

# Caracterização de uma coorte ambulatorial de pacientes com infecção por vírus da hepatite B crônica

Characteristics of an outpatient chronic hepatitis B virus infection cohort

Danyenne Rejane de Assis<sup>1</sup>, Simone de Barros Tenore<sup>1</sup>, João Renato Rebello Pinho<sup>2</sup>, David Salomão Lewi<sup>1</sup>, Paulo Roberto Abrão Ferreira<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Caracterizar uma coorte de pacientes com hepatite B crônica, segundo parâmetros iniciais e evolutivos. **Métodos:** Análise retrospectiva e descritiva dos dados clínicos e laboratoriais de portadores crônicos adultos do HBsAg, sem HIV, virgens de tratamento, com ao menos duas consultas ambulatoriais entre fevereiro de 2006 a novembro de 2012. Empregaram-se os testes exato de Fisher,  $\chi^2$ , Wilcoxon, Spearman, Kappa e comparações múltiplas, o nível de significância estatística adotado foi de 5% e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Foram incluídos 175 pacientes com média de idade de  $42,95 \pm 12,53$  anos, 93 (53,1%) do sexo masculino, 152 (86,9%) não reagentes para o antígeno e (HBeAg), 3 (1,7%) coinfectados com hepatite C, 15 (8,6%) cirróticos e 2 (1,1%) com carcinoma hepatocelular. Predominou o genótipo A. Constataram-se hepatite ativa em 66 pacientes (37,7%), imunotolerância em 6 (3,4%), estado de portador inativo em 38 (21,7%), exacerbações e/ou escapes virais em 16 (9,1%). Em 32 (18,3%), havia DNA viral persistentemente elevado e alanina aminotransferase normal; em 17 (9,7%), carga viral constantemente baixa e alanina aminotransferase alterada. Se fossem considerados apenas transaminases e DNA viral iniciais, 15 casos de hepatite ativa não teriam sido evidenciados. Fibrose avançada foi mais prevalente em HBeAg reagentes e associou-se direta e significativamente ao DNA do vírus da hepatite, idade e transaminases. **Conclusão:** Grande parte dos pacientes apresentou hepatite ativa. Porém, aproximadamente um quarto (todos pertencentes ao grupo HBeAg não reagente) foram identificados somente em função da análise conjunta das mensurações sequenciais de DNA do vírus da hepatite e transaminases, por vezes aliada a dados histológicos, após seguimento.

**Descritores:** Hepatite B crônica; Hepatite B/terapia; História natural; Antígenos E da hepatite B

## ABSTRACT

**Objective:** To characterize a chronic hepatitis B cohort based on initial and follow-up clinical evaluations. **Methods:** A retrospective and descriptive analysis of clinical and laboratory data from chronic HBsAg adult carriers, without HIV, unexposed to treatment, with at least two outpatient visits, between February 2006 and November 2012. Fisher's exact test,  $\chi^2$ , Wilcoxon, Spearman, multiple comparisons and Kappa tests were applied, the level of significance adopted was 5%, with a 95% confidence interval. **Results:** 175 patients with mean age of  $42.95 \pm 12.53$  years were included: 93 (53.1%) were men, 152 (86.9%) were negative for hepatitis B e-antigen (HBeAg), 3 (1.7%) had hepatitis C coinfection, 15 (8.6%) had cirrhosis, and 2 (1.1%) had hepatocellular carcinoma. Genotype A predominated. Sixty-six patients (37.7%) had active hepatitis, 6 (3.4%) presented immune tolerance, and 38 (21.7%) were inactive carriers. Exacerbations and/or viral breakthrough were detected in 16 patients (9.1%). In 32 patients (18.3%), hepatitis B virus DNA remained persistently elevated and alanine aminotransferase levels were normal, whereas in 17 (9.7%), there was low hepatitis B virus DNA and altered alanine aminotransferase. If only initial alanine aminotransferase and hepatitis B virus DNA values were considered, 15 cases of active hepatitis would not have been detected. Advanced fibrosis was more common in HBeAg-positive patients, and it was significantly associated with transaminases, hepatitis B virus DNA, and age. **Conclusion:** Many patients had active hepatitis, but almost 25%, who were HBeAg non-reactive, were only identified because of combined analyses of the hepatitis B virus DNA and transaminases levels, sometimes associated with histological data, after clinical follow-up.

