

Hepatite B - Estudo sobre HBV vírus, Sintomas, Transmissão e Diagnóstico

Marilen Queiroz de Souza

Faculdade LS, Distrito Federal, Brasil

Tiago Benoliel Rocha

Faculdade LS, Distrito Federal, Brasil

Resumo

A Hepatite B é uma inflamação hepática causada pelo vírus HBV. O primeiro anticorpo a ser detectado após a infecção é o anti-HBc-IgM. A presença deste anticorpo possibilita a distinção da infecção atual de uma infecção passada ou remota pelo HBV, pois, após a infecção, o anti-HBc-IgM torna-se indetectável. O anti-HBc-IgG aparece logo após o IgM, alcançando rapidamente títulos elevados na hepatite aguda e permanecendo mesmo após a cura. Por ser o primeiro anticorpo presente, e algumas vezes o único marcador detectado durante a evolução da infecção, o anti-HBc pode ser usado tanto para indicar infecção aguda pelo HBV (anti-HBc-IgM) quanto para identificar indivíduos que entraram em contato com o vírus (anti-HBc-IgG).

Palavras-chave: Hepatite B, HBV vírus, diagnóstico para Hepatite B, evolução da Hepatite B.

Abstract

Hepatitis B is a liver inflammation caused by the HBV virus. The first antibody detected after exposure to this virus is the anti-HBc IgM. The presence of this antibody enables the identification of the clinical stage of the disease and becomes undetectable after the acute phase. Anti-HBc IgG appears quickly after IgM, reaching high titers in chronic hepatitis and remains even after cure. Since anti-HBc is the first antibody identified and sometimes the only marker detected during the course of infection, it can be used both to indicate HBV acute infection (anti-HBc-IgM), and to identify individuals who have come in contact with the virus (anti-HBc-IgG).

Keywords: Hepatitis B, virus HBV, Hepatitis B diagnoses, Hepatitis B development.

Introdução

Hepatite B

Nome proposto pela Organização Mundial de Saúde em substituição às denominações antigas de hepatite por soro homólogo, hepatite pós-transfusional, hepatite MS-2, hepatite sérica, hepatite associada ao antígeno Austrália (Silva, 1995).

A hepatite B é uma enfermidade hepática causada por infecção do vírus HBV (figura 1). A via parenteral é muito importante na transmissão do vírus da hepatite B, principalmente através do sangue e derivados. No entanto, a demonstração do vírus na saliva, secreção vaginal, sêmen e outros líquidos orgânicos apontam para um largo espectro de contaminação (Silva, 1995).

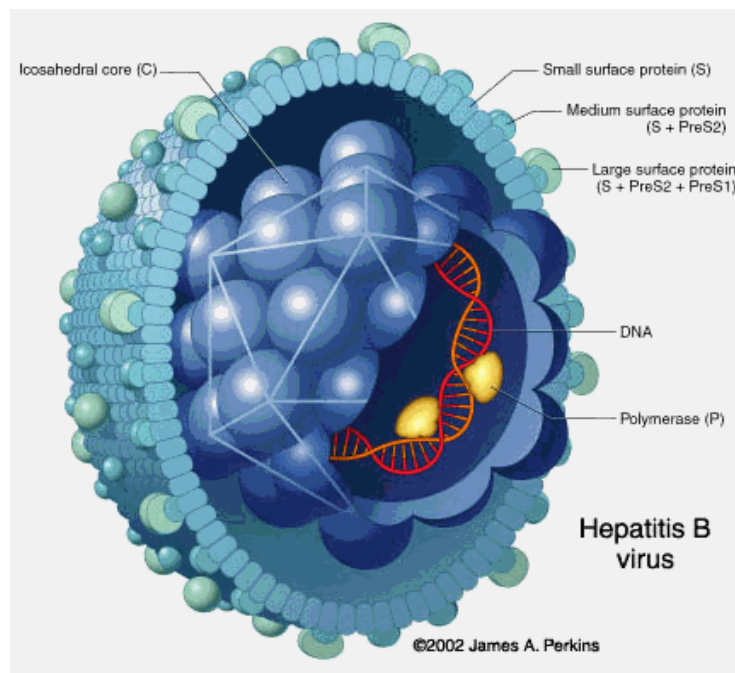


Figura 1. Esquema do vírus HBV.

Descoberta do HBV

A existência de uma forma de hepatite de transmissão parental foi documentada em 1885, transmitida por vacina antivariólica. Vários casos foram citados na literatura e em 1947, MacCallum definiu o termo hepatite B para esta enfermidade (Silva, 1995). O antígeno de superfície da hepatite B foi inicialmente descrito como antígeno Austrália, em 1965, observada pela primeira vez no soro de um aborígine australiano, por Blumberg e Tiddell durante suas pesquisas acerca do polimorfismo genético de seres humanos (Youmans *et al.*, 1983). Sua associação com a hepatite B foi feita em 1968, por Prince e Okochi & Murakami, sendo posteriormente denominado antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Posteriormente, uma série de outros antígenos foram associados ao HBV e descritos (Pinho *et al.*, 1995).

