

História natural da hepatite B crônica*

Natural history of chronic hepatitis B

Thieme de Souza Oliveira Nunes¹, Celina Lacet²

*Recebido do Departamento de Clínica Médica da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estima-se que 400 milhões de indivíduos estão cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B (VHB); destes, 15% a 40% podem evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), resultando em 200 a 300 mil mortes/ano; o que justifica rever a história natural da hepatite crônica B (HCB) fundamentando-a em revisão de literatura através de consulta nas bases de dados MedLine e LILACS, com ênfase na progressão da doença e os fatores que influenciam seu curso natural.

CONTEÚDO: A história natural da HCB é complexa e altamente variável, sendo influenciada por fatores relacionados ao hospedeiro, ao vírus e a fatores ambientais. O curso natural da HCB pode ser dividido em quatro fases: imunotolerância, clareamento imune, portador inativo e de reativação. A sua progressão para cirrose e CHC está intrinsecamente ligada a fatores do hospedeiro, tais como: idade superior a 40 anos, ao sexo masculino, preferencialmente asiáticos ou africanos, que apresentam “*flares*” recorrentes e fibrose avançada. Do ponto de vista viral, são considerados fatores de risco carga viral elevada, variantes pré-core/core promoter e pré-S, além da predominância dos genótipos C e D. Devem ser enfatizadas ainda como fatores relacionados com a progressão da doença as coinfeções com VHC, VHD e vírus da imunodeficiência humana (HIV). A ingestão crônica de álcool é considerada como importante fator de progressão para cirrose e CHC.

CONCLUSÃO: Finalmente, a interação desses vários fatores é essencial para a evolução da doença, entretanto um substrato imunogenético parece ser a base para o entendimento da história natural da hepatite crônica B.

Descritores: História Natural, Hepatite Crônica B, Vírus da Hepatite B.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: It is estimated that 400 million people are chronically infected with hepatitis B virus; of those 15% to 40% will evolve to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (CHC), resulting in 200.000 to 300.000 deaths per year, which justify this review of the natural history of chronic hepatitis B (HCB). It was based on a review of medical literature by searching articles on MedLine and LILACS database with emphasis on its progression and on the factors that influences its natural course.

CONTENTS: The natural history of HCB is complex and highly variable and it is influenced by factors related to the host, to the virus and to the environment. The HCB natural course can be divided into 4 phases: immune tolerance; immune clearance, inactive carrier and reactivation. Its progression to cirrhosis and CHC is intrinsically associated to host's factors as: older age than 40 years, male gender, mainly Asians or Africans, those who have recurrent *flares* and advanced liver fibrosis. Factors related to the virus are elevated viral load; pre-core/core promoter and pre-S mutations; besides the predominance of C and D genotypes. It should also be considered as predictors of disease progression the co-infection with VHC, VHD and HIV viruses as much as the chronic alcohol intake.

CONCLUSION: Finally the interaction of all those factors is essential for the disease progression, but the role of immune-genetics seems to be the base for understanding the natural history of HCB.

Keywords: Chronic hepatitis B, Hepatitis B virus, Natural history.

INTRODUÇÃO

A história natural da hepatite crônica B (HCB) é altamente complexa e ainda não está completamente elucidada. O conhecimento de sua evolução é essencial na seleção dos pacientes para tratamento, na prevenção das complicações e na vigilância epidemiológica do carcinoma hepatocelular (CHC)^{1,2}.

A hepatite viral B constitui um relevante problema de saúde pública, correspondendo à causa mais frequente de hepatite crônica, cirrose e CHC. Estima-se que aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo já foram infectados pelo vírus da hepatite B (VHB); destas, 400 milhões permaneceram cronicamente infectados e 75% são portadores inativos

1. Graduanda em Medicina da UNCISAL
2. Professora Doutora de Gastroenterologia da UNCISAL

Apresentado em 23 de setembro de 2008.
Aceito para publicação em 17 de março de 2009.

Endereço para correspondência:
Thieme de Souza Oliveira Nunes
Rua Doutor Antônio Cansação, 1115 – Ponta Verde
57035-190 Maceió, AL.
E-mail: thieme_nunes@hotmail.com

do vírus¹⁻³. A maior parte dos portadores crônicos não desenvolverá complicações hepáticas relacionadas ao VHB, contudo 15% a 40% podem evoluir para cirrose hepática e CHC, resultando em mais de 200.000 e 300.000 óbitos/ano, respectivamente^{1,4}.

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que 15% da população apresentam marcadores de infecção prévia pelo VHB, e aproximadamente 2 milhões evoluíram para o estado de portador crônico, com taxas de mortalidade de 0,6/100.000 habitantes^{5,6}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência da infecção pelo VHB é considerada alta quando superior a 7% da população, intermediária quando estiver entre 2% e 7% e baixa quando inferior a 2%. As regiões de alta prevalência correspondem a Ásia, África Subsaariana e Oriente Médio, cuja principal forma de transmissão é a vertical/perinatal e horizontal na infância. As zonas intermediárias encontram-se nos países do Mediterrâneo e Europa Oriental, onde a transmissão é predominantemente horizontal, durante a infância e a idade adulta. Nas regiões de baixa prevalência, que correspondem a América do Norte, Europa Ocidental e algumas áreas da América do Sul, a transmissão ocorre principalmente entre adultos por contato sexual e pelo uso de fármacos injetáveis^{4,6-8}. No Brasil, há áreas representativas dos três níveis de prevalência, crescendo do sul para o norte, com áreas de alta preva-

lência no sul do Espírito Santo, na Amazônia, no nordeste de Minas Gerais e no oeste do Paraná. O centro-oeste, o sul, o sudeste e o nordeste são considerados regiões de baixa prevalência⁹.

