

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DOS GENOTIPOS DO VÍRUS B

Delvone Almeida

Complexo Hospital Universitário Professor Edgar Santos/UFBA; Escola Bahiana de Medicina e Saúde (EBMSP) Pública; Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC); e Hospital Roberto Santos

Aproximadamente 400 milhões de indivíduos no mundo são portadores de hepatite B crônica. A hepatite B é uma doença de distribuição universal. Existe uma variabilidade das taxas de infecção em função das diferentes regiões do globo terrestre (de 0,1% a 20%). Acredita-se que 40% destes indivíduos apresentam potencial para desenvolver complicações hepáticas graves, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Apesar da vacinação, das triagens em bancos de sangue e dos programas de aconselhamento para controle das doenças sexualmente transmissíveis, a existência de um grande número de indivíduos infectados torna a hepatite B um problema de saúde mundial.

Variabilidade Genotípica do VHB (Vírus da Hepatite B)

A determinação dos genótipos do VHB ainda não é uma rotina, assim como para o vírus da hepatite C, uma vez que a relevância desse conhecimento ainda demanda novos estudos. A influência do papel dos genótipos na evolução da hepatite crônica B e na resposta aos diferentes tratamentos desperta grande interesse na atualidade, mas carece de novos estudos científicos.

Os genótipos do VHB são denominados com as letras do alfabeto de A a H. Análises filogenéticas demonstraram que o genótipos do VHB podem ser divididos em subgenótipos, exceto os genótipos E e G. Nesse tipo de análise observa-se uma variabilidade de 8% entre cada genótipo conhecido e de 4% entre os subgenótipos. A Tabela 1 mostra a subdivisão genotípica do VHB até o momento descrita⁽¹⁾.

A variação subgenotípica também encontra diversidade de distribuição geográfica mundial. O subgenótipo A1 e se localiza preferencialmente na África, América do Sul e o subtipo A2 na Europa. Os subgenótipos B localizam-se nos países asiáticos, notadamente o B1 no Japão. Os subgenótipos C

também tem maior distribuição nos países asiáticos, com descrição de C4 na Austrália. Os subgenótipos D tem distribuição mundial não seletiva. O genótipo F é encontrado na América do Sul e Central, com descrição de F3 na Bolívia e F4 na Argentina⁽²⁾. No Brasil, os estudos mais recentes apontam para o predomínio do subgenótipo A1 de origem africana e do subgenótipo F2, embora coexistam F1 e F4, sugerindo maior variabilidade genética na origem desse genótipo⁽³⁾.

Alguns genótipos podem predispor a determinadas mutações, sobretudo a mutação pré-core, entre os quais os genótipos B, C e D⁽⁴⁾.

A distribuição geográfica dos oito genótipos virais conhecidos é variável, sendo que o genótipo A é mais encontrado na América do Norte, no norte da Europa, na Índia e na África subsaariana; o genótipo B e C na Ásia e Oceania; o genótipo D no sul da Europa, África, Oriente Médio e Índia; o genótipo E no oeste da África e sul da África; o genótipo F na América Central e América Latina; o genótipo G nos Estados Unidos e Europa e o genótipo H identificado na América Central e Califórnia^(5, 6). Na América Latina encontramos predominantemente o genótipo F⁽⁷⁾.

No Brasil, estudos na detecção dos genótipos e subtipos do VHB demonstram ocorrer grande variabilidade genética na distribuição geográfica do vírus⁽⁸⁻¹⁰⁾, situação explicável pela imensa variabilidade étnica de nossa população. 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 europeia. Nas populações de origem indígena há predomínio do genótipo F.

Em São Paulo, Rezende *et al.*⁽¹¹⁾, avaliaram cinquenta pacientes com hepatite crônica pelo VHB, sendo identificado o genótipo D em 56% dos casos, genótipo A em 41% e genótipo F em 2%. Os pacientes que exibiam a mutação pré-core apresentaram maior gravidade de doença hepática, com maiores índices de fibrose e cirrose.

Alguns estudos evidenciaram a relação entre o genótipo e a gravidade da doença. Na Ásia os genótipos B e C são mais frequentes e o genótipo C estaria associado à complicações mais graves que o genótipo B⁽¹²⁾. Na Tailândia, o genótipo C foi relacionado ao desenvolvimento de CHC⁽¹³⁾. Os genótipos C e D apresentam pior resposta ao interferon e doença hepática mais avançada que o genótipo A e B⁽¹⁴⁾. Os portadores do genótipo B também apresentaram melhor resposta ao tratamento combinado com interferon e lamivudina em comparação ao genótipo C⁽¹⁵⁾, bem como resposta viral sustentada após tratamento. O genótipo A também pareceu menos associado ao desenvolvimento de mutação YMDD durante o tratamento com nucleotídeos análogos em relação ao genótipo D^(16, 17).