Classificação

O HBV está, atualmente, classificado dentro da família dos *Hepadnaviridae*, que compreende uma série de vírus hepatotrópicos que infectam outras espécies e que compartilham características estruturais e funcionais. Esta família se divide em dois gêneros: Avihepadnavírus e Orthohepadnavírus. O primeiro gênero compreende vírus que infectam exclusivamente pássaros como o vírus do pato (DHBV), o vírus do ganso (SGHBV), o vírus da cegonha (SHBV) entre outros. O segundo gênero compreende o vírus da hepatite B da marmota (WHV), do esquilo terrestre (GSHV) e da hepatite B humana. As características comuns a estes vírus são seu tropismo por células hepáticas, partículas virais envelopadas com nucleocapsídeo de simetria icosaédrica, genoma formado por DNA fita dupla parcial e replicação por intermediários RNA, via transcriptase reversa (Pinho *et al.*, 1995).

Embora os hepadnavírus apresentem uma série de semelhanças, existem diferenças a serem consideradas entre os membros desta família. De maneira geral, os genomas dos hepadnavírus de aves são menores do que os dos vírus de mamíferos e pouca homologia de seqüência nucleotídica é observada (Focaccia, 2003).

Epidemiologia – nacional e mundial

A infecção pelo vírus HBV é um problema de saúde pública mundial. Estima-se que mais de dois milhões de pessoas já entraram em contato com o vírus em alguma fase da vida. Além disso, aproximadamente 350 milhões são portadores crônicos, estando em alto risco para o desenvolvimento de uma cirrose e/ou hepatocarcinoma. Ocorre, por ano, aproximadamente um milhão de óbitos relacionados a complicações da hepatite crônica (Focaccia, 2003).

A infecção pelo HBV é considerada alta onde a prevalência do HBsAg é superior a 7%, ou onde 60% ou mais da população têm evidência sorológica de infecção prévia. Essas condições são encontradas em regiões como a África, parte da América do Sul, Sudeste da Ásia, China, partes do Oriente Médio e ilhas do Pacífico. São consideradas como de endemicidade intermediária as áreas aonde a prevalência do HBsAg vai de 2 a 7% com menos de 60% da população apresentando histórico sorológico. Nessa categoria se encontram o Leste Europeu e os países europeus do Mediterrâneo, parte da América do Sul, Oriente Médio e Rússia. No restante do mundo, que inclui a América do Norte, a Europa Ocidental e a Austrália, a prevalência do HBsAg é menor do que 2%, e a prevalência total de infectados previamente (portadores crônicos do vírus da hepatite B) é inferior a 10%. Mesmo nessas áreas, contudo, existem grupos de alto risco, que são os usuários de drogas injetáveis, homossexuais masculinos, profissionais da área da saúde, pacientes de hemodiálise ou aqueles sujeitos a tratamento clínico por hemoderivados (Pinho *et al.*, 1995; Focaccia, 2003).

No Brasil, a literatura refere-se à Região Sul como área de baixa endemicidade, e as regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste como áreas de endemicidade intermediária. A Amazônia (média de 8% de prevalência de HBsAg), o estado do Espírito Santo e o oeste do estado de Santa Catarina são considerados de alta endemicidade (Chávez *et al.*, 2003). De modo geral, a taxa de letalidade dos pacientes hospitalizados é de 0,8 a 2%, podendo aumentar nos indivíduos com mais de 40 anos de idade e ser maior nos casos associados ao vírus da hepatite D. No Brasil, a taxa de

mortalidade por hepatite B é de 0,6 por 100 000 habitantes (Pinho *et al.*, 1995; Focaccia, 2003).

Transmissão

O HBV é transmitido principalmente por vias parenterais, mucosas ou fluídos corpóreos contaminados. As maiores concentrações de vírus são verificadas no sangue e secreções serosas, diminuindo consideravelmente no sêmen, fluido vaginal e saliva. As principais formas de contágio são:

- Transmissão perinatal;
- Relações sexuais;
- Transfusão de sangue ou derivados;
- Uso de drogas intravenosas;
- Transplante de órgãos ou tecidos;
- Lesão de pele ou acidente com agulhas contaminadas.

A saliva pode ser veículo de transmissão em casos de mordidas, porém, não foram documentados casos de transmissão por beijos ou outros tipos de exposição à saliva. Outros fluidos corporais, como por exemplo, lágrima, suor, urina, fezes, leite materno e líquido sinovial podem apresentar o HBsAg, porém não apresentam o vírion intacto, razão pela qual não têm sido associados com a transmissão do HBV.

Pode haver grande variação na freqüência dos modos de transmissão de acordo com o padrão endêmico encontrados. Sendo assim, é esperado encontrar diversidade na prevalência dos modos de transmissão em diferentes ambientes epidemiológicos. Em regiões de alta prevalência do vírus, a transmissão perinatal assume grande importância, já em regiões de baixa prevalência as transmissões sexuais e parenteral, principalmente em usuários de drogas injetáveis, assumem maior importância. Regiões de prevalência intermediária apresentam certa mistura de padrões de transmissão com comportamento variável (Focaccia, 2003).

