

Co-Infecção HBV/HDV

HBV/HDV Co-Infection

Kelly Régia Vierira de Oliveira¹, Juan Miguel Villalobos Salcedo² e Raymundo Paraná³

¹Professor adjunto de Medicina Tropical, Universidade Federal de Rondônia; ²Mestre em Medicina Tropical; Porto Velho, RO; ³Professor adjunto de Gastro-Hepatologia e Livre-Docente de Hepatologia Clínica da Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br.

A hepatite D é uma doença com grande potencial de progressão. O vírus da hepatite D utiliza-se do envelope do Vírus da Hepatite B (HBV) para o seu ciclo patogênico. No Brasil, essa doença ocorre com frequência na Amazônia. Três genótipos já foram descritos (I, II e III). O tratamento é indicado quando há evidência de atividade inflamatória, apesar de não se ter ainda bem definido qual o melhor esquema terapêutico para esta patologia

Palavras-chave: hepatite delta, co-infecção, hepatite B.

Delta hepatitis is a disease that has a great progression potential. The delta virus utilizes the hepatitis B virus for its pathogenic cycle. There is a high frequency of delta hepatitis in Amazonia. Three genotypes were already discovered. Treatment is indicated when there is evidence of inflammatory activity, even though it is not yet well established the best therapeutic option for treating this disease.

Key words: delta hepatitis, co-infection, hepatitis B.

O Vírus da Hepatite Delta (HDV)

O HDV é um vírus defectivo único como patógeno humano. Assemelha-se à alguns viróides de plantas. Utiliza-se do envelope do Vírus da Hepatite B (HBV) para o seu ciclo patogênico, embora possa se replicar em pequena monta sem a presença do VHB. Trata-se de uma doença com grande potencial de progressão. Estima-se que existam atualmente entre 15 e 20 milhões de portadores do HBV co-infectado pelo HDV em todos os continentes.

Diagnóstico Laboratorial

A infecção pelo vírus da hepatite Delta (HDV) deve ser investigada sempre que um paciente com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) apresentar doença fulminante ou progressiva⁽⁶⁾, ou ainda, em todos os portadores que habitam em região endêmica desta hepatite, como é o caso da Bacia Amazônica.

Marcadores Sorológicos

Anti-HDV

Na co-infecção, o título do anti-HDV total é frequentemente baixo, podendo declinar a níveis indetectáveis após a resolução da doença, não permanecendo nenhum marcador sorológico indicativo de infecção ou exposição ao HDV (Figura 1). Na hepatite delta aguda, por super-infecção (Figura 2), o anticorpo anti-HDV total aparece tardiamente, apresentando-se em altos títulos quando a infecção torna-se crônica.

O anti-HDV IgM não é um marcador específico de fase aguda. Na hepatite delta aguda auto-limitada, este anticorpo aparece tardiamente (5 a 7 semanas após o início da infecção) mas, está presente em altos títulos durante a infecção delta crônica⁽¹⁶⁾. Em pacientes cirróticos, a alta positividade do anti-HDV IgM indica a manutenção da atividade replicativa do HDV e correlaciona-se com a severidade da hepatopatia.

Marcadores virais da hepatite B

A detecção do anti-HBc IgM permite a discriminação entre co-infecção ou super-infecção.

Normalmente, o portador crônico do HBsAg, quando infectado pelo HDV, apresenta redução dos níveis de HBsAg, HBV DNA e HBeAg⁽¹⁹⁾. Em pacientes com infecção ativa pelo HBV que sejam HBeAg positivo e anti-HBe negativo, o quadro clínico manifesta-se como uma hepatite delta mais grave. Já nos pacientes antiHBe positivos a super-infecção Delta associa-se à exacerbação de uma doença previamente pouco agressiva, a exceção das cepas mutantes pré-core.

