

QUAL A ATITUDE PERANTE O PORTADOR CRÓNICO DO ANTIGÉNIO DE SUPERFÍCIE DA HEPATITE B (AgHBs)

F. RAMALHO

Centro de Gastrenterologia da Universidade de Lisboa e Serviço de Medicina II. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os portadores crónicos do AgHBs constituem uma população a nível mundial de cerca de 200 milhões de indivíduos. A definição correcta do estado de portador crónico é difícil e a frequência das lesões hepáticas é variável nas diferentes séries publicadas. É pois importante definir uma política racional de investigação e conduta a ter perante um portador crónico do AgHBs. O exame clínico cuidadoso, provas hepáticas e marcadores serológicos do vírus da hepatite B, são mandatórios. Sempre que existam anormalidades e principalmente das transaminases, a biópsia hepática é necessária para definir correctamente a lesão hepática e o prognóstico. Dado que a grande maioria dos portadores são assintomáticos e a terapêutica antiviral se revelou ineficaz para debelar o estado de portador crónico do vírus da hepatite B, a política actual é para que estes sejam vigiados sem que se recorra a qualquer tipo de tratamento. Apesar da evidência que sugere diferentes vias de transmissão do AgHBs, não é razoável isolar ou restringir as actividades da maioria dos portadores, sendo contudo mais importante fornecer-lhes medidas profiláticas que impeçam a contaminação dos seus semelhantes. Entre os trabalhadores de saúde AgHBs positivos e dada a controvérsia sobre a sua responsabilização na