Apesar de a incidência da infecção estar diminuindo, devido à intensa campanha de vacinação, o custo sobre o sistema de saúde ainda é crescente, uma vez que as complicações só se tornam aparentes 20 a 30 anos após a infecção^{10,11}. Em estudo conduzido por Castelo e col. foi estimado que o custo anual por paciente varie conforme a fase da doença, podendo alcançar R\$2.007,12 para hepatite crônica sem cirrose; R\$2.284,73 para os cirróticos compensados e R\$22.022,61 para os descompensados; R\$4.764,95 para CHC sem quimioterapia e R\$87.372,60 para os transplantes hepáticos, denotando a importância da prevenção à infecção pelo VHB e suas complicações¹².

HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B CRÔNICA

A história natural da hepatite B é complexa e influenciada por diversos fatores relacionados ao hospedeiro, a fatores virais e ambientais³. O curso natural da hepatite B crônica pode ser dividido em até quatro fases, que estão relacionadas com a idade de acometimento da infecção; no período neonatal 90% cronicam, na adolescência e nos adultos a cronificação ocorre em 5%-10%¹²⁻¹⁴. (Figura 1).

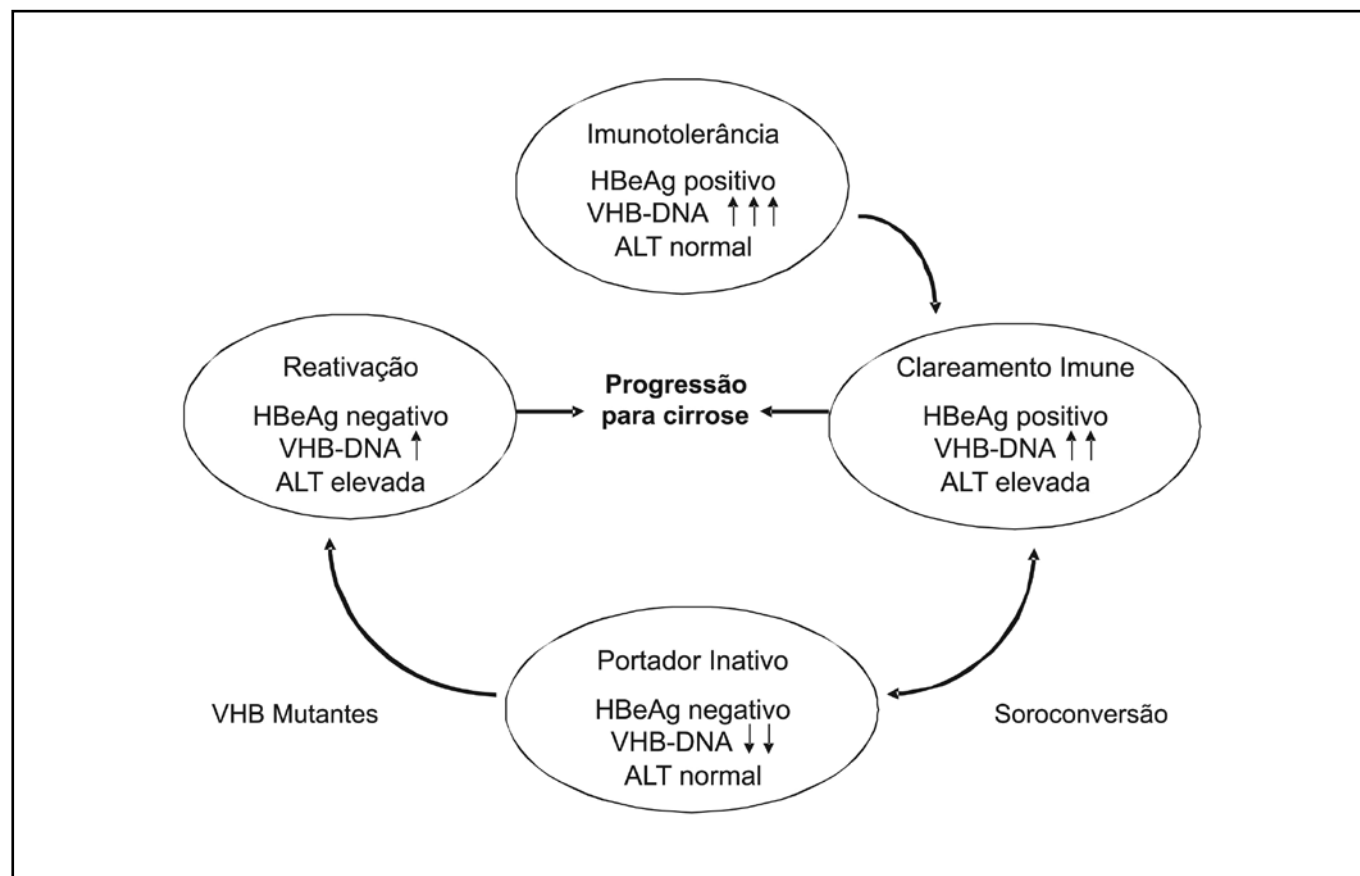


Figura 1 – Fases da hepatite B crônica

Adaptado de Pungpapong e col. 2007².