**Keywords:** Hepatitis B, chronic; Hepatitis B/therapy; Natural history; Hepatitis B e antigens

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil; Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical - LIM-07, Instituto de Medicina Tropical, São Paulo, SP, Brasil; Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Paulo Roberto Abrão Ferreira – Rua Ovidor Peleja, 235, apto. 101 – Vila Mariana – CEP: 04128-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 99173-1993 – E-mail: paulo.abrao.ferreira@gmail.com

Data de submissão: 26/9/2014 – Data de aceite: 6/1/2015

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082015AO3269

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde estima a existência de cerca de 240 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B (HBV) no mundo e aproximadamente 780 mil óbitos anuais decorrentes da infecção.<sup>(1)</sup> No Brasil, em 2010, foram confirmados 104.454 casos, com taxa de detecção de 7,6 por 100 mil habitantes, o que remete a uma baixa a moderada incidência da infecção no país.<sup>(2,3)</sup>

A história natural da hepatite B crônica caracteriza-se por quatro fases não necessariamente sequenciais ou existentes em todos os casos. A fase inicial, a imunotolerância, é marcada pela reatividade do antígeno “e” (HBeAg), altos níveis séricos de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HBV (HBV-DNA), alanina aminotransferase (ALT) normal ou pouco aumentada, e habitualmente ausência de sinais histológicos de fibrose e inflamação.<sup>(4-7)</sup> A segunda fase, da imunoativação, resulta da tentativa de eliminação do vírus; seu prolongamento aumenta o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Há inflamação hepática, elevação de ALT e modesta redução dos níveis de HBV-DNA, culminado na perda do HBeAg e soroconversão em anti-HBe.<sup>(8)</sup> Segue-se a fase de portador inativo, com remissão da doença, melhora do prognóstico e, usualmente, histológica. Os níveis de ALT normalizam-se e o HBV-DNA torna-se baixo (<10 mil cópias/mL ou 2.000UI/mL) ou indetectável.<sup>(5)</sup> Pode sobrevir, entretanto, a quarta fase, de reativação, espontaneamente ou em decorrência de imunodepressão, com progressão do dano hepático e nova elevação de ALT e HBV-DNA.<sup>(8,9)</sup>

A identificação dessas fases auxilia na predição da presença de dano hepático evolutivo, porém, na prática, é uma tarefa complexa, devido ao caráter dinâmico da infecção.<sup>(5-7,10)</sup> Há poucos estudos brasileiros recentes com enfoque na identificação das formas de apresentação da hepatite B crônica, especialmente os que consideram o seguimento do paciente com sucessivas quantificações do HBV-DNA.<sup>(11,12)</sup>

## OBJETIVO

Determinar e caracterizar as formas de apresentação de uma coorte ambulatorial de pacientes com hepatite B crônica, segundo parâmetros iniciais e evolutivos.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo e população estudada

Estudo de coorte retrospectiva realizado no ambulatório de doenças infecciosas da Universidade Federal de São Paulo. Os dados foram coletados por revisão de prontuários de pacientes admitidos entre fevereiro de

2006 e dezembro de 2011, com seguimento até novembro de 2012.

Foram triados pacientes mono infectados pelo HBV ou co infectados pelo HBV e vírus da hepatite C (HCV). Foram incluídos aqueles com HBsAg reagente por mais de 6 meses, ao menos duas consultas ambulatoriais com duas coletas de exames bioquímicos e de biologia molecular, seguimento mínimo de 5 meses, idade superior a 18 anos e sem infecção pelo HIV. Foram excluídos pacientes com exposição a tratamento, somente um resultado disponível de ALT ou HBV-DNA, e ausência de perfil sorológico completo. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo aprovou o estudo (número do parecer 450.995 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE: 23237413.5.0000.5505).

## Coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados: idade, comorbidades, consumo de álcool, confecção com HCV, transaminases, sorologias, HBV-DNA, genótipo, resultado de biópsia hepática e presença de cirrose clínica, caracterizada por meio de sinais e sintomas, alterações laboratoriais e/ou de imagem decorrentes da fibrose e/ou insuficiência hepáticas. Foram considerados, para tanto: presença de ascite, encefalopatia e outros estigmas, como telangiectasias, eritema palmar, rarefação de pelos em homens, icterícia, ginecomastia, *flapping*, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e tempo de atividade da protrombina aumentado, em vista do quadro clínico geral, além da presença de varizes de esôfago e/ou fundo gástrico, esplenomegalia, aumento do calibre de veia porta, alterações ecotexturais e morfológicas hepáticas revelando parênquima nodular de bordos rombos, com ou sem redução volumétrica. Quando a biópsia esteve disponível, foram coletados dados segundo o escore de METAVIR de estadiamento de atividade histológica, sendo A0 para ausente, A1 para leve, A2 para moderada e A3 para severa, e de fibrose, sendo F0 para sem fibrose, F1 para expansão fibrosa portal sem septos, F2 para expansão fibrosa com raros septos, F3 para expansão fibrosa com numerosos septos, e F4 para cirrose.