Sintomas

O vírus da hepatite B é um vírus não-citopático, a infecção com este agente está associada a um largo espectro de dano hepático que varia de hepatite aguda fulminante a hepatite assintomática. Estudos da patogenicidade do HBV estabeleceram que a diversidade de manifestações clínicas e a evolução da infecção pelo HBV dependem primariamente da resposta imune do hospedeiro ao vírus. Durante a infecção aguda é um envolvimento eficiente e coordenado das respostas imune celular e humoral para a resolução da infecção pelo HBV. Na infecção crônica pelo HBV a resposta imune celular ao vírus é fraca, permitindo a replicação viral em níveis elevados nos hepatócitos infectados. No decorrer dos anos, alguns pacientes podem suprimir espontaneamente a replicação do HBV a um nível que não desencadeia mais qualquer inflamação hepática (Focaccia, 2003; Ferreira *et al.*, 2000).

Genoma

O genoma do HBV é um dos menores entre os genomas de vírus que infectam o homem e possui aproximadamente 3200 pares de bases (pb). O HBV produz mais proteína por nucleotídeo que qualquer outro vírus conhecido. É composto por uma molécula de DNA circular de fita parcialmente dupla. A fita longa é complementar aos RNAs virais e por convenção possui polaridade negativa. Na fita de polaridade positiva, que possui uma região de fita simples, a posição da extremidade terminal 5' é fixa, enquanto que a posição da extremidade terminal 3' é variável. Sendo assim, o comprimento da fita positiva é variável. A fita negativa do DNA não é um círculo fechado, apresentando uma região aberta em um sítio aproximadamente a 224pb da extremidade 5' da fita positiva (Focaccia, 2003).

Todo o genoma do HBV é codificante, todos os genes são codificados pela fita longa e possuem pelo menos uma região de sobreposição a outro gene. O gene pré-S/S codificam as proteínas que formam o HBsAg e o pré-C/C é responsável pela síntese

do HBcAg e do antígeno e (HBeAg) (Wasenauer *et al.*, 1992). O gene P cobre aproximadamente três quartos do genoma e codifica as enzimas DNA polimerase viral, transcriptase reversa e RNase H (Focaccia, 2003). O gene X é o menor dos genes do HBV. A seqüência deste gene é conservada entre os hepadnavírus que infectam mamíferos. Acredita-se que este gene não esteja envolvido na encapsidação e replicação viral. O gene X é um gene regulador que pode ativar a transcrição de certos genes virais e celulares (Focaccia, 2003).

Proteínas – antígenos

O envelope do HBV é formado por uma membrana bilipídica contendo três proteínas denominadas grande (L), média (M) e pequena (S). Estas são proteínas antigênicas de superfície (HBsAg) encontradas, geralmente, em altas concentrações no sangue e em outros líquidos orgânicos. O AgHBs (S), É a proteína mais abundante em partículas não-infecciosas esféricas e contém os principais epitopos, ou seja, proteínas capazes de induzir uma resposta imune. As partículas filamentosas apresentam em adição ao HBsAg (S) os polipeptídeos gp33 e gp36. Enquanto que, o vírion possui quantidades equimolares das três proteínas de superfície. As proteínas L e M contém os antígenos correspondentes às regiões pré-S1 e pré-S2 do genoma viral (Focaccia, 2003). O HBsAg (S) de 226 aminoácidos é encontrado no envelope viral em sua forma não-glicosilada (p24), com peso molecular igual a 24kDa, e glicosilada (gp27) com 27kDa. O HBsAg (M) com 281 aminoácidos é encontrado em duas formas glicosiladas (gp33 e gp36) e o HBsAg (L) de aproximadamente 400 aminoácidos, em uma forma não glicosilada (p39) e outra glicosilada (gp42) (Chen *et al.*, 2001; Focaccia, 2003).

A proteína que compõe o capsídeo viral é uma estrutura eletrodensa quando vista a microscópio eletrônico e é formada por unidades repetitivas de uma proteína de 21kDa, chamada de proteína c ou antígeno do *core* (HBcAg) Está presente somente

