

RESUMO DE TESE

AVALIAÇÃO DO GRAU DE REPLICAÇÃO VIRAL EM INDIVÍDUOS AGUDA OU CRONICAMENTE INFECTADOS PELO VÍRUS DA HEPATITE B: *ESTUDO SOBRE O ANTÍGENO HBe*

O nível de replicação do VHB em pacientes com infecção aguda ou crônica parece ser importante na fisiopatologia da hepatite. Este grau de multiplicação pode ser estimado por diferentes métodos. O AgHBe presente no "core" das partículas de Dane revelou-se bom parâmetro desta avaliação, na medida em que se correlaciona com transmissão materno-fetal do VHB e com infecção após acidentes envolvendo agulhas contaminadas. Desenvolvemos método imunoenzimático para detecção de AgHBe e Anti-HBe, que revelou especificidade e sensibilidade comparáveis às do método de referência (RIE). Empregando este método, avaliamos a dinâmica deste antígeno ao longo da história natural da infecção aguda sintomática (n=51 pacientes) ou crônica (n=122 pacientes). A semiquantificação do AgHBe revelou que títulos iguais ou superiores a 50 correlacionam-se em 95% dos casos com detecção de atividade de ADNp, enquanto títulos inferiores a 50 correspondem também em 95% dos casos à não detecção de atividade desta enzima.

Com base nestas relações, foram definidos 3 níveis de replicação viral dentre indivíduos infectados pelo VHB:

1. Replicação baixa ou inexistente-reatividade para anti-HBe.
2. Positividade para AgHBe em título inferior a 50: replicação moderada.
3. Positividade para AgHBe em título igual ou superior a 50: elevado grau de replicação.

Durante a infecção aguda sintomática, tanto o título de AgHBe como a concentração de AgHBs e a cronologia da seroconversão de ambos os sistemas (HBs e HBe) não foram determinantes na evolução para formas crônicas de infecção.

Entretanto, pacientes com alto grau de replicação nos períodos mais precoces da fase crônica tenderam a permanecer, durante o período de observação, com alto grau de replicação, embora fossem notadas redução neste nível e até mesmo seroconversão no sistema HBe. Indivíduos com moderada

EVALUATION OF THE DEGREE OF REPLICATION OF HEPATITIS B VIRUS IN ACUTE AND CHRONIC INFECTION

The replication of hepatitis B virus (HBV) seems to be a very important process in the pathophysiology of the infection by this virus. It can be evaluated by different methods. The hepatitis B antigen (HBeAg) detected in serum and in the core of Dane particles has been shown to be a very good index of this process because of the association described between its detection and materno-fetal transmission of HBV as well as transmission after needlestick accidents.

An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was developed for detection of serum HBeAg antibody, which revealed reliable specificity and sensitivity compared with the gold-standard method (Radioimmunoassay). With these methods the course of HBeAg titer was studied during acute (n=51) or chronic (n=122) forms of HBV infection. HBeAg titres equal to or greater than 50 were found in good correlation (95%) with detection of HBV specific DNA polymerase (DNAP) while HBeAg titer lower than 50 correlated (95%) with negativity for DNAP activity. This correlation has led to 3 different levels of HBV replication:

1. HBeAg titer > 50 - high
2. HBeAg titer < 50 - intermediate and
3. Anti-HBe positive - no or low replication level.

The course of HBeAg titer and HBsAg concentration as well as the timing of conversion to anti-HBe did not seem to depend on the initial degree of replication during acute HBV infection. However, patients with high infectivity in the early phase of chronic HBV infection prevailed at about 70% high infectivity during follow-up, while patients with initially medium or low infectivity did not. However, patients with different levels of replication seroconverted, increased or decreased their original levels. No correlation was found between the course of HBeAg titer and HBsAg concentration during chronic HBV infection.

With help of the HBeAg-ELISA, the half-life time of free HBeAg was estimated to be between 12 and 24 hours. When Dane particles were concentrated 10 times by sucrose gradient ultracentrifugation no spontaneous release of core integrated HBeAg was detected during 16 days. However, after treatment of

replicação podem igualmente sero-converter ou exacerbar seu grau de multiplicação.

Ainda utilizando-se o método imunoenzimático, foi estabelecida a vida-média do AgHBe sérico e foi estudada a liberação espontânea e induzida por detergentes do AgHBe a partir das partículas de Dane. A liberação da atividade antigênica não se deu espontaneamente e, ao fazê-lo após ação do detergente, o nível de AgHBe não foi elevado. Estes dados levam à conclusão que o antígeno sérico tem proveniência no hepatócito contaminado e que a manutenção de elevada antigenemia implique grande produção.

A correlação semiquantitativa entre títulos de AgHBe e atividade de ADNp – como demonstrada neste estudo – parece ser decorrente de paralelismo entre replicação viral e síntese de AgHBe.

the particles with detergents (Nonidet p-40 and Mercaptoethanol), HBeAg release was observed. This leads to the assumption that free HBeAg results mainly from HBV infected hepatocytes. The close semi-quantitative correlation between HBeAg titer and the amount of Dane particles in serum is supposed to be due to the parallel between HBV replication and HBeAg synthesis in hepatocytes.

Celso Francisco Hernandez Granato
Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre
São Paulo, São Paulo, Brasil, 1990