A quantificação do HBV-DNA coletado no serviço até janeiro de 2012 foi feita pelo método de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) *in house*, com limite mínimo de detecção de 50UI/mL e máximo de 1.000.000UI/mL. A partir de então, passou-se a utilizar o *Kit Abbott Real Time HBV (Applied Biosystems, Branchburg, NJ, Estados Unidos)*, com linearidade de quantificação de 15 a 500.000.000UI/mL. Alguns pacientes possuíam exames externos expressos em cópias/mL e o fator de conversão utilizado para a transformação em UI/mL foi a divisão por 5,2. Para fins de análise esta-

tística, os resultados inferiores ao limite de detecção foram expressos como zero, e os acima, como 11.000.000 ou 7,04 log. Os valores de transaminases considerados alterados foram acima de 30U/mL tanto para ALT quanto para aspartato aminotransferase (AST), com base nos valores de referência locais.

### Definições adotadas

Portador inativo foi considerado quando paciente HBeAg não reagente com níveis de transaminases normais, HBV-DNA <2.000UI/mL em todas as mensurações e se realizada biópsia hepática, atividade histológica ausente ou discreta (A0 ou A1).<sup>(4,13)</sup>

Imunotolerância ocorreu quando estiveram presentes HBeAg reagente, níveis de transaminases persistentemente normais e níveis de HBV-DNA acima de 2.000UI/mL.<sup>(4,13)</sup>

Hepatite ativa foi considerada se ALT elevada e HBV-DNA acima de 2.000UI/mL estivessem presentes em uma de duas ou na maior parte das observações. Se biópsia estivesse disponível, presença de atividade periportal moderada a severa (graus 2 a 3 de METAVIR), independentemente das condições previamente citadas.<sup>(4)</sup>

Escape viral ocorreu quando houve elevação dos níveis de HBV-DNA a valores superiores a 2.000UI/mL e em ao menos duas vezes o valor basal.<sup>(4)</sup>

Exacerbação foi considerada quando houve aumento maior que cinco vezes dos níveis basais de transaminases, com qualquer aumento de HBV-DNA.<sup>(4,14)</sup>

### Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas em frequência absoluta (n) e relativa (%); as quantitativas, em média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. Para análise dos dados, foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, versão 17. O nível de significância estatística adotado foi 5% com intervalo de confiança de 95%.

Os testes exato de Fisher e o teste  $\chi^2$  foram utilizados para variáveis qualitativas isoladas; os testes de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis, para agrupadas. Empregou-se o teste de Spearman para verificar o grau de correlação entre variáveis numéricas. Para a diferenciação estatística entre grupos, utilizaram-se comparações múltiplas. O teste Kappa foi aplicado para mensurar a concordância entre diferentes métodos de classificação.

## RESULTADOS

Foram triados 276 pacientes e excluídos 101, sendo 72 por resultado único do HBV-DNA, 8 por apenas um valor de ALT mensurado, 20 por exposição a tratamen-

to, e 1 por não realização de HBeAg. As características basais dos 175 pacientes incluídos constam na tabela 1.

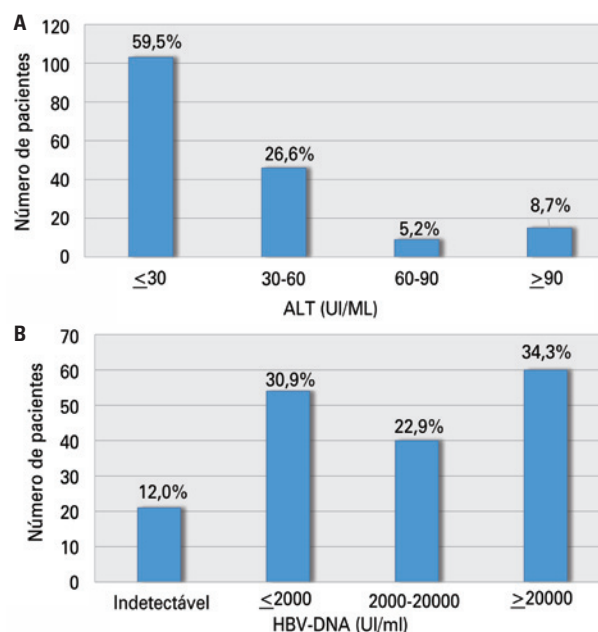
**Tabela 1.** Principais características dos pacientes selecionados para o estudo

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	93 (53,1)
Feminino	82 (46,9)
Idade (anos, média±DP)	42,95±12,52
Coinfecção HCV	3 (1,7)
HBeAg reagente	23 (13,1)
Cirrose	15 (8,6)
Carcinoma hepatocelular	2 (1,1)

DP: desvio padrão; HCV: vírus da hepatite C; HBeAg reagente: reatividade do antígeno e.