*VHB-DNA: ↑discreto aumento sérico; ↑↑aumento moderado; ↑↑↑aumento elevado; ↓↓diminuição moderada. ALT = alanino aminotransferase; HBeAg = antígeno da hepatite B

Fase de imunotolerância

Esta fase é caracterizada pela presença do HBeAg, altos níveis séricos de VHB-DNA ($> 10^9$ cópias/mL), com a alanina aminotransferase (ALT) normal ou discretamente elevada, expressando ausência de agressão ao parênquima hepático ou mesmo discreta atividade inflamatória. Apesar das altas taxas de replicação viral, não há morte de hepatócitos, e clinicamente é assintomática^{1,2,6,13-15}.

A fase de imunotolerância ocorre naqueles que adquiriram a infecção no período perinatal ou nos primeiros anos de vida (< 2 anos), podendo perdurar por 10 a 30 anos. Raramente é notada em crianças com mais de dois anos e em adolescentes, e quando descrita nesta faixa etária, a fase é extremamente fugaz^{1,2,4,13,15,16}.

A tolerância do sistema imunológico à presença do vírus não está completamente elucidada. Alguns autores acreditam que seja devido à imaturidade do próprio sistema imune associada à possível ação indutora de tolerância do HBeAg^{2,13,16}.

Fase de clareamento imune / imunoe eliminação

Ao final da fase de imunotolerância (transmissão perinatal), ou após a fase inicial em crianças maiores de dois anos, adolescentes e adultos, o sistema imune começa a reconhecer os epitopos virais expressos pelos hepatócitos infectados, deflagrando a ativação da resposta imune celular citotóxica e, posteriormente, humoral (anticorpos); o que promove intensa ação inflamatória com conseqüente apoptose dos hepatócitos, elevação dos níveis séricos de ALT com níveis flutuantes, porém decrescentes, de VHB-DNA ($> 10^5$ cópias/mL e $< 10^{7-10}$ cópias/mL)^{1,2,4,14,15}.

Na dependência da ativação imunológica poderá haver o controle da infecção (soroconversão do HBeAg) ou a perpetuação da inflamação hepática com diversos e recorrentes episódios de reagudização (*Flares*), que contribuirá com a progressão da lesão do parênquima e a evolução para fibrose e cirrose^{2,13-15}.

Portadores crônicos de HBeAg durante esta fase podem continuar assintomáticos, enquanto outros poderão apresentar sintomatologias intensas, simulando uma hepatite aguda até apresentarem hepatite fulminante. Esses *flares* recorrentes podem preceder ao clareamento do HBeAg com desenvolvimento do anticorpo anti-HBe, como também podem reduzir temporariamente os níveis de VHB-DNA sem haver eliminação do HBeAg^{2,15}. Comumente as exacerbações duram 2 a 4 meses³.

A soroconversão espontânea do HBeAg ocorre numa taxa anual de 10% a 20% nos pacientes do sexo feminino, com altos níveis de ALT e portadores dos genótipos A e B. Aqueles que não apresentam essas características soroconvertem numa taxa de 5% ao ano^{2,3}.

Fase de portador inativo do HBsAg

Portadores inativos constituem a maioria dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB, perfazendo um total de 300 milhões de indivíduos no mundo³. Grande parte destes pacientes permanece HBeAg negativos e Anti-HBe positivos com carga viral indetectável ou abaixo de 10^4 có-

pias/mL, dependendo da sensibilidade do método de aferição utilizado (hibridização e PCR, respectivamente). Apresentam níveis séricos de ALT persistentemente normais e necro-inflamação hepática mínima ou ausente, podendo ou não haver discreta fibrose residual^{1-3,13-15}.

Estas características devem ser mantidas por no mínimo um ano de seguimento clínico-laboratorial, permitindo, deste modo, a diferenciação com a hepatite B crônica HBeAg negativa^{2,3}.

O prognóstico dos portadores inativos geralmente é favorável, mas não invariavelmente benigno, pois dependerá da duração e da gravidade clínica da hepatite crônica prévia^{2,4}. Hsu e col., numa *coorte* de 18 anos de seguimento de portadores inativos, demonstraram que a maioria (69%) mantinha a soroconversão e apresentava diminuição do risco de desenvolver cirrose hepática e CHC¹⁷.

Esta fase pode evoluir de três formas: permanecer no estado de portador inativo; soroconverter o HBsAg, com produção de Anti-HBs em aproximadamente 0,5%, ou apresentar reativação espontânea da hepatite B crônica em 20% a 30% dos casos^{1,4}.