HDV RNA

A detecção do HDV RNA através de técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) é fortemente associado à danos na célula hepática, ainda que em pacientes assintomáticos⁽²⁰⁾. A detecção do RNA do vírus delta pode ser por hibridização molecular ou pela reação da transcriptase reversa – polimerase em cadeia⁽²¹⁾. Este marcador precoce da replicação do HDV na hepatite delta aguda, é detectado no sangue, 4 a 8 semanas após a exposição ao vírus delta, antes do início da doença clínica, e diminui conforme a fase aguda avança.

Genótipos

Atualmente, três principais genótipos são descritos no VHD. O genótipo I é mais comum na Europa e nos Estados Unidos, além de no Brasil e Venezuela. O genótipo II mais prevalente no leste Europeu, na Ásia e oriente médio; e o genótipo III só descrito até então na América do Sul, mais precisamente na Amazônia. Destes, o Genótipo III, aparentemente, destaca-se pela sua maior patogenicidade, assim como associação com as formas mais graves da doença aguda e crônica.

Histopatologia

O quadro histológico da hepatite delta fulminante delta na Amazônia pode ser bastante peculiar, com

necrose hepatocelular moderada, balonização hepatocelular e hepatócitos aumentados de volume, contendo gotas de gordura no citoplasma circundando o núcleo, que por este aspecto morfológico são chamados de células em mórula ou espongíocitos^(1,14).

A infecção pelo vírus B e delta parece ser a etiologia da maioria dos casos de hepatite fulminante de Lábrea, no Brasil, e da hepatite de Bangui, na República Central Africana, ambas com quadro histológico similar ao descrito acima. A determinação do HDAg no tecido hepático também é utilizada para o diagnóstico de infecção atual por HDV, podendo ser um marcador de fase aguda, ou, mais propriamente de fase crônica.

Tratamento

O tratamento da Hepatite delta permanece como um desafio, visto os resultados pouco satisfatórios dos esquemas disponíveis até o momento. Recomenda-se tratar todo paciente com hepatite delta crônica, desde que preencham alguns critérios básicos tais como: presença de replicação viral, evidência histopatológica de atividade necro-inflamatória hepática e ausência de descompensação hepática (icterícia, ascite, encefalopatia ou hemorragia digestiva).

Os portadores assintomáticos do HDV, definidos como aqueles pacientes com sorologia positiva (anti-HDV IgG), porém com exame HDV-RNA negativo pela técnica de PCR, e níveis normais de ALT, não requerem tratamento, devendo ser monitorados quanto a sinais de doença ativa.

Os objetivos do tratamento na hepatite delta crônica são a interrupção da replicação do HDV, a redução do processo necro-inflamatório do fígado, a normalização das aminotransferases, para desta forma, reduzir o risco de desenvolvimento de cirrose ou hepatocarcinoma.

A concomitância de um vírus RNA (HDV) com um vírus DNA (HBV) faz com que a hepatite delta crônica seja mais difícil de tratar que a hepatite B crônica sozinha. Da mesma forma que com o vírus B, diferentes tratamentos com medicamentos imunossupressores ou imuno-estimulantes tem falhado com o vírus D^(2,18).

Figura 1. Perfil sorológico típico da co-infecção (CDC, 2003, modificado).