Dentre os 170 pacientes com interrogatório sobre doenças associadas, 115 (67,6%) negaram comorbidades e 9 (5,3%) apresentaram mais de uma. Hipertensão isolada ou em associação esteve presente em 19 (11,2%) casos e *diabetes mellitus* em 13 (7,6%). Informação sobre o consumo de álcool foi obtida em 169 pacientes (96,6%), dos quais 132 (78,1%) negaram uso e 5 (2,9%) relataram consumo abusivo.

A média inicial de HBV-DNA, expressa em logaritmo, foi de 3,64±2,00 log UI/mL. A mediana basal de ALT foi de 26,00±47,33U/mL em 173 pacientes e a de AST foi de 24,00±20,48U/mL em 164. A maioria dos pacientes (154; 88%), apresentou HBV-DNA inicial detectável, sendo 100 (57,1%) acima de 2000UI/mL, mas houve maior proporção de ALT normal (103 pacientes; 59,5%), conforme figura 1.



HBV-DNA: DNA do vírus da hepatite B; ALT: alanina aminotransferase.

**Figura 1.** Distribuição dos pacientes por categorias de valores de alanina aminotransferase (A) e DNA do vírus da hepatite B (B) basais

O genótipo foi identificado em 64 pacientes (Figura 2). Houve predomínio do A (41 pacientes; 64,1%), com subgenótipo A1 em 40 casos e A2 em 1. O genótipo D foi detectado em 18 casos (28,1%). Genótipos C, E, e F foram encontrados em 3 (4,7%), 1 (1,6%) e 1 (1,6%) pacientes, respectivamente. Ao comparar os 41 pacientes com genótipo A aos 21 com genótipo C ou D, foi constatada fibrose avançada (F3, F4 ou cirrose clínica) em 2,4% dos primeiros e 14,3% dos últimos, sem significância estatística ( $p=0,1085$ ).

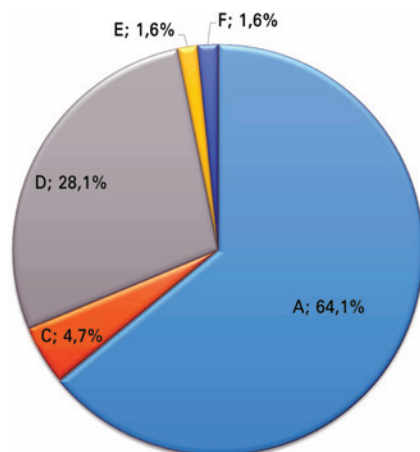


Figura 2. Distribuição dos genótipos virais

Foram submetidos à biópsia hepática 96 pacientes (54,9%). Graus moderados ou avançados de atividade histológica (A2 e A3) foram detectados em 39 (40,6%) deles. O estadiamento de fibrose estava disponível em 93 pacientes, dentre os quais 56 (62,2%) apresentavam ao menos F1 e 11 (11,8%) possuíam estágios avançados (F3 e F4).

Os pacientes com fibrose avançada tiveram, em média, 10 anos a mais que os demais ( $50,89 \pm 11,64$  versus  $41,98 \pm 12,31$  anos;  $p=0,005$ ) e apresentaram maiores níveis basais de HBV-DNA (média de  $5,05 \pm 2,3$  log versus  $3,47 \pm 1,9$  log;  $p=0,0009$ ), ALT (mediana de  $44 \pm 76,82$  versus  $25 \pm 42,26$ ;  $p=0,0002$ ) e AST (mediana de  $45,50 \pm 13,77$  versus  $23,00 \pm 20,44$ ;  $p<0,0001$ ). Também houve associação entre fibrose avançada e HBeAg reagente ( $p=0,027$ ).

Por meio do teste de correlação de Spearman, mensurou-se a intensidade de associação entre HBV-DNA e ALT basais. Houve correlação positiva ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ), em grau moderado (intensidade de correlação –  $r$ , entre 0,3 e 0,7) entre estas variáveis.

A análise individualizada do perfil sorológico, do conjunto de mensurações de HBV DNA/ALT e dos dados histológicos, quando disponível, permitiu a determinação dos estágios da história natural da hepatite B crônica em 110 pacientes (62,9%). Seis (3,4%) apresentavam

imunotolerância; 16 (9,1%), imunotivação ou hepatite ativa HBeAg positivo; 38 (21,7%), estado de portador inativo e 50 (28,6%), hepatite ativa HBeAg negativa (reativação). Em 65 pacientes (37,1%), não foi possível identificar nenhuma dessas fases. Definiram-se, então, as seguintes formas de apresentação: uma exacerbação, 15 escapes virais (8,6%), 32 (18,3%) pacientes com HBV-DNA elevado e ALT persistentemente normal e 17 (9,7%) com HBV-DNA baixo e ALT constantemente elevada; dentre esses últimos, 2 relataram consumo abusivo de bebidas alcoólicas, e 2 outros eram diabéticos e hipertensos.