durante a infecção viral, não sendo detectado livre no plasma. A análise bioquímica desta proteína revela uma seqüência semelhante ao das cinases protéicas. Esta atividade autolítica gera outra proteína denominada de antígeno *e* (Silva *et al.*, 1995). O gene da proteína HBe, conhecida como proteína pré-*core*, está sobreposto ao gene de HBc (fig. 2). Descrito em 1972 por Magnius & Espmark, é uma proteína solúvel com coeficiente de sedimentação semelhante ao de proteínas séricas. O HBeAg é um bom marcador de multiplicação viral e, portanto, de infecciosidade. Para a formação deste antígeno, inicialmente é produzido um polipeptídeo precursor de 214 aminoácidos, compreendendo os 29 aminoácidos da região pré-C e os demais aminoácidos do gene C. O produto é translocado para o retículo endoplasmático onde é processado por clivagem nas duas extremidades, resultando na formação do HBeAg com 159 aminoácidos. O códon de iniciação para o HBcAg está localizado a 87nt após o sítio de iniciação da região pré-C (Thermet *et al.*, 2004). O polipeptídeo do *core* possui 185 aminoácidos. O nucleocapsídeo viral é composto por 180 monômeros desta proteína que espontaneamente se unem para formar uma partícula icosaédrica. A seqüência da região pré-C codifica um domínio hidrofóbico responsável por transportar o HBeAg para o retículo endoplasmático. Essa mudança de localização é fundamental para a alteração da antigenicidade do HBeAg, de forma que este não compartilha homologia antigênica com o HBcAg, embora ambos possuam seqüências de aminoácidos quase que idênticas. (Focaccia, 2003; Collucci *et al.*, 1988)

A polimerase viral, codificada pelo gene P, apresenta quatro domínios: o domínio aminoterminal, que atua como domínio terminal ou primase e é necessário para o início da síntese da fita de DNA de polaridade negativa; uma região “espaçadora”, que parece não ter nenhuma função em particular; o domínio de transcriptase reversa e o domínio C-terminal que exibe atividade de RNase H. O gene X codifica um polipeptídeo em torno de 154 aminoácidos que pode ser detectado apenas nos hepatócitos infectados (Focaccia, 2003).

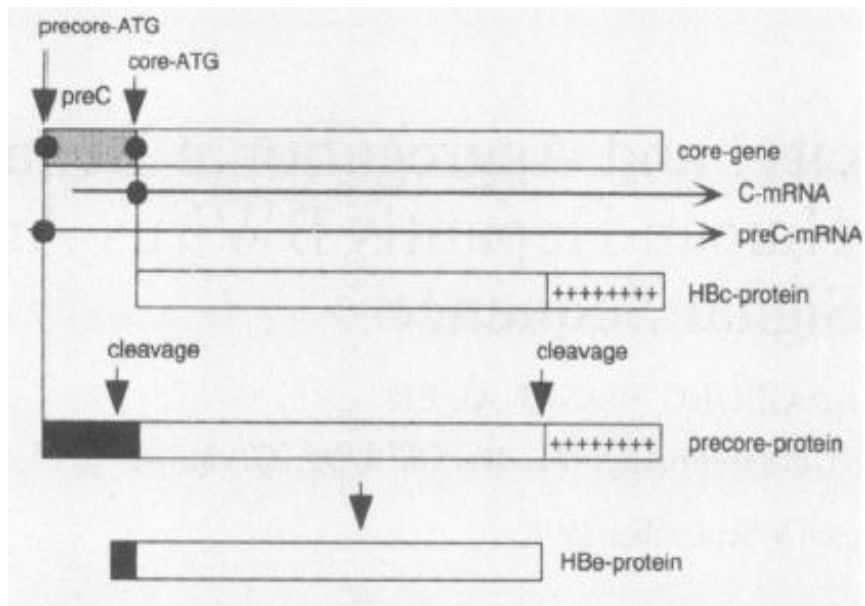


Figura 2. Gene C e pré-C, codificando as proteínas antigênicas *core* (HBCAg) e pré-*core* (HBeAg). (Fonte: Wasenauer *et al.* 1992)

Diversidade viral – subtipos e variantes

A primeira variabilidade conhecida do HBV foi a do HBsAg que possibilitou a classificação das variantes antigênicas do HBV em nove subtipos diferentes: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq- e adrq+. Atualmente, por comparação das seqüências nucleotídicas do gene pré-S/S ou do genoma completo, as variantes de HBV foram classificadas em seis genótipos, A-F. As bases genômicas dos determinantes antigênicos HBsAg foram elucidadas pelo sequenciamento do gene S e atualmente é conhecido que os determinantes que especificam os subtipos do HBV residem na proteína S do HBsAg. De modo geral, os genótipos A e B abrigam cepas adw, o genótipo C abriga cepas adw, adr, ayr. As cepas ayw4 e adw4 agrupam-se nos genótipos E e F, respectivamente (Focaccia, 2003).

Os subtipos e genótipos do HBV não são uniformemente distribuídos na população mundial. O genótipo D é bastante disseminado em diferentes regiões mundiais sendo bastante prevalente na área mediterrânea e Ásia. Os genótipos E e F aparentemente são originários de aborígenes da África e do Novo Mundo,

respectivamente. O genótipo F é um dos mais prevalentes na América do Sul e América Central, além de ser um dos mais divergentes entre os genótipos do HBV (Focaccia, 2003).

