child-Pugh			
Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
<b>Bilirrubina direta</b>	Menor que 2 mg/dL	Entre 2 e 3 mg/dL	Maior que 3 mg/dL
<b>Albumina sérica</b>	Maior que 35 g/L	Entre 30 e 35 g/L	Menor que 30 g/L
<b>Disfunção neurológica</b>	Nenhum	Mínimo	Coma
<b>Ascite</b>	Nenhuma	Controlada	Mal controlada
<b>Razão normalizada internacional (RNI) e/ou</b>	Menor que 1,7	Entre 1,7 e 2,3	Maior que 2,3
<b>Segundos de prolongamento de ativação da protrombina</b>	e/ou 0 a 4 segundos	e/ou 4 a 6 segundos	e/ou maior que 6 segundos

Tabela 2. Critérios de Child-Pugh para identificação de cirrose descompensada.

FONTE: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. 2017.

Para finalizar, uma outra complicação potencialmente perigosa da cirrose avançada é a *encefalopatia hepática*. Ao exame físico, a presença de *flapping* ou *asterixis* é um indicativo favorável a essa situação (tremores de repouso em dorsiflexão dos punhos semelhantes ao “bater das asas de um pássaro”).

Os critérios de West Haven classificam a gravidade desse tipo de encefalopatia em quatro graus (I, II, III, IV), sabendo-se que I se refere a uma alteração leve, com distúrbios inocentes de comportamento (riso e choro “fáceis”), hálito hepático.

O paciente com grau II possui letargia, alterações de personalidade e a presença do *flapping*. Agravando-se o quadro, o indivíduo West Haven III apresenta alterações grosseiras de comportamento, sonolência, torpor e, nesse estágio, há desaparecimento do *flapping*; e, por fim, o grau IV referencia um coma não responsivo ao comando verbal, caracterizando-se por respostas oscilantes ao estímulo doloroso.

## O VÍRUS DA HEPATITE D (HDV)

Antes de ser iniciado o estudo da hepatite C, é didático e oportuno comentar a respeito da hepatite D, um distúrbio inflamatório hepático presente apenas nos portadores do vírus HBV. A infecção pelo vírus da hepatite delta representa um grave problema de saúde pública, com destaque à Europa, Ásia e Bacia Amazônica. No Brasil, até 2016, foram notificados 3791 novos casos de HDV, destacando-se a região Norte (Amazônia e Acre).

Durante muitas décadas, pesquisadores tinham a ideia de que o HDV era um dos componentes antigênicos do HBV, tanto é que ele era conhecido como o *antígeno delta*. Porém, com o melhoramento das pesquisas científicas, chegou-se à conclusão de que o HDV se tratava de um vírus próprio ou, melhor dizendo, um “subvírus”, mesmo porque sua replicação depende do envelope (HBsAg) do agente etiológico da hepatite B.

O deltavírus – como ficou conhecido – é dotado de 8 (oito) genótipos com distribuição geográfica heterogênea, sendo que, o genótipo 3 (três) é exclusivo da América do Sul. Esse genótipo, historicamente, é oriundo dos “soldados de borracha” que imigraram, em 1930, para a região Norte do Brasil.

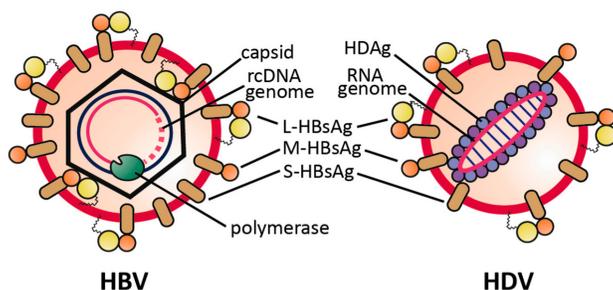


Figura 2. Comparação dos vírions da hepatite B e D. HBV: vírus da hepatite B; HDV: vírus da hepatite D; capsídeo: capsídeo; rcDNA: DNA parcialmente duplicado; HDAg: antígeno da hepatite D; genoma: genoma; polymerase: polimerase; HBsAg: antígeno de superfície da hepatite B (L, M e S são seus subtipos). FONTE: artigo Hepatitis Delta Virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. (LEMPP, Florian e URBAN, Stephan). 2017.

Como já deve ter sido inferido, a infecção pelo HDV é dependente da presença do antígeno de superfície do HBV. Contudo, essa infecção pode ocorrer simultaneamente (coinfecção) ou de maneira secundária, isto é, após instalada a patogenicidade da hepatite

B (superinfecção). A *coinfecção* se caracteriza por uma clínica evolutiva benigna de hepatite aguda, mesmo porque, essa simultaneidade prejudica a plenitude da replicação do vírus B. Dessa maneira, existe recuperação completa em, aproximadamente, 95% dos casos; os 5% restantes são característicos dos indivíduos portadores do deltavírus com intensa multiplicação, o que vem a culminar em insuficiência hepática fulminante.

A *superinfecção*, por sua vez, é de pior prognóstico, pois como o vírus da hepatite B já está com sua viremia instalada, o vírus D recém-chegado pode utilizar com maior veemência o HBsAg para se replicar, favorecendo a evolução para doença hepática avançada. Contrapondo-se à *coinfecção*, o processo infeccioso secundário da hepatite D tem predileção à cronicidade em 80% das vezes, com destaque às crianças.

*Baseado nisso, eu costumo comparar a coinfecção HDV com o curso evolutivo – normalmente – benigno da hepatite B, enquanto que a superinfecção, evolutivamente, assemelha-se mais com a hepatite C.*

O *diagnóstico* da hepatite delta é realizado mediante sorologia, a qual identifica o anti-HDV IgG, devendo-se confirmar com a história clínica, dados epidemiológicos e, em raras situações, com o exame histopatológico. A epidemiologia é de fundamental importância, mesmo porque a distribuição espacial desse tipo de distúrbio hepático é bem definida, principalmente no território brasileiro, onde a Amazônia contém quase 80% dos casos.

*Muitos de vocês podem estar se perguntando: mas por que não confirmar com anticorpo marcador de fase aguda ou carga viral? Bom... vocês estão corretos! Essas seriam sorologias confirmatórias, contudo são solicitadas apenas em pesquisas científicas, não fazendo parte da rotina laboratorial de diagnóstico da hepatite D.*

Em decorrência da escassez de estudos clínicos e ensaios randomizados acerca desse tipo de hepatite, seu *tratamento* se evidencia como o mais complicado dentre todas as hepatites virais. Portanto, o Ministério da Saúde aponta como primeira medida terapêutico-preventiva, a profilaxia contra a hepatite B, a começar pela administração da vacina.

Uma vez confirmada a suspeita de infecção pelo HDV, todos os seus portadores – se não contraindicados – deverão receber *terapia combinada* composta por alfapecointerferona e tenofovir (ou entecavir) por 48 semanas. Caso haja persistência da elevação dos marcadores de lesão hepática, mais 48 semanas desse esquema serão necessárias. Dessa forma, 96 semanas é o tempo máximo de conjugação de um imunomodulador com um inibidor polimerásico para o tratamento da hepatite B e D. Após esse período, mantém-se apenas com entecavir ou tenofovir, indefinidamente.

## REFERÊNCIAS

[1] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. 2017.

[2] Lempp FA, Urban S. Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen. *Viruses*. 2017 Jul 4;9(7):172. doi: 10.3390/v9070172. PMID: 28677645; PMCID: PMC5537664.