Se na análise das formas de apresentação considerássemos apenas os valores basais de ALT e HBV-DNA, a concordância com a distribuição supracitada seria alta: 89% pelo teste Kappa. No entanto, 15 casos de hepatite ativa HBeAg negativos seriam negligenciados ( $p<0,0001$ ), como demonstrado na tabela 2. Ademais, seria impossível prever os escapes virais e exacerbações.

As formas de apresentação associaram-se ao HBV-DNA e ao gênero, mas não tiveram relação com a idade. A média de HBV-DNA dos 66 pacientes com hepatite ativa (50 em fase de reativação e 16 em imunotivação) e dos 6 imunotolerantes foi significativamente maior que os demais, porém semelhante entre si (4,89 e 5,21, respectivamente). O sexo masculino foi mais frequentemente associado a hepatite ativa (49,5% versus 24,4%) e o sexo feminino a HBV-DNA elevado e a ALT normal (28,0% versus 9,0%), como apresentado na tabela 3 ( $p=0,0009$ ).

Tabela 2. Comparação da distribuição das formas de apresentação da doença, pela avaliação inicial e após seguimento

Classificação	Avaliação inicial	Avaliação pós-segumento	Concordância* (%)
Portador inativo	40	38	95,00
Imunotolerância	6	6	100
Hepatite ativa HBeAg não reagente	31	46	67,40
HBV-DNA elevado e ALT normal	45	32	71,10
Imunotivação	15	15	100

\* $p<0,0001$ . HBV-DNA: DNA do vírus da hepatite B; ALT: alanina aminotransferase. HBeAg não reagente: não reagentes para o antígeno e.

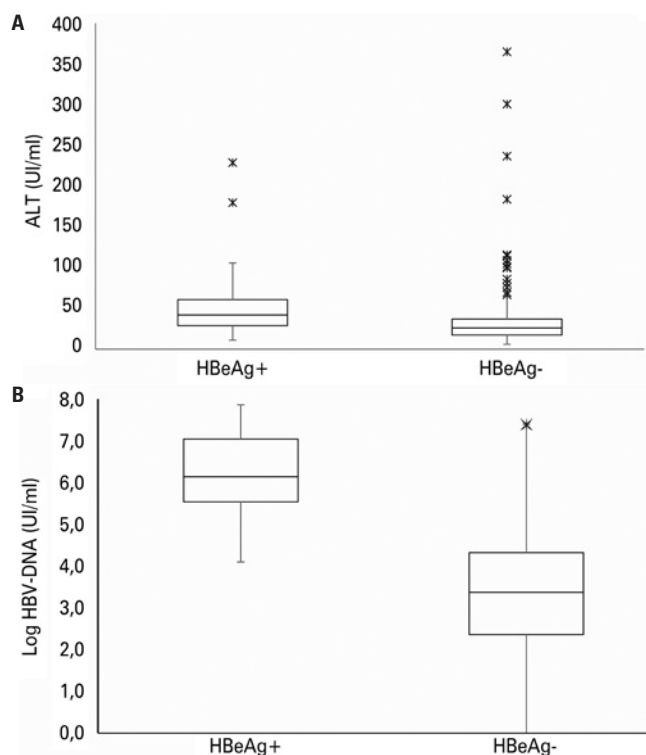
Tabela 3. Distribuição das categorias de formas de apresentação da doença em relação ao sexo

Categorias	Sexo		Valor de p
	Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Hepatite ativa	46 (49,5)*	20 (24,4)*	0,0009
Portador inativo	15 (16,1)	23 (28,0)	
HBV-DNA elevado, ALT normal	9 (9,7)*	23 (28,0)*	
HBV-DNA baixo, ALT alterada	11 (11,8)	6 (7,3)	
Exacerbação/escapes virais	10 (10,8)	6 (7,3)	
Imunotolerância	2 (2,2)	4 (4,9)	
Total	93 (100)	82 (100)	

\* $p<0,05$  nas comparações múltiplas (post-hoc). HBV-DNA: DNA do vírus da hepatite B; ALT: alanina aminotransferase.