Replicação viral

Muitas etapas da replicação do HBV são pouco conhecidas. Após a adsorção nos hepatócitos, o vírus penetra na célula e perde o envoltório protéico. A multiplicação do genoma viral ocorre no núcleo da célula infectada. Primeiramente o DNA viral é convertido na forma de dupla fita circular covalentemente ligada (cccDNA). Para isso a fita positiva é completada pela DNA polimerase e as estruturas das extremidades 5' de ambas as fitas são removidas. A RNA polimerase II transcreve o genoma do HBV a partir da forma cccDNA em RNAs maiores do que uma unidade do genoma. Entre estes RNAs, alguns servirão como RNA mensageiros e irão ao citoplasma onde serão traduzidos para gerar a DNA polimerase do HBV, o HBcAg e o HBeAg. O RNA pré-genômico (pgRNA) será encapsidado dentro das partículas do *core*. A polimerase do HBV inicia a transcrição reversa. A cadeia de DNA de polaridade negativa é então estendida pela polimerase viral enquanto que a atividade de RNase H desta enzima degrada o molde de RNA. Quando a polimerase viral alcança a extremidade 5', uma seqüência de RNA desta extremidade é deixada intacta pela RNase H. Este oligorribonucleotídeo é utilizado como iniciador da síntese da fita de DNA de polaridade positiva, que também é gerada pela polimerase vira. Uma vez que a síntese da fita positiva é iniciada, as partículas do *core* contendo o genoma viral adquire o envoltório viral (HBsAg). Este processo ocorre no retículo endoplasmático e complexo de Golgi e então os vírions são secretados (Pinho *et al.*, 1995; Focaccia, 2003).

Aspectos clínicos

Após a infecção aguda, pelo vírus da hepatite B, diversas manifestações clínicas e diferentes evoluções podem ser observadas nos pacientes infectados. O período de incubação da infecção pelo HBV na hepatite aguda varia de dois a seis meses. Entre o primeiro e o quinto mês após o contato com o vírus, o HBsAg pode ser detectado no soro. Cerca de 10% dos pacientes já apresentam negatividade ao HBsAg na primeira visita ao clínico (Silva *et al.*, 1995). A recuperação da hepatite aguda é dependente da resposta das células B que produzem anticorpos contra o antígeno das regiões S e pré-S, bem como da resposta das células T. Na evolução da infecção crônica do HBV, vários fatores estão envolvidos como a época de aquisição da doença, aspectos relativos à etnia, sexo e genótipo do HBV. Define-se formalmente a hepatite crônica, do ponto de vista sorológico, quando a persistência do HBsAg é superior a 180 dias (Silva *et al.*, 1995). A progressão para o estado de portador crônico do HBV é percentualmente maior nos indivíduos infectados pela via vertical. A infecção crônica pode produzir quadros de portador sadio do HBV, hepatite crônica persistente, hepatite crônica ativa, cirrose hepática, e hepatocarcinoma, após vários anos de evolução. Estes indivíduos cronicamente infectados apresentam os marcadores sorológicos HBsAg e HBeAg. Em dado momento da evolução podem surgir, espontaneamente, os anticorpos Anti-HBeAg, significando que cessou a replicação viral (Focaccia, 2003).

Em pacientes com infecção adquirida no período perinatal observa-se uma fase inicial (fase replicativa) dividida em duas fases distintas e sequenciais. Inicialmente, existe a fase de imunotolerância, que se caracteriza por altos níveis de replicação do HBV, sem doença hepática ativa. Estes pacientes usualmente são assintomáticos. Ainda na fase replicativa, 15% dos pacientes infectados precocemente pelo HBV pode entrar na fase de imunoeliminação, passa a ser detectado o anti HBeAg. A transição para a fase não replicativa pode ser rápida e silenciosa ou prolongada e com exacerbações recorrentes. Depois da fase imunoeliminação bem-sucedida, tem início a fase não-replicativa (Focaccia, 2003).

Nos pacientes com infecção crônica adquirida na infância ou na idade adulta observa-se duas fases. Uma inicial de imunoeliminação com intensa replicação viral e doença hepática ativa e outra fase posterior de infecção, não replicante, com doença

hepática inativa. Durante a fase replicativa ocorrem vários episódios de necroinflamação e regeneração do fígado, processo responsável pelo desenvolvimento de fibrose e cirrose do fígado. (Focaccia, 2003)

A infecção pelo HBV na idade adulta geralmente leva à recuperação e ao desenvolvimento de imunidade específica, em 92% dos pacientes, tanto nos que apresentam quadros de hepatites agudas, quanto naqueles que tiveram infecções subclínicas. Se após seis meses do quadro agudo, o HBsAg ainda for detectado na circulação a infecção é considerada crônica. No início do quadro crônico, a infecção por HBV é subclínica e geralmente leve (Focaccia, 2003).

Evolução da doença – marcadores moleculares

Após a infecção pelo HBV, o vírus fica incubado por volta de 180 dias. De maneira geral, o HBsAg permanece detectável por dois ou três meses. Ainda durante o período de incubação, poucos dias após o aparecimento do HBsAg, detectam-se anticorpos dirigidos contra o HBcAg, chamados de anti-HBc. Nesta fase inicial, predominam os anticorpos da classe IgM (anti-HBc-IgM), que perduram até dois ou três meses após o início do quadro clínico. Durante a infecção, o anti-HBc da classe IgG (anti-HBc-IgG) apresenta títulos progressivamente crescentes e permanece detectável por toda a vida. Portanto, enquanto o anti-HBc-IgM representa importante auxílio diagnóstico na fase aguda (fig. 3) da infecção, o anti-HBc-IgG é um marcador clínico e epidemiológico importante desta infecção (Silva *et al.*, 1995).