A incidência anual de soroconversão do HBsAg está estimada em 1% a 2% nos países ocidentais e em 0,05% a 0,8% em países asiáticos que apresentam alta prevalência do VHB. Entretanto, Chu e col. em uma *coorte* de 25 anos de seguimento, evidenciaram que a taxa cumulativa e soroconversão do HBsAg pode chegar a 40% em áreas endêmicas¹⁸. O prognóstico daqueles que apresenta HBsAg negativo e Anti-HBs positivo, na ausência de mutantes com deleções pré-S/S é a inativação da doença; entretanto, aqueles com cirrose podem apresentar descompensação hepática ou desenvolver CHC, em menor incidência, uma vez que 37% a 100% desses pacientes persistem com DNA viral integrado ao genoma do hepatócito, predispondo-se à reativação da replicação viral e ao reaparecimento do HBsAg em situações de imunossupressão^{1,4,15}.

Fase de reativação

A reativação pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada por estados imunossupressores com a sororeversão do HBeAg em 1% a 20% dos casos; hepatite B crônica HBeAg negativa em 20% a 25% dos casos; e hepatite B crônica HBsAg negativa (deleção pré-S/S) em 15% dos casos^{1,2,4,13,14}.

A sororeversão é caracterizada por exacerbações agudas com aumento dos níveis de ALT 5 a 10 vezes o limite superior da normalidade com o reaparecimento do HBeAg^{2,4,14}. Segundo Lok e McMahon existe alternância entre períodos de soroconversão e soro-reversão, podendo haver duas a três reversões num seguimento de sete anos¹⁹. Os episódios recorrentes de exacerbação ou reativação aumentam a progressão fibrótica hepática^{1,2}.

As cepas VHB mutantes pré-core/core promoter são responsáveis pelo quadro de hepatite crônica HBeAg negativa (HBeAg -/ Anti-HBe +/- HBsAg+). Estas cepas podem surgir durante a fase de soroconversão, como na fase de portador inativo, podendo haver evolução direta da hepatite B crônica HBeAg positiva para a HBeAg negativa ou,

após período de inatividade, apresentar-se como reativação^{1-4,13,14}.

A hepatite HBeAg negativa ocorre num estágio evolutivo mais tardio da infecção pelo VHB, prevalecendo no sexo masculino, em faixa etária acima dos 40 anos. Evolui com carga viral mais baixa quando comparada com a hepatite HBeAg positiva (< 10⁵ cópias/mL HBeAg negativo *versus* > 10⁶ cópias/mL HBeAg positivo), com aumento e flutuações nos níveis séricos de ALT; atividade necro-inflamatória mais intensa e progressiva fibrose hepática com evolução para cirrose. Alguns estudos histológicos do fígado, realizados na fase de hepatite B HBeAg negativa, apresentavam fibrose moderada ou intensa em 50% dos casos e cirrose em 25% a 40%^{1-4,13,14}.

PROGRESSÃO DA HEPATITE B CRÔNICA

Hepatite B e cirrose

A cirrose hepática relacionada ao VHB varia conforme a idade de acometimento da infecção, se do sexo masculino, do tempo que levou para haver soroconversão do HBeAg e da magnitude da carga viral^{1,2}.

A taxa de incidência anual de cirrose em portadores inativos é inferior a 0,1 por 100 pessoas-ano, enquanto nos HBeAg positivos é de 1,6 e 3,8 por 100 pessoas-ano em Asiáticos e Europeus, com incidência cumulativa de 8% e 17%, respectivamente^{17,20}. Nos HBeAg negativos a taxa é de 2,8 e 9,7 por 100 pessoas-ano, com incidência cumulativa entre 13% e 38% em Asiáticos e Europeus¹.

A sobrevida em cinco anos de cirróticos compensados é de 84% e de 68% em 10 anos. Se houver descompensação, a sobrevida em cinco anos diminui para 14%^{21,22}.

Hepatite B e carcinoma hepatocelular

O risco de desenvolver CHC em pacientes com infecção crônica pelo VHB é 100 vezes maior que na população em geral. O risco difere segundo as características e gravidade da hepatite crônica e a presença de cirrose hepática. A incidência anual de CHC é menor que 1% para os não cirróticos comparados com 2% a 3% dos cirróticos². Outros fatores predisponentes são: história familiar de CHC, infecção pelo VHB na infância, consumo crônico de álcool, carga viral elevada; sexo masculino; coinfeção com outros vírus hepatotrópicos^{2,4,14,23,24}.

Alguns autores correlacionam o desenvolvimento do CHC a uma proteína viral (HBx) que atua como potente transativador de transcrição do DNA. Há evidências que a ação hepatocarcinogênica é decorrente da interação com a proteína humana p53, interferindo nos mecanismos de reparação do DNA. O HBx também é capaz de coordenar o balanço entre a proliferação celular e a apoptose dos hepatócitos, ou seja, tem o poder de tornar o hepatócito “imortal” e hiperproliferativo se estiver em baixas concentrações^{3,25-27}.

Fatores preditivos de progressão da hepatite B crônica

A progressão da infecção pelo VHB depende da interação entre o sistema imune do hospedeiro e fatores relacionados

ao vírus associados ou não a fatores ambientais, determinando se a infecção pelo VHB será aguda e autolimitada, ou se evoluirá para a cronicidade²⁸⁻³³.