Apenas 23 pacientes (13,1%) possuíam HBeAg reagente, com média inicial de HBV-DNA maior que os demais ( $6,14 \pm 1,09$  log versus  $3,26 \pm 1,83$  log;  $p < 0,0001$ ), maiores medianas de ALT e AST (ALT:  $42,00 \pm 53,96$  U/mL versus  $26,00 \pm 45,78$  U/mL;  $p = 0,0013$ ; AST:  $38,00 \pm 26,94$  U/mL versus  $23,00 \pm 18,45$  U/mL;  $p = 0,0002$ ), conforme figura 3, e média similar de idade ( $42,22$  versus  $43,06$  anos;  $p = 0,6779$ ). Estes apresentaram, ainda, maior frequência de hepatite ativa ( $69,6\%$  versus  $32,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ) e fibrose avançada ( $26,1\%$  versus  $8,6\%$ ;  $p = 0,027$ ) que os HBeAg não reagentes (Tabela 4).



ALT: alanina aminotransferase; HBV-DNA: DNA do vírus da hepatite B; HBeAg+: reatividade do antígeno e positivo; HBeAg-: reatividade do antígeno e negativo.

**Figura 3.** Boxplot dos valores iniciais de aminotransferase (A) e DNA do vírus da hepatite B (B) de acordo com a presença ou ausência do HBeAg

**Tabela 4.** Distribuição da prevalência de fibrose avançada segundo a presença do antígeno e

HBeAg +	Fibrose avançada		Valor de p
	Não (n=156) n (%)	Sim (n=19) n (%)	
Sim	17 (10,9)	6 (31,6)	0,0027

HBeAg+: reatividade do antígeno e positivo.

## DISCUSSÃO

A infecção crônica pelo HBV é um processo dinâmico e complexo de interação entre o vírus, os hepatócitos e o sistema imune do hospedeiro.<sup>(5,15)</sup> A variabilidade de formas de apresentação da doença, tanto em nível in-

dividual quanto coletivo, representa um grande desafio no manejo do paciente e no âmbito da saúde pública.<sup>(6,15,16)</sup> A progressão do dano hepático ocorre principalmente na fase de hepatite ativa, portanto, em termos populacionais, é importante dimensionar a proporção de indivíduos que se encontra nesse estágio.

Dois grandes estudos brasileiros demonstraram elevada proporção de hepatite B ativa dentre a população estudada. Um deles, conduzido na Região Sudeste, encontrou taxa de 57% dentre 521 pacientes; outro revelou 43,6% dentre 3.614 pacientes de diferentes regiões. No último, entretanto, informações sobre HBV-DNA não estavam disponíveis em muitos casos e ambos os estudos não definiram as formas de apresentação segundo parâmetros evolutivos.<sup>(11,12)</sup> Tal como nesses estudos, os pacientes com doença hepática ativa corresponderam à grande fração da nossa amostra (cerca de 40%), com a diferença de ter sido realizada a classificação após seguimento clínico. Se fossem considerados apenas os dados iniciais de ALT e HBV-DNA, aproximadamente um quarto desses pacientes não seria identificado.

Assim como descrito na literatura, pacientes do sexo masculino tiveram mais frequentemente hepatite ativa na nossa amostra.<sup>(5,10,16-18)</sup> Ao contrário dos achados de regiões endêmicas, onde predomina a transmissão vertical ou aquisição precoce na infância,<sup>(18,19)</sup> a média de idade dos indivíduos em diferentes fases da doença foi semelhante e relativamente elevada, o que, aliado ao pequeno percentual de imunotolerantes, sugere predomínio de transmissão horizontal na população estudada.

O aumento da prevalência de HBeAg não reagentes é uma tendência mundial. Em estudo de revisão no Oriente Médio foi descrito 53 a 90% de prevalência desse perfil.<sup>(20)</sup> Estudo espanhol revelou que 87,8% de 474 pacientes eram HBeAg não reagentes, proporção descrita como semelhante a de outros países mediterrâneos.<sup>(21)</sup> Inquérito sorológico com americanos de origem asiática mostrou prevalência de 90% do perfil.<sup>(22)</sup> Dois estudos brasileiros também demonstraram maior frequência de HBeAg negativos: 84,4% de 521 pacientes na Região Sudeste e 53,4% de 1.448 pacientes de centros regionais de referência para doenças hepáticas.<sup>(11,12)</sup> Semelhantemente, houve predomínio desse perfil: 87% dos pacientes em nosso estudo.

