

DIVERSIDADE GENÔMICA DO VÍRUS DA HEPATITE B

Raymundo Paraná¹, Vinicius Santos Nunes, Rodrigo Sousa Macêdo, Caroline Costa de Oliveira, Andréa Cristina Oliveira

Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia (Salvador, BA, Brasil)

O vírus da hepatite B (VHB) é um DNA vírus da família *Hepadnaviridae*, mas que utiliza transcrição reversa na sua replicação, semelhante ao retrovírus, etapa possivelmente responsável pela diversidade de mutações encontradas no genoma do vírus. Além dos sítios hepáticos, partículas virais podem ser encontradas em linfócitos B e T, baço, coração, pâncreas, medula óssea e rins.

A principal via de transmissão é a parenteral (principalmente sexual) e a transmissão intradomiciliar, mais expressiva na infância. No Brasil, a prevalência foi aproximadamente o dobro nas classes socioeconômicas mais baixas, em relação à classe média/alta⁽⁶⁾.

Cerca de 5-10% dos adultos infectados desenvolverão a doença crônica, contra aproximadamente 90% dos recém-nascidos contaminados. As campanhas de vacinação e de educação sexual, aliados a melhor triagem nos bancos de sangue têm reduzido a prevalência dessa doença.

A hepatite B é a principal causa de carcinoma hepatocelular (CHC)⁽³⁾, provavelmente pela sua capacidade de integrar parte de seu genoma ao genoma do hepatócito do hospedeiro, determinando um risco 40 a 100 vezes maior de desenvolvimento de CHC em comparação com a população normal.

Apesar da importância clínica dos genótipos VHB ainda ser controversa, alguns estudos já demonstram maior associação entre infecção crônica e alguns genótipos, além de poderem afetar o curso do tratamento^(4,9).

Epidemiologia

No mundo, existem cerca de 2 bilhões de pessoas infectada pelo VHB, sendo 350 a 400 milhões, portadores crônicos da doença⁽³⁾. As regiões de maior prevalência são o sudeste asiático, a África subsaariana e a região amazônica⁽³⁾. A América Latina é considerada uma região de prevalência intermediária (entre 2-7% da população infectada)⁽¹⁰⁾, com cerca de 11 milhões de infectados⁽³⁾. Os ameríndios tem uma prevalência elevada (mais de 30%), em especial, grupos do Alaska e da bacia amazônica⁽³⁾. Particularmente, a população indígena amazônica apresenta altas taxas de co-infecção com o vírus da hepatite D, relacionado a maior risco de hepatite fulminante e maior agressividade da hepatite crônica^(3,7). Classes socioeconômicas mais baixas também têm maior

prevalência⁽⁶⁾.

São descritos oito genótipos para o VHB (representados com as letras de A-H), baseado numa divergência mínima de 8% no genoma⁽⁴⁾, esses, por sua vez ainda podem ser divididos em subgenótipos. A distribuição dos genótipos é bastante heterogênea de país para país.

O genótipo A é mais encontrado na América do Norte, no norte da Europa, na Índia e na África, o genótipo B e C na Ásia, o genótipo D no sul da Europa, África, Oriente Médio e Índia. O genótipo E no oeste e sul africano, o genótipo F na América Central e América Latina, sendo o mais freqüente na população indígena. O genótipo G nos Estados Unidos e Europa e genótipo H, mais recentemente identificado, na América Central e Califórnia⁽³⁾.

Quanto a América Latina sua distribuição esta relacionada as características migratórias das populações que ocuparam a região. Na região sul da América do sul predomina o genótipo A, principalmente no Brasil (devido à imigração africana) enquanto que na região norte predomina o genótipo F. O genótipo H esta restrito a América central e do norte e o genótipo G tem sido relatado no México⁽³⁾.

Outro estudo realizado na população da Venezuela no qual se realizou a análise filogenética do genoma completo do genótipo F, se comprovou que existem 4 subgrupos dentro deste genótipo e que o mesmo exibe uma distribuição geográfica restrita, estando os sub-grupos Ia, III e IV em América Central, Norte da América e Sul, e os subgrupos Ib e II em todas as Américas excetuando no norte da América do sul e da América do Norte respectivamente⁽²⁾.

No Brasil, estudos utilizando técnicas mais sensíveis na detecção dos genótipos e subtipos do VHB demonstram haver grande variabilidade genética na distribuição geográfica do vírus com a presença também genótipos A e D em populações antes não suspeitadas. A presença dos genótipos A e D sugere a influência da afro-descendência, por conta do período da escravidão passada, além da influência da colonização européia⁽⁶⁾.

Importância Clínica

O curso natural da infecção pelo vírus B depende tanto do hospedeiro quanto do vírus. Alguns trabalhos recentes relacionam os diferentes genótipos virais com a clínica e a resposta ao tratamento⁽⁸⁾.