Sistema imunológico do hospedeiro

Os mecanismos que determinam o clareamento viral ou a persistência da infecção nas hepatites crônicas não estão bem determinados. Contudo, é conhecido que as variações da resposta imune estão associadas a polimorfismos dos genes do antígeno leucocitário humano (HLA) do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), que por sua vez podem determinar a susceptibilidade ou a resistência a diversas doenças, inclusive as infecciosas²⁸.

Alguns estudos genéticos avaliaram a susceptibilidade à infecção crônica pelo VHB segundo os polimorfismos do HLA I (responsável pela resposta imune celular) e HLA II (responsável pela imunidade humoral) entre os pacientes que apresentaram a hepatite aguda e aqueles que cronicaram^{28,30,31}. Esses estudos não demonstraram correlação entre os polimorfismos do HLA I e a persistência ou eliminação do VHB, exceto por um estudo que evidenciou o HLA I A*0301 (OR = 0,47) como fator de eliminação viral precoce. Isto não pode ser aplicado com o HLA II²⁸.

Thursz e col. e Hohler e col. sugeriram que os portadores do HLAII: DRB1*1302 tendem a eliminar o VHB, não se tornando portadores crônicos^{34,35}. Há evidências de que os alelos HLA II DR2, DR6 e DR13 também apresentam efeito protetor^{28,30,31}. Jiang e col. correlacionaram a presença do haplótipo (alelo) HLA II DRB1*1101/1104 e do HLAII DQA1*0301 com a resistência à hepatite B crônica²⁵.

Diepolder e col. sugerem que uma forte resposta vírus específica comandada por linfócitos T CD₄ e CD₈ estava associada com a eliminação viral; e pacientes com hepatite aguda B portadores do alelo HLAII-DR13 apresentam resposta imune mais eficiente contra o core viral³⁶.

Thio e col., em estudo com afro-americanos, encontraram maior prevalência dos alelos HLA II – DQA1*0501 (OR 2,6) e DQB1*0301 (OR 3,9) e que o *loci* triplo HLA II – DQA1*0501/ DQB1*0301/DRB1*1102 (OR 10,7) estava relacionado com a persistência viral^{28,30,31}. Jiang e col. relataram resultados semelhantes aos de Thio e col.; além disso, relacionaram o alelo HLAII-DRB1*0301 (RR 4,15) com a susceptibilidade à hepatite B crônica²⁵. Chen e col. demonstraram maiores riscos de evolução para a hepatite B crônica nos portadores do HLA I B* 08, HLA I A30 e HLA II-DR3²⁵.

Somados aos estudos com HLA, há estudos procurando estabelecer associações entre genes reguladores da resposta das células de Kupffer e a produção do fator de necrose tumoral α (TNF α) e os polimorfismos da interleucina-1 (IL-1)^{28,37,38}. Em estudo alemão foi demonstrado que polimorfismos do TNF α -238 estavam associados à persistência do VHB²⁸. Zhang e col. relacionaram a presença do alelo IL-1B CC com a replicação do VHB³⁷.

Apesar de todos esses estudos é improvável que um único alelo polimórfico seja responsável pela eliminação do vírus ou por sua persistência. Entretanto a interação entre os vá-

rios fatores genéticos, reguladores da resposta imunológica deve exercer de forma sinérgica a proteção contra o VHB. Há muitas inconsistências quanto aos estudos de polimorfismos imunológicos que deverão ser esclarecidas após a realização de grandes *coortes* populacionais^{29,39}.

Fatores virais

Carga viral

A persistência da replicação viral, definida por níveis séricos de VHB-DNA superiores a 10^5 cópias/mL ou por HBeAg, pode acelerar a progressão da hepatite crônica para cirrose e CHC^{39,42}. Iloeje e col. Em uma *coorte* prospectiva com 3.582 portadores de HBsAg, evidenciaram que o risco relativo (RR) ajustado – para idade, sexo, estado HBeAg, níveis de ALT e fatores comportamentais (álcool e tabagismo) – de evoluir para cirrose e CHC começa a aumentar com níveis de VHB-DNA iguais a 10^4 cópias/mL (RR 2,5; 95% CI 1,6-3,8), níveis $\geq 10^6$ cópias/mL (RR 6,5; 95% CI 4,1-10,2 $p < 0,001$)⁴⁰. Em estudo de *coorte* chinês com 2.763 portadores de HBsAg, a carga viral $\geq 10^5$ cópias/mL estava associada com aumento da mortalidade por CHC e doença hepática crônica em período de 11 anos de seguimento (RR = 11,2 95% CI 3,6-35)³⁹, enquanto a redução persistente da replicação viral é considerada um dos fatores de bom prognóstico¹⁷. Estudo longitudinal no seguimento de portadores inativos de HBsAg demonstrou baixos índices de progressão para cirrose e CHC²⁰.

Genótipos

Foram identificados oito genótipos do VHB (A-H), havendo crescente evidência que estes tenham papel determinante na evolução clínica da hepatite e na resposta terapêutica⁴³⁻⁴⁵. Entretanto, esses estudos têm predominantemente comparado os genótipos A com D e B com C, havendo poucos estudos comparando os demais genótipos entre si^{1,43,44}.