A maior proporção encontrada de hepatite ativa dentre HBeAg reagentes esteve de acordo com os dados de regiões não endêmicas. Pesquisa brasileira com 521 pacientes revelou que 72,8% dos HBeAg reagentes apresentavam fase imunoativa.<sup>(12)</sup> Um estudo australiano com 348 pacientes revelou ínfima proporção de imunotolerantes (6%) dentre minoria de HBeAg reagentes (28%).<sup>(23)</sup> Contrariamente, uma pesquisa brasileira com

3.614 pacientes das cinco regiões geográficas mostrou prevalência 17% maior de hepatite ativa nos HBeAg não reagentes. Porém, ao avaliar o resultado por região, a única com maior índice de doença ativa dentre HBeAg não reativos foi a Norte, que concentra sub-regiões de alta endemicidade para hepatite B crônica.<sup>(4,11)</sup>

Sabe-se que a perda do HBeAg não implica necessariamente na evolução para estado de portador inativo ou melhora do prognóstico, pois pode ser decorrente de mutações virais que impedem a produção do marcador e, após o evento, pode sobrevir a reativação.<sup>(5-7,9)</sup> Em conformidade com a literatura, os resultados do nosso estudo sugerem maior imprevisibilidade da evolução dos pacientes HBeAg não reagentes. A determinação das formas de apresentação da doença foi mais complexa na presença desse perfil sorológico, e todas as divergências encontradas pela análise dos parâmetros admissionais e de seguimento aconteceram nesse grupo.

Recentemente, tem-se demonstrado a influência dos genótipos na evolução e no prognóstico da doença. O genótipo A é descrito como o mais prevalente no Brasil,<sup>(24)</sup> e também foi o mais frequente em nosso estudo. Em pesquisa previamente conduzida na Região Sudeste brasileira, o genótipo D foi o segundo mais frequente, assim como no nosso trabalho.<sup>(25)</sup> Estudo brasileiro prévio com 53 pacientes não mostrou associação entre genótipos e fibrose avançada.<sup>(26)</sup> Em nossa pesquisa, apesar do percentual maior dessa condição ter sido relacionado aos genótipos C e D em comparação ao A, a associação não foi estatisticamente significativa – talvez por conta do tamanho amostral. Já uma pesquisa brasileira prévia com 139 pacientes revelou associação entre fibrose avançada e genótipo A quando comparado ao D, contrariando os dados de literatura que descrevem a relação desse último com prognóstico menos favorável.<sup>(3,27)</sup> Merece menção a presença de uma paciente com genótipo E, raríssimo em nosso meio.<sup>(11,12,26,28)</sup>

Em uma revisão sistemática, os fatores associados à mortalidade hepática foram sexo masculino e HBV-DNA. O papel dos genótipos virais, bem como da idade, do HBeAg e dos níveis de ALT, foi limitado e inconsistente.<sup>(29)</sup> Estudo brasileiro prévio encontrou associação de fibrose avançada com idade, HBeAg, consumo de álcool e sexo masculino na população estudada.<sup>(12)</sup> Em nossa pesquisa, as variáveis associadas a essa condição foram HBV-DNA, idade, HBeAg e transaminases.

Na realidade brasileira, muitos centros não dispõem da pronta realização de biologia molecular e, na prática, os níveis de ALT são utilizados para prever a presença de replicação viral e dano hepático em evolução. Pesquisas em áreas endêmicas ou não já demonstraram a fraca correlação entre carga viral e transaminases,<sup>(23,30)</sup>

sendo o HBV-DNA absolutamente necessário para estabelecer a existência da multiplicação do vírus. Em nosso estudo, a correlação entre HBV-DNA e transaminases foi apenas moderada.

Em *guidelines* e diretrizes atualmente disponíveis, orienta-se que HBV-DNA, ALT e HBeAg sejam conjunta e cautelosamente analisados para indicação de biópsia e tomada de decisões terapêuticas.<sup>(4,13,16)</sup> Os guias internacionais mais recentes destacam ainda a necessidade de múltiplas avaliações clínicas, com repetidas mensurações de transaminases e HBV-DNA para a determinação das fases da doença e melhor manejo do paciente infectado.<sup>(13,16)</sup>

Nosso trabalho consistiu em um estudo de vida real em que se buscou mensurar a diferença entre a abordagem pontual e evolutiva para a caracterização das formas da doença em pacientes com hepatite B crônica. As principais limitações foram o seu caráter retrospectivo, a adoção do mesmo valor de referência de ALT para pacientes do sexo masculino e feminino, e a realização de biópsia hepática somente quando clinicamente indicada. Nesse contexto, os nossos resultados, corroborados pela literatura, sugerem que, devido ao dinamismo da infecção crônica pelo HBV, o paciente infectado deve ser contínua e cuidadosamente avaliado, segundo análise conjunta dos parâmetros clínicos, sorológicos, bioquímicos, de biologia molecular e, por vezes, histológicos.