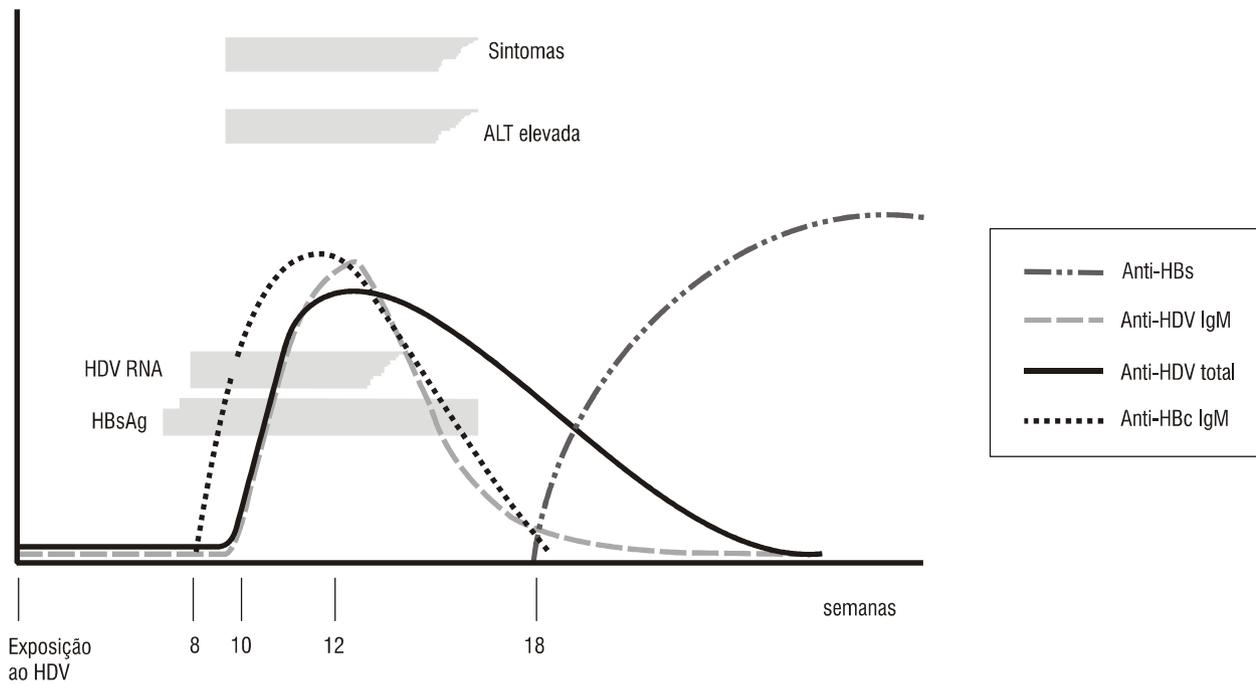
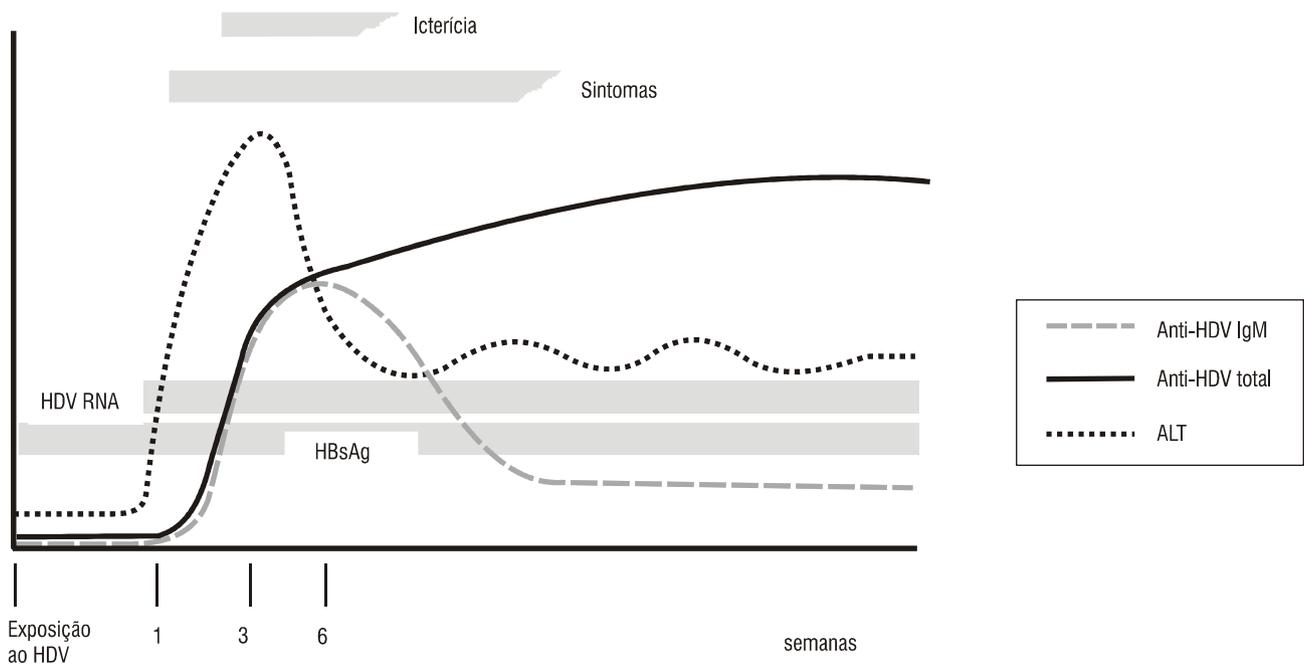