Os genótipos B e C predominam na Ásia, enquanto os genótipos A e D prevalecem no noroeste Europeu/América do Norte/ África/ Região Mediterrânea e Oriente Médio. No Brasil há predominância do genótipo A (50% a 89%), seguido pelo D (24% a 38%) e C (3% a 4%), e o F é prevalente na população ameríndia^{1,11,44,46}.

Chan e col. e Yu e col., em estudos prospectivos com adultos, demonstraram um aumento de 3 e 5 vezes, respectivamente, no risco de desenvolver CHC nos portadores do genótipo C, comparado com os demais genótipos^{47,48}.

Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com genótipo B têm maior probabilidade de soroconversão do HBeAg que os pacientes com genótipo C⁴⁹, assim a soroconversão ocorrem 9-10 anos antes com genótipo B, quando comparado com o C^{39,49}. O genótipo C, por apresentar menor taxa de soroconversão espontânea do HBeAg e, conseqüentemente, por apresentar altos níveis de replicação viral por longo tempo, evolui com hepatite mais ativa e grave, e maior progressão para cirrose^{1,50}. Já o genótipo B se associa à quadros histológicos menos intensos e com menor taxa de progressão para doença avançada^{2,46}.

Suzuki e col. em um seguimento de 27 anos, observaram que

a persistência da infecção foi maior nos pacientes portadores do genótipo A (23%), comparados com os portadores dos genótipos B (11%) e C (7%)⁵¹. Dados estes corroborados por estudos europeus em que 80% dos pacientes crônicos portavam o genótipo A *versus* 11% do D ($p < 0,01$)⁵². Todavia, os portadores do genótipo D apresentavam maior atividade de agressão hepática com fibrose avançada quando comparados com o A^{1,39,46}. Já a taxa de soroconversão do HBeAg no genótipo A era maior e mais sustentada (A 55% *versus* 32% D; $p = 0,01$)⁵³. Existem ainda muitas controvérsias entre os pesquisadores^{1,43,44}.

Mutações do VHB

A replicação do vírus da hepatite B é dependente da transcriptase reversa, favorecendo erros frequentes na transcrição e, conseqüentemente, mutações no genoma viral que poderão alterar o curso clínico da doença e o perfil sorológico. As cepas mutantes são selecionadas através da pressão seletiva ecológica desempenhada pelo sistema imunológico do hospedeiro, favorecendo o escape da cepa da ação do sistema imunológico^{1,39,54}.

Diversas cepas mutantes pré-core/core promoter e a deleção pré-S/S foram relacionadas com doença hepática progressiva mais grave e com suas complicações, principalmente se as mutações estiverem associadas^{1,39}. As mutações mais prevalentes são: a pré-core ($G_{1896}A$) e a mutação dupla core promoter ($A_{1762}T/G_{1764}A$). Estas, por sua vez, alteram a expressão do HBeAg, seja por ausência, seja pela inibição de sua produção, respectivamente, havendo replicação viral na vigência do HBeAg negativo e/ou com Anti-HBe positivo^{1,39,54}.

As cepas mutantes pré-core são mais frequentes nos genótipos B, C, D e E, enquanto a mutação core promoter (BCP) ocorre em todos os genótipos, sendo, porém, mais comum no genótipo C^{39,46,54-56}. Diversos estudos têm indicado que a presença da mutação BCP $A_{1762}T/G_{1764}A$ está fortemente associada ao desenvolvimento de CHC, independentemente do genótipo e carga viral (OR: 2,93, 95% CI 1,24-7,57 $p = 0,02$), com aumento do risco em 30 vezes^{1,23,39}.

Há relatos de que a vacinação contra a hepatite B em larga escala, o uso de imunoglobulina hiperimune, tem predisposto, principalmente em países com alta endemicidade, ao surgimento de cepas não expressoras de HBsAg, isto é, cepas com deleção pré-S/S⁵⁴. Neste caso os anticorpos anti-HBs não neutralizam os mutantes, permitindo a persistência da infecção viral. Essa mutação também está presente em pacientes em esquema de imunossupressão pós-transplante^{1,39,46,54}.

Outros fatores

Os fatores ambientais contribuem para a progressão da doença hepática, acelerando a evolução para cirrose e CHC. Diversos fatores têm sido estudados, contudo os mais importantes são: coinfeção com outros vírus hepatotrópicos, como vírus da hepatite C e Delta (VHC e VHD) e com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); alterações metabólicas; a ingestão crônica de álcool e de hepatotoxinas como a aflotoxina^{1,57}.

Coinfecção

A infecção concomitante com VHC está presente em 10% a 15% dos pacientes com infecção crônica pelo VHB, especialmente em áreas endêmicas para estas infecções⁵⁸. Liaw e col. relataram um risco relativo (RR) de 3,3 de evolução para cirrose no grupo que apresentava a coinfecção com o VHC, quando comparado à monoinfecção⁵⁹. Na infecção concomitante com o VHD foi observado um aumento no RR de progressão para cirrose em 2,6 e 2,8^{60,61}, enquanto o risco de desenvolver CHC na coinfecção com VHC foi duas vezes maior que na infecção isolada com VHB^{62,63}. A infecção associada ao VHD aumentou o risco de CHC em 3 vezes⁶⁴.