## CONCLUSÃO

Grande parte dos pacientes apresentou hepatite ativa e, portanto, teria indicação de tratamento. Porém, aproximadamente um quarto deles (todos HBeAg não reagentes) foi identificado somente em função da análise conjunta das mensurações sequenciais de DNA do vírus da hepatite B e transaminases, por vezes aliadas a dados histológicos, após seguimento.

## AGRADECIMENTOS

Este projeto recebeu financiamento parcial do Instituto Israelita de Responsabilidade Social, Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Fact sheet No. 204 [Internet]. 2014. [cited 2014 Jul 22]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasil,

- 2007-2010 [Internet]. Brasília (DF); 2011 [citado 2014 jul 21]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim\\_hepatites2011\\_pdf\\_64874.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim_hepatites2011_pdf_64874.pdf)
3. Dos Anjos GR, Martins RM, Carneiro MA, Brunini SM, Teles SA. Epidemiology of hepatitis B virus infection in first-time blood donors in the southwestern region of Goiás, central Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):38-42.
  4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília, (DF): Ministério da Saúde; 2009.
  5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int.* 2009;29 Suppl1:100-7. Review.
  6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-52. Review.
  7. Nebbia G, Peppia D, Maini MK. Hepatitis B infection: current concepts and future challenges. *QJM.* 2012;105(2):109-13. Review.
  8. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J Biomed Sci.* 2008;15(2):137-45. Review.
  9. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(1):196-202. Review.
  10. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373(9663):582-92.
  11. Galizzi FJ, Teixeira R, Fonseca JC, Souto FJ. Clinical profile of hepatitis B virus chronic infection in patients of Brazilian liver reference units. *Hepatol Int.* 2010;4(2):511-5.
  12. Chachá SG, Ferreira SC, Costa TV, Almeida Filho LC, Villanova MG, Souza FF, et al. Clinical, demographic and epidemiological characteristics of patients with hepatitis B followed at a university hospital in southeastern Brazil: predominance of HBeAg negative cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(1):13-7.
  13. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-85. Erratum in: *J Hepatol.* 2013;58(1):201. Janssen, Harry [corrected to Janssen, Harry LA].
  14. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology.* 2007;45(5):1193-8.
  15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661-2.
  16. Fonseca JC. [Natural history of chronic hepatitis B]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(6):672-7. Review. Portuguese.
  17. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(4):628-38. Review.
  18. Tong MJ, Hsu L, Hsien C, Kao JH, Durazo FA, Saab S, et al. A comparison of hepatitis B viral markers of patients in different clinical stages of chronic infection. *Hepatol Int.* 2010;4(2):516-22.
  19. Wu DL, Xu GH, Lu SM, Ma BL, Miao NZ, Lu XB, et al. Age versus clinical virological characteristics in chronic hepatitis B virus infection: a case series study in China. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):406-13.
  20. Specialist Panel on Chronic Hepatitis B in the Middle East. A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. *J Viral Hepat.* 2012;19(1):9-22. Review.
  21. Gómez Rodríguez R, Guardiola Arévalo A, Gómez Moreno AZ, García Vela A, Gómez Hernando C, Rodríguez Merlo R, et al. [Characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection. Analysis of a series of 474 patients]. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(4):243-53. Spanish.
  22. Xu JJ, Tien C, Chang M, Rhee J, Tien A, Bae HS, et al. Demographic and serological characteristics of Asian Americans with hepatitis B infection diagnosed at community screenings. *J Viral Hepat.* 2013;20(8):575-81.
  23. Croagh CM, Bell SJ, Locarnini S, Desmond PV. Assessment of chronic hepatitis B: the importance of hepatitis B virus DNA testing. *Intern Med J.* 2012;42(2):170-5.
  24. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res.* 2007;127(2):177-84. Review.
  25. Tonetto PA, Gonçalves NS, Fais VC, Viganí AG, Gonçalves ES, Feltrin A, et al. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBV-infected patients in the southeast of Brazil. *BMC Infect Dis.* 2009;9:149.
  26. Becker CE, Mattos AA, Bogo MR, Branco F, Sitnik R, Kretzmann NA. Genotyping of hepatitis B virus in a cohort of patients evaluated in a hospital of Porto Alegre, South of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):13-7.
  27. Malmström S, Eilard A, Larsson SB, Hannoun C, Norkrans G, Lindh M. Genotype impact on long-term virological outcome of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2012;54(4):321-6.
  28. Pereira LM, Martelli CM, Merchan-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Ximenes RA; Hepatitis Study Group. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(2):240-7.
  29. Taylor BC, Yuan JM, Shamliyan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: A systematic review of evidence. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S85-95.
  30. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007;13(14):2104-7.