Figura 2. Perfil sorológico típico da superinfecção (CDC, 2003, modificado).



Até a presente data, o único medicamento aprovado é o Interferon alfa (IFN- α) que apresenta potencial de inibição da síntese protéica (efeito antiviral) e tende a promover ativação generalizada do sistema imunológico (efeito imuno-modulador).

A eficácia do IFN- α em pacientes com hepatite delta crônica depende dos efeitos antivirais sobre o vírus B ou seus efeitos imuno-modulatórios sobre o vírus D, embora algumas tentativas de tratar hepatite delta com drogas imuno-modulatórias, como os corticosteróides ou o levamisol, não tiveram sucesso.

O esquema posológico recomendado é de 9 milhões de unidades (MU) de IFN- α , 3 vezes por semana, por pelo menos 12 meses. Cerca de 40-70% dos pacientes tratados com 9 MU semanais ou 5 MU diárias por 1 ano, normalizam os níveis séricos de ALT e negativam o HDV-RNA, mas o efeito sobre a replicação viral é apenas transitório. Em 60-97% dos respondedores, observa-se a reincidência da infecção após o término do tratamento^(7,12).

Em pacientes não respondedores ao Interferon alfa, algumas opções têm sido testadas, mas até hoje, sem resultados satisfatórios. Foi usado Interferon beta em altas doses, por tempo prolongado⁽⁸⁾, a ribavirina, que inibe a replicação do HDV *in vitro*, todavia sem resposta bioquímica ou virológica significativa⁽³⁾; a suramina, que bloqueia a entrada da partícula viral no hepatócito, contudo é muito tóxica⁽¹⁵⁾; a lamivudina, potente inibidor da replicação do vírus B, não diminui os níveis de RNA viral em pacientes com hepatite delta crônica⁽¹³⁾.

O Foscarnet, inibidor de algumas DNA polimerases virais, apresenta alguma eficácia na hepatite fulminante causada pela co-infecção por vírus B e D, provavelmente, pelo seu efeito de inibição do HBV⁽¹⁰⁾. O aciclovir já foi usado como terapia co-adjuvante do interferon, mas não demonstrou nenhuma eficácia na inibição da replicação do HDV *in vitro*⁽¹⁷⁾.

Existem algumas perspectivas em relação ao uso das ribozimas, oligonucleotídeos para a interferência da produção de RNA, mas os estudos encontram-se ainda longe de representar uma alternativa terapêutica real^(11,22).

Alguns alvos diferentes, como o uso de agentes capazes de bloquear a isofrenilação do antígeno delta e assim reduzir a produção viral poderiam ainda ser

explorados, se não fosse o desinteresse da indústria farmacêutica visto a redução desta hepatite no mundo ocidental⁽⁵⁾.

Recentemente foi relatada a inibição da viremia do HDV, em modelo animal de patos cronicamente infectados, com o nucleosídeo análogo L-FMAU (Clevudina), abrindo novas expectativas de um medicamento oral eficaz contra este vírus⁽⁴⁾.

Há atualmente um estudo multi-cêntrico envolvendo o Interferon peguilado alfa 2a no tratamento da hepatite delta na Turquia. Ainda não existem resultados deste estudo, mas já existem referências isoladas apontando para um possível efeito benéfico deste medicamento no tratamento da co-infecção pelo VHD/VHB. Há de se chamar atenção para o fato de que os genótipos do VHD podem ter diferentes suscetibilidades ao tratamento. Assim, será difícil aceitar estudos com predominância de genótipos não III do VHD para a América Latina.