A prevalência da coinfecção com HIV varia marcadamente com a área geográfica: de 5% a 10% na Europa e Estados Unidos, e 20% a 30% na Ásia e África²⁰. A concomitância da infecção com HIV aumenta a taxa de cronificação da hepatite em cinco vezes, quando comparada com a dos portadores isolados do VHB. Há evidências de que a coinfecção com o HIV aumenta o risco de desenvolver cirrose e doença hepática terminal, assim como aumenta a mortalidade relacionada a complicações hepáticas. Todavia, ainda não há estudos que avaliem de forma segura o risco da coinfecção com HIV e sua evolução para CHC^{1,25,65,66}.

Fatores metabólicos

A prevalência de esteatose nas biópsias hepáticas varia de 20% a 70% nos portadores de HCB^{67,68}. Estudo longitudinal italiano demonstrou que a esteatose (presente em aproximadamente 40% dos portadores de HCB) estava associado ao aumento em duas vezes o risco de progressão para cirrose⁶⁹. Huo e col. demonstraram um risco aumentado em cinco vezes nos portadores de HCB e diabetes *mellitus*⁷⁰. Contudo, alguns estudos apresentam vieses, sendo necessários estudos bem desenhados para esclarecer qual seria o real papel dos fatores metabólicos na progressão da HCB¹.

Álcool

A ingesta crônica alcoólica de mais de 60 g/dia por mais de 10 anos indica um prognóstico mais grave, com aumento do risco relativo para cirrose e CHC em 6 e 2 vezes, respectivamente^{1,25}.

Fatores ambientais

A aflotoxina é uma micotoxina que contamina alimentos em precárias condições de armazenamento, e sua ingesta triplica o risco de evolução para CHC em portadores de HCB; porém não há estudos que associem a ingesta de aflotoxinas com cirrose hepática⁷¹.

CONCLUSÃO

O curso da infecção pelo VHB varia de acordo com a fase de contaminação se perinatal ou se a infecção foi adquirida na infância, adolescência ou vida adulta. O risco de progressão da doença é maior nos países asiáticos, possivelmente pela aquisição precoce da infecção pelo VHB. Estudos longitudinais demonstraram que adultos com hepatite B

crônica HBeAg positivo podem soroconverter, tornando-se portadores inativos do HBsAg, melhorando o prognóstico. A incidência de cirrose é duas vezes mais alta em pacientes HBeAg negativos comparados com a de HBeAg positivos. Os pacientes cirróticos apresentam maior potencial de progressão para CHC quando comparados com os não-cirróticos e portadores inativos do HBsAg. Os principais fatores que influenciam a progressão para cirrose e CHC (Tabela 1) são: portadores da HCB com mais de 40 anos, do sexo masculino, asiáticos ou africanos, que apresentem *flares* recorrentes, com intenso grau de fibrose, associados à alta carga viral, aos genótipos (C > B; D > A) e às variantes pré-core/core promoter, pré-S do VHB.

Tabela 1 – Risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Fatores de Riscos	Cirrose Hepática - Evidências	CHC - Evidências
Hospedeiro		
Idade > 40 anos	Forte	Forte
Sexo masculino	Forte	Forte
Gravidade da fibrose (F3)	Forte	---
Presença de cirrose	--	Forte
História familiar de CHC	--	Forte
<i>Flares</i> recorrentes	Forte	--
Etnia (asiático-africanos)	--	Forte
Diversidade genética	Controversa	Controversa
Virus		
Carga viral alta	Forte	Forte
Mutantes VHB	Crescente	Crescente
Coinfecção (VHC/VHD/HIV)	Forte	Forte
Outros fatores		
Ingesta alcoólica > 60 g/dia	Forte	Forte
Aflotoxinas		Forte
Distúrbios metabólicos	Controversa	Controversa

CHC - carcinoma hepatocelular

Adaptada de Fattovich e col. 2008¹.

REFERÊNCIAS

1. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*, 2008;48:335-352.
2. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc*, 2007;82:967-975.
3. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *J Virol*, 2005;2:82.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001;34:1225-1241.
5. Ferreira CT, da Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J Pediatr*, 2006;82:(Suppl3):S55-S66.
6. Chávez JH, Campana SG, Haas P. An overview of hepatitis B in Brazil and in the state of Santa Catarina. *Rev Panam Salud Publica*, 2003;14:91-96.
7. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2002;346:1682-1683.