O antígeno HBe (HBeAg) é detectável após o aparecimento do HBsAg, entre o final do período de incubação e o início da fase clínica. Na doença aguda tem duração de poucas semanas. A persistência do HBeAg após 8 a 10 semanas do início das manifestações clínicas é sugestiva de evolução a cronicidade (fig. 4).

Após o desaparecimento do HBsAg, segue-se um período onde não se detecta o HBsAg nem seu anticorpo (anti-HBs). Este período recebe o nome de janela imunológica. A janela imunológica se caracteriza pela ausência de marcadores HBs,

neste período, o anti-HBc-IgM pode ser o único marcador detectável. Após algumas semanas passa-se a detectar o anti-HBs, indicando resolução da infecção. Os primeiros anticorpos do sistema HBs a surgirem são os anti-pré-S1, seguidos do anti-pré-S2 e posteriormente o anti-HBs. A constatação desta seqüência de eventos é sinal de um bom prognóstico. Por outro lado, a continuidade da presença dos antígenos pré-S1 e pré-S2 indica dificuldade no clareamento e resolução da infecção (Silva *et al.*, 1995).

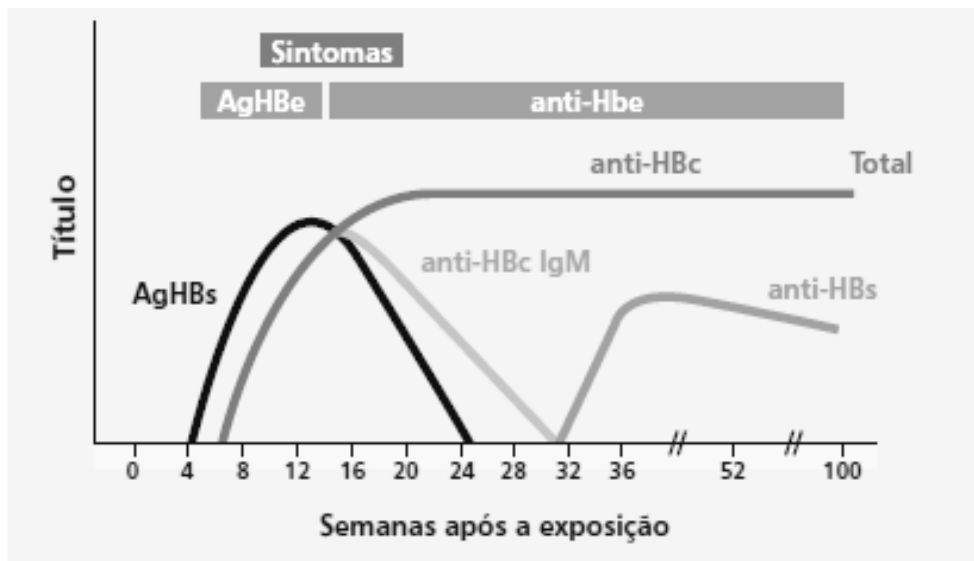


Figura 3. Curso sorológico da Hepatite B aguda. (Fonte: Ministério da Saúde, 2005)

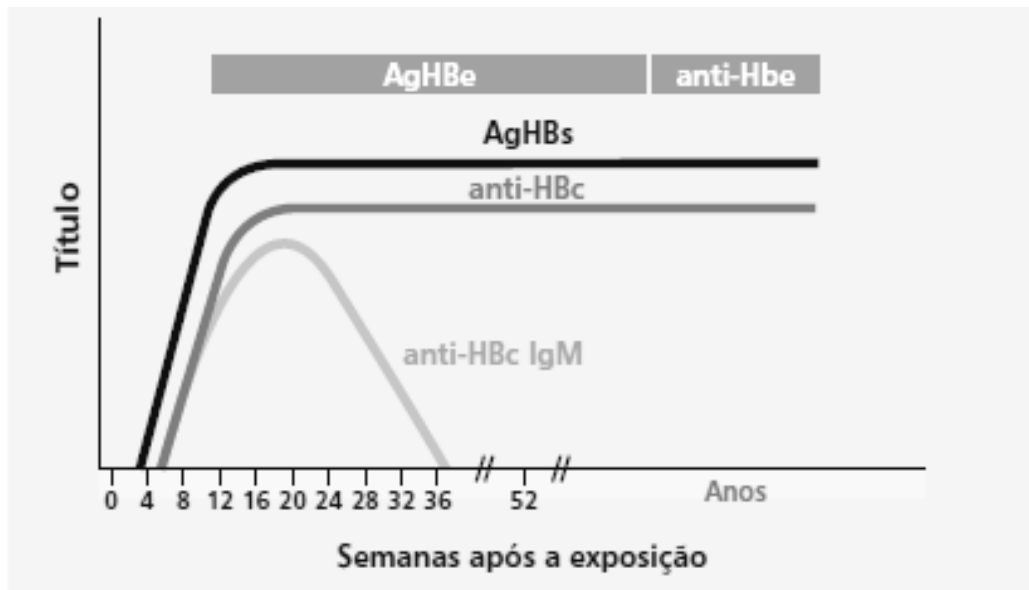


Figura 4. Curso sorológico da Hepatite B crônica. (Fonte: Ministério da Saúde, 2005)