Tabela 1. Associação entre os genótipos e subgenótipos.

Genótipo / Subgenótipos
A / A1, A2, A3, A4, A5
B / B1, B2, B3, B4, B5
C / C1, C2, C3, C4, C5
D / D1, D2, D3, D4, D5
F / F1, F2, F3, F4

Recebido em 26/05/2009

Aceito em 09/06/2009

Endereço para correspondência: Dra. Delvone Almeida, Rua Waldemar Falcão, 609 Ap 1001, Horto Florestal, Cep: 40.276-710, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: delvone@terra.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2009;79 (Supl.2):39-40

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Técnicas de Genotipagem

As técnicas mais utilizadas para identificar os genótipos do VHB são o seqüenciamento do genoma viral completo ou parcial (regiões pré-S e S); a RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), que utiliza o DNA amplificado por PCR; a hibridização em membrana após PCR com *primers* específicos e métodos imunoenzimáticos específicos (ELISA)⁽¹⁸⁾.

Conclusão

Avançamos muito na última década em conhecimento sobre a variabilidade genética do VHB, sua distribuição global e a respeito da gravidade da evolução da infecção provocada por alguns genótipos em comparação a outros. Contudo, ainda não temos dados suficientes para estabelecer rotinas de tratamento baseadas nessa variabilidade, tal como ocorre na hepatite C, de forma a melhorar as taxas de resposta e reduzir o impacto mundial desse grave problema de saúde mundial, embora estejamos cada vez mais perto dessa nova realidade.

Referências

1. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 35: 1274-1276, 2002.
2. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotype. *W J Gastroenterol* 13: 14-21, 2007.
3. Mello FC, Souto FJ, Nabuco LC, *et al.* Hepatitis B virus genotype circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates 7: 103, 2007.
4. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condey LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 31: 1037-1044, 2000.
5. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *Journal of Gen Biology* 83: 1267-1280, 2002.
6. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 83: 2059-2073, 2002.
7. Franca PH, Gonzalez JE, Munne MS, *et al.* Strong association between genotype F and hepatitis B virus (HBV) e antigen-negative variants among HBV-infected Argentinean blood donors. *J Clin Microbiol* 42: 5015-5021, 2004.
8. Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, *et al.* Hepatitis B virus genotype and pre-core e core mutants in Brazilian patients. *J Clin Microbiol* 42: 2455-2460, 2004.
9. Almeida D, Tavares-Neto J, Vitvitsk L, Almeida A, *et al.* Serological markers of hepatitis A, B and C viruses in rural communities of the semiarid Brazilian northeast. *BJID* 10: 317-321, 2006.
10. Ribeiro NR, Campos GS, Angelo AL, *et al.* Distribution of hepatitis B virus genotype among patients with chronic infection. *Liver International* 21: 863-868, 2006.
11. Rezende RE, Fonseca BA, Ramalho LN, *et al.* The pre-core mutation is associated with severity of liver damage in Brazilian patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 32: 53-59, 2005.
12. Huy TT, Abe K. Molecular epidemiology of hepatitis B and C virus infections in Asia. *Ped Int* 46: 223-30, 2004.
13. Sugauchi F, Chutaputti A, Orito E, *et al.* Hepatitis B virus genotypes and clinical manifestation among hepatitis B carriers in Thailand. *J Gastroenterol and Hepatol* 17: 671-676, 2002.
14. Zhang X, Zoulim F, Hebersetter F, Xionf S, Trepo C. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis. *B J Med Virol* 48: 8-16, 1996.
15. Wai CT, Chu CH, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 36: 1425-1430, 2002.
16. Akuta N, Kumada H. Influence of hepatitis B virus genotype on the response to antiviral therapies. *J Antimicrobial Chemo* 55: 139-142, 2005.
17. Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, *et al.* Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology* 39: 42-50, 2009.
18. Roncalo M, Bellardin P, Lunge V. Influencia dos genótipos no tratamento da hepatite B. *HCPA* 28: 188-193, 2008.