Na Ásia, alguns estudos relacionaram o genótipo C a uma maior freqüência de complicações hepáticas (CHC e cirrose) quando comparados ao genótipo B, além de determinarem um maior risco de CHC que outros genótipos. Um estudo japonês evidenciou uma maior positividade de AgHBe em pacientes portadores do genótipo C do que naqueles com genótipo B

Recebido em 02/06/2009

Aceito em 15/06/2009

Endereço para correspondência: Dr. Christian Trepo, Department of Hepatology, Hôtel Dieu, Hospices Civils (Lyon, France); INSERM U871, Lyon, France. E-mail: christian.trepo@chu.lyon.fr; trepo@ilyon.inserm.fr.

ou D, além de menor soroconversão do AgHBe quando comparado ao genótipo B⁽⁸⁾. Os genótipos B e C são identificados em poucos indivíduos brasileiros e todos estes possuem origem asiática⁽⁵⁾.

Em um trabalho realizado na Bahia, dos 76 pacientes submetidos a genotipagem, 53 eram portadores inativos e possuíam genótipo A⁽⁹⁾. Já o genótipo A esteve relacionado a cronicidade da doença, enquanto que o D a formas agudas⁽⁴⁾. Dentre as mutações do VHB, a mais comum ocorre na região pré-core/core do genoma viral, alterando a expressão da proteína HBe, tornando o diagnóstico sorológico mais difícil e relacionado, além de influenciar na patogenicidade⁽¹⁾. Essa mutação está mais relacionada aos genótipos B, C, D e mais recentemente ao genótipo F, sendo rara no genótipo A. A mutação mais prevalente, em cerca de 90% dos casos, deve-se à substituição da G (guanina) pela A (adenina) na posição 1896, e mais raramente no nucleotídeo 1899, modificando o códon TGG específico para o aminoácido triptofano para um códon de parada precoce TAG.

Também podem ocorrer mutações nas regiões responsáveis pela expressão do antígeno S ou até mesmo a proteína C, mas são mais raras. Nota-se recentemente o aumento das mutações devido ao uso dos antivirais, em especial a lamivudina, dando origem a cepas resistentes por mutação do gene *P* (da polimerase).

Na Argentina o genótipo F está relacionado a maior frequência de mutação pré-core, além de possuir maior relação com insuficiência hepática e morte⁽⁸⁾.

Influência na Terapêutica

No tratamento da infecção crônica pelo vírus B são atualmente utilizadas cinco drogas: Interferon alfa, interferon alfa peguilado, lamivudina, adefovir dipivoxil e entecavir. A relação entre a resposta ao tratamento por estas drogas e o genótipo viral ainda não está clara, além da maior parte dos estudos que correlacionam resposta ao tratamento e genótipos serem realizados em países asiáticos. Por isso correlacionam resposta terapêutica aos genótipos B ou C⁽⁴⁾.

Com relação ao interferon alfa, quando comparados os genótipos B e C, o primeiro prediz melhor resposta ao tratamento, enquanto o segundo associa-se a pior taxa de resposta, além do aumento da emergência de mutações pré-core e do promotor do core com uso de Interferon alfa. Quando comparados os genótipos A e D, o genótipo A tem perfil mais parecido ao genótipo B, com melhor resposta ao uso de

interferon alfa. Administrando-se interferon alfa peguilado, entretanto não foram demonstradas diferenças de resposta ao tratamento entre os citados genótipos, porém outros autores relatam melhor resposta no genótipo B em relação ao C e maior soroconversão AgHBs/Anti HBs no genótipo A em relação aos genótipos B, C e D⁽⁴⁾.

Administrando lamivudina, também foi evidenciada melhor resposta sustentada ao tratamento no genótipo B, quando comparado ao genótipo C. Entretanto, quando se compara os genótipos A e D, não são encontradas diferenças estatisticamente significativas. Analisando-se a emergência de mutação YMDD de resistência à lamivudina, demonstrou-se um risco 20x maior de desenvolver mutação no genótipo A que no D, porém com a ampliação do tempo de terapia para 2 anos não houve diferença estatística. Nos genótipos C e D também não houve diferença estatística entre o aparecimento de mutação YMDD e o uso de lamivudina⁽⁴⁾.

Em relação ao tratamento com adefovir ou entecavir, apesar das sabidas diferenças entre os níveis de HBV DNA e os diferentes genótipos, não foi evidenciada correlação entre redução da carga viral, bem como de soroconversão do AgHBe com uso das drogas supracitadas⁽⁴⁾.

Referências

1. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virology* 34 (Suppl 2): S8-S13, 2005.
2. Dehesa-Violantea M, Nuñez-Naterasb R. Epidemiology of Hepatitis Virus B and C. *Arch Med Res* 38: 606-611, 2007.
3. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 127: 177-184, 2007.
4. Liu C-J, Kao J-H, Chen D-S. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 25: 1097-1107, 2005.
5. Mello F, Souto F, Nabuco L, et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiology* 7: 103, 2007.
6. Paraná R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. *J Clin Virol* 34 (Suppl. 1): S130-S133, 2005.
7. Paraná R, Andrade Z, Freitas LAR, Prata A, Kay A, Santos JB. Virological and histological re-evaluation of labrea hepatitis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 38: 284-290, 2008.
8. Pineiro y Leone F, Mbayed VA, Campos RH. Evolutionary History of Hepatitis B Virus Genotype F: An In-Depth Analysis of Argentine Isolates. *Virus Genes* 27: 103-110, 2003.
9. Ribeiro NRC, Campos GS, Angelo ALD, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection. *Liver Int* 26: 636-642, 2006.
10. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 18 (Suppl.): S17-S19, 2000.