Uma vez infectado, o indivíduo pode evoluir para três principais formas (Pinho *et al.*, 1995):

- Recuperação completa com desenvolvimento de imunidade – após a infecção aguda (sintomática ou assintomática).
- Hepatite fulminante – forma de elevada gravidade e letalidade.
- Estado de portador crônico – com diversas formas de acometimento clínico.

Cerca de 90 a 95% evoluem para a cura. Menos de 1% apresentam hepatites fulminantes e cerca de 5 a 10% persistem como HBsAg positivos por mais de seis meses, caracterizando o estado de portador crônico do HBV. O portador crônico pode ser replicante, apresentando altos níveis dos marcadores HBsAg, HBeAg, anti-HBcAg, ou não replicante. Nestes, o genoma viral se integra ao genoma do hepatócito, aumentando de maneira significativa o risco de desenvolvimento do hepatocarcinoma. Parte dos doentes com hepatite crônica evoluem para cirrose, enquanto outros podem desenvolver hepatocarcinoma sem apresentar cirrose hepática anteriormente (Focaccia, 2003).

Diagnósticos laboratoriais

A confirmação diagnóstica de infecção por HBV pode ser realizada por testes moleculares (pesquisa quantitativa e qualitativa do DNA do HBV) e por testes sorológicos, que buscam identificar no soro os antígenos (HBsAg e HBeAg) e os anticorpos (anti-HBsAg, anti-HBeAg e anti-HBcAg) presentes nesta infecção, denominados marcadores moleculares (tabela 1). Estes antígenos e anticorpos aparecem e desaparecem do soro de acordo com a fase evolutiva da doença (fig. 7) e podem ser correlacionados, temporalmente, com a ocorrência de sinais clínicos, como icterícia, ou seja, de acordo com a fase da doença em que o paciente pode-se identificar diferentes marcadores moleculares (Focaccia, 2003). Desta forma, a identificação dos marcadores (antígenos e anticorpos) possibilita fazer o diagnóstico da infecção e acompanhar a evolução da doença. A metodologia mais usada para a detecção dos antígenos e anticorpos no soro é o ensaio imunoenzimático (EIA) (Costello *et al.*, 1999).

Durante o período de incubação, que varia de 50 a 180 dias, e de duas a seis semanas antes do aparecimento da icterícia, o único marcador molecular detectado é HBsAg. Após este período, já pode ser detectado no soro também o antígeno HBeAg, que indica, em última análise, a presença do vírus infectante e replicante. O HBeAg é marcador de replicação viral e sua positividade se associa com a presença de DNA viral no soro e com alto risco de transmissão da infecção. O marcador HBcAg é um antígeno intracelular insolúvel, que não pode ser detectado no soro (Richard Ravel, 1997). No período pré-ictérico ocorre elevação gradativa dos níveis das aminotransferases (ALT e AST), expressando a lesão hepatocítica progressiva. No período ictérico, além dos sintomas da doença aguda, nota-se também o aparecimento dos anticorpos IgM do *core*, anti-HBcAg IgM, em concentrações crescentes. O anti-HBcAg IgM são marcadores importantes para o diagnóstico de hepatite B recente, sendo este o primeiro anticorpo a aparecer no soro. O aparecimento do anti-HBeAg evidencia que o paciente caminha para a recuperação, pois este marcador é indicativo de diminuição da replicação viral.

Com conseqüente queda da infectividade. Na fase de convalescença ocorre um aumento progresso das concentrações do anti-HBsAg, que associado ao anti-HBcAg IgG, indica cura da infecção, com desenvolvimento de imunidade para este vírus. Existe um período chamado de janela imunológica que o único marcador presente é o anti-HBcAg IgM. Portanto, o anti-HBcAg pode ser detectado durante a fase aguda, na fase intermediária (janela imunológica), durante a fase de convalescença e de imunidade (Focaccia, 2003), sendo um excelente marcador para o diagnóstico da doença, pois é o único que apresenta em praticamente todas as fases da doença.

Nos pacientes que evoluem para hepatite crônica, o HBsAg permanece detectável no soro por mais de seis meses. Nestes casos, os pacientes podem permanecer com o HBeAg no soro por vários anos ou apresentar o anti-HBe em um período variável (Focaccia, 2003).

Pacientes vacinados contra a enfermidade do HBV apresentam um padrão sorológico típico, desenvolvendo apenas anticorpos contra o HBsAg (anti-HBsAg) (Focaccia, 2003).