Para o tratamento dos casos fulminantes ou no estágio terminal da hepatite delta crônica, a alternativa de tratamento mais eficaz é o transplante de fígado⁽⁹⁾.

Referências Bibliográficas

1. Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Paraná R, Prata A, Barberino JS, Trepo C. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil – Labrea hepatitis – and in central Africa – Bangui hepatitis). *Rev Soc Bras Med Trop* 1992; 25: 155-160.
2. Arrigoni A, Ponzetto A, Actis GC, Bonino F. Levamisole and chronic delta hepatitis. *Ann Intern Méd* 1983; 98: 1024.
3. Buti M, Esteban R, Jardi R, Rodriguez F, Guardia J. Ribavirin therapy in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 1993; 19:318.
4. Casey J, Cote PJ, Toshkov IA, Chu CK, Gerin JL, Hornbuckle WE, Tennant BC, Korba BE. Clevudine inhibits hepatitis delta virus viremia: a pilot study of chronically infected woodchucks. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4396-4399.
5. Chen PJ, Wu HL, Wang CJ, Chia JH, Chen DS. Molecular biology of hepatitis D virus: research and potential for application. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 188-192.
6. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, Gibo Y, Caruso L, Scaccabarozzi S, Criscuolo D, Ryff JC, Balestrieri A. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.

7. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39: 212-219.
8. Gaudin JL, Trepo C. Therapy of chronic delta hepatitis with alpha- and beta-interferon. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382:345-352.
9. Hadziyannis SJ. Review: Hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12: 289-298.
10. Hedin G, Weiland O, Ljunggren K, Stromberg A, Nordenfelt E, Hansson BG, Oberg B. Treatment of fulminant hepatitis B and fulminant hepatitis B and D coinfection with foscarnet. *Prog Clin Biol Res* 1987; 234: 309-320.
11. Madejón A, Bartolomé J, Carreño V. In vitro inhibition of the hepatitis delta virus replication mediated by interferon and transribozyme or antisense probes. *J Hepatol* 1998; 29: 385-393.
12. Madejon A, Cotonat T, Bartolome J, Castillo I, Carrero V. Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of interferon-alpha 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response. *Hepatol* 1994; 19: 1331-1336.
13. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Vriol Hepatitis* 2005; 12: 2-9.
14. Paraná R, Gerard F, Lesbordes JL, Pichoud C, Vitvitski L, Lyra LG, Trepo C. Serial transmission of spongicytic hepatitis to woodchucks (possible association with a specific delta strain). *J Hepatol*; 1995; 22: 468-473.
15. Petcu DJ, Aldrich CE, Coates L, Taylor JM, Mason WS. Suramin inhibits in vitro infection by duck hepatitis B virus, Rous sarcoma virus, and hepatitis delta virus. *Virology* 1988; 167:385-92.
16. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis Delta Virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott – Raven 1996.
17. Rasshofer R, Choi S-S, Wolf P, Roggendorf M. Interference of antiviral substances with replication of hepatitis delta virus RNA in primary woodchuck hepatocytes. *Prog Clin Biol Res* 1995; 364: 223-234.
18. Rizzetto M, Verme G, Recchia S et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-441.
19. Sagnelli, F. M. Felaco, A. Petruzzello, T. Annella, G. Pasuale, P. Filippini, P. Peinetti, L. Aprea, G. Giusti, F. Piccinino, M. Rapicetta, T. Stroffolini, P. Chionne, B. Sarrechia. Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg-chronic carriers. *Infection* 1991; 19:155-158.
20. Sakugawa H, Nakasone H, Kawakami Yuko, Adaniya H et al. Determination of hepatitis delta virus (HDV)-RNA in asymptomatic cases of HDV infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 97: 2232-2236.
21. Smedile A, Ciancio A, Rizzetto M, Hepatitis D. Hepatitis D virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. Washington DC: ASM Press, p. 2002; 1227-1240.
22. Taylor JA, Naoumov NV. The potential of RNA interference as a tool in the management of viral hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42:139-144.