8. Palumbo E, Scotto G, Faleo G, et al. Prevalence of HBV genotypes in South American immigrants affected by HBV-related chronic active hepatitis. *Braz J Infect Dis*, 2007;11:311-313.
9. Brasil -Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª Ed, Editora do MS Brasília-DF; 2005;409-433.
10. Chien YC, Jan CF, Kuo HS, et al. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev*, 2006;28:126-135.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 1997;336:1855-1859.
12. Castelo A, Pessôa MG, Barreto TC, et al. Cost estimates of chronic hepatitis B virus for the Brazilian unified health system in 2005. *Rev Assoc Med Bras*, 2007;53:486-491.
13. Fonseca JC. Natural history of chronic hepatitis B. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007;40:672-677.
14. Mendonça JS, Vígani AG. História natural da hepatite B aguda e crônica. In I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manuseio da Hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):15-18.
15. Yuen MF. Revisiting the natural history of chronic hepatitis B: impact of new concepts on clinical management. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007;22:973-976.
16. Lai CL, Yuen MF. The natural history of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2007;14:(Suppl1):6-10.
17. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2002;35:1522-1527.
18. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology*, 2007;45:1187-1192.
19. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*, 2004;24:(Suppl1):17-21.
20. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*, 2004;127:756-763.
21. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:2886-2895.
22. Xu B, Hu DC, Rosenberg DM, et al. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003;18:1345-1352.
23. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, et al. Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2006;12:6620-6626.
24. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986;90:263-267.
25. Michielsen PP, Francque SM, Van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2005;20:3:27.
26. Pinhal MPS, Ugolini MR, Santos JPM, et al. O papel da proteína HBx no desenvolvimento do hepatocarcinoma celular. *Arq Med ABC*, 2007;32:38-47.
27. Song CZ, Bai ZL, Song CC, et al. Aggregate formation of hepatitis B virus X protein affects cell cycle and apoptosis. *World J Gastroenterol*, 2003;9:1521-1524.
28. de Andrade DR Jr, de Andrade DR. The influence of the human genome on chronic viral hepatitis outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2004;46:119-126.
29. Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and ACV infection. *Hepatology*, 2003;38:4-13.
30. Jiang YG, Wang YM, Liu TH, et al. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2003;9:2221-2225.
31. Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2003;9:641-644.
32. Ribeiro CS, Visentainer JE, Moliterno RA. Association of cytokine genetic polymorphism with hepatitis B infection evolution in adults patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007;102:435-440.
33. Sun QL, Ran W. Review of cytokine profiles in patients with hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2004;10:1709-1715.
34. Thursz MR. Host genetic factors influencing the outcome of hepatitis. *J Viral Hepat*, 1997;4:215-220.
35. Hohler T, Gerken G, Notghi A, et al. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 1997;26:503-507.
36. Diepolder HM, Jung MC, Keller E, et al. A vigorous virus-specific CD4+ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B. *Clin Exp Immunol*, 1998;113:244-251.
37. Zhang PA, Li Y, Xu P, et al. Polymorphism of interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist genes in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2004;10:1826-1829.
38. Viso ATR, Barone AA. Patogenia da Hepatite B e Delta. In I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):11-14.
39. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J Biomed Sci*, 2008;15:137-145.
40. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006;130:678-686.
41. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening

- for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population based study. *Hepatology*, 2000;32:842-846.
42. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*, 1991;32:294-298.
 43. Kidd-Ljunggren K, Myhre E, Bläckberg J. Clinical and serological variation between patients infected with different hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol*, 2004;42:5837-5841.
 44. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol*, 2000;61:362-366.
 45. Tengan FM, Araújo ESA. Epidemiologia da hepatite B e D e o seu impacto no sistema de saúde. In I consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):6-10.
 46. Gonçalves NSL, Gonçalves FL Jr. Perfis Sorológicos anômalos, genótipos e mutantes do VHB. In I consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):23-28.
 47. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2004;53:1494-1498.
 48. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:265-272.
 49. Yuen MF, Fung SK, Tanaka Y, et al. Longitudinal study of hepatitis activity and viral replication before and after HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients infected with genotypes B and C. *J Clin Microbiol*, 2004;42:5036-5040.
 50. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*, 2002;122:1756-1762.
 51. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*, 2005;76:33-39.
 52. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat*, 1999;6:299-304.
 53. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*, 2002;123:1848-1856.
 54. Paraná R, Lobato C, Almeida D, et al. Hepatite B: Aspectos Gerais. In: *Biblioteca de Hepatites Virais*. Tafbooks Editora. 2003.
 55. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg- negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*, 2002;9:52-61.
 56. Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology*, 1999;29:976-984.
 57. Zeng Z, Guan L, An P, et al. A Population-based study to investigate host genetic factors associated with hepatitis B infection and pathogenesis in the Chinese Population. *BMC Infect Dis*, 2008;8:1
 58. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol*, 2003;39:1036-1041.
 59. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 2004;126:1024-1029.
 60. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*, 1987;155:931-935.
 61. Tamura I, Kurimura O, Koda T, et al. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: a study from Kure, Japan. *J Gastroenterol Hepatol*, 1993;8:433-436.
 62. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer*, 1997;76:968-974.
 63. Kato Y, Nakata K, Omagari K, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infection hepatitis viruses. *Cancer*, 1994;74:2234-2238.
 64. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*, 2000;46:420-426.
 65. Ferreira MS, Focaccia R, Santos EB, et al. Co-infecção HIV-VHB. In: I consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis*, 2006;10:(Suppl1):15-18.
 66. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med*, 2007;356:1445-1454.
 67. Gordon A, McLean CA, Pedersen JS, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: predictors, distribution and effect on fibrosis. *J Hepatol*, 2005;43:38-44.
 68. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*, 2007;39:936-942.
 69. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*, 2002;36:263-270.
 70. Huo T, Wu JC, Hwang SJ, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000;12:687-693.
 71. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology*, 2002;36:1214-1220.