Tabela 1. Interpretação do resultado sorológico para os seis marcadores moleculares do HBV.

Marcadores	Interpretação
HBsAg	Primeiro marcador a aparecer no soro precedendo a sintomatologia clínica. Nos casos que evoluem para a cura, deixam de ser detectado. Sua persistência por mais de seis meses indica infecção crônica. Em 1% dos casos não pode ser expresso.
IgM anti-HBcAg	A positividade da fração IgM associada à presença do HBsAg indica infecção aguda recente. Sua persistência por longo tempo tem valor preditivo de evolução para cronicidade.
IgG anti-HBcAg	Presente nas fases iniciais da doença é também marcador característico da janela imunológica. Associado ao anti-HBsAg indica desenvolvimento de imunidade ao HBV. O encontro isolado deste marcador pode indicar infecção antiga, em que o anti-HBsAg já não é mais encontrado ou encontrado em baixos níveis.
HBeAg	Importante marcador de replicação viral ativa e de infectividade.

Anti-HBeAg	Indica evolução para a cura, com parada de replicação viral.
Anti-HBsAg	Anticorpo associado à cura e ao desenvolvimento de imunidade. É o marcador que quando presente, isoladamente, indica desenvolvimento de imunidade vacinal ao HBV.

Referências Bibliográficas

- AGENCIA Saúde. MS – Ministério da saúde. Base de dados do Portal Saúde. Saúde discute com ONGs prevenção e controle das hepatites 6/11/2003. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.412>
- CAETANO, M. M; Beck, S. T. 2006. Importância da detecção de anticorpos anti-HBc na prevenção da transmissão do vírus da hepatite B (VHB) em bancos de sangue. *RBAC*, 38(4):235-237.
- CHÁVEZ, J. H; Campana, S. G; Haas, P. 2003. An overview of hepatitis B in Brazil and in the state of Santa Catarina. Washington. *Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health*,14(2):277-284.
- CHEN, J; Delbrook, K; Dealwis, C; Mimms, L; Mushahwar, I. K; Mandeckj, W. 2001. Discontinuous epitopes of hepatitis B surface antigen derived from a filamentous phage peptide library. *PNAS*: 10:1073.
- COLLUCCI, G; Beazer, Y; Cantaluppi, C; Tackney, C. 1988. Identification of a major hepatitis B core antigen (HBcAg) determinant by using synthetic peptides and monoclonal antibodies. *Journal of Immunology*. 141(12): 4376-4380.
- COSTELLO, M; Yungbluth, M. 1999. Infecções virais. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por métodos laboratoriais. New York. ed. 19. p. 1100.
- FERREIRA, M. S. 2000. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 33(4):389-400.
- FOCACCIA, R. 2003. Tratado de hepatites virais. São Paulo. Editora Atheneu.119-192.
- MARINHO, C; Agostinho, C. 2003. Hepatite B. *Hepatites víricas*. ed Núcleo de Gastreenterologia dos Hospitais Distritais. Brasília, DF. p 53-98.
- MENDES, F. 1978. Hepatite. *Progresso em hepatite por vírus*. Rio de Janeiro. Serviço de hepatologia. 2ª ed, p.13.

- MINISTÉRIO da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2005. Hepatites Virais: o Brasil esta atento. Brasília. 2ª ed. 8-28.
- MINISTÉRIO da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2005. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília. 6ª ed. p. 684-688.
- PINHO, J. R; Bassit, L; Sáez-Alquézar, A. 1995. Estrutura dos vírus das hepatites. São Paulo. Savier Editora de livros médicos LTDA. 2ª ed. p. 9-25.
- RAVEL, R.1997. Laboratório Clínico: Aplicações Clínicas dos Dados Laboratoriais. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- SILVA, L.C. 1995. Hepatites agudas e crônicas. São Paulo. Savier Editora de livros médicos LTDA. 2ª ed. p. 2-140.
- SILVA, L.C; Granato, C.F. H. 1995. Importância clínica dos marcadores virais. São Paulo. Savier Editora de livros médicos LTDA. 2ª ed. p. 27-34
- Sítio da Internet da Organização Mundial da Saúde - OMS: <http://www.who.int/en>
- THERMET, A; Robaczewska, M; Rollier, C; Hantz, O; Trepo, C; Deleage, G; Cova, L. 2004. Identification of Antigenic Regions of Duck Hepatitis B Virus Core Protein with Antibodies Elicited by DNA Immunization and Chronic Infection *Journal of Virology*, 78(4):1945-1953.
- WASENAUER, G; KrCK, J. & Schlicht, H.-J. 1992. A cysteine and a hydrophobic sequence in the noncleaved portion of the pre-C leader peptide determine the biophysical properties of the secretory core protein (HBe protein) of human hepatitis B virus. *Journal of Virology*. 66:5338-5346.
- YOUMANS, G.P; Paterson, P. Y; Sommers, H..M. 1983. Bases Biológicas e Clínicas das doenças infecciosas. *Hepatite por vírus*. Filadélfia; Editora Artes médicas LTDA. 2ª ed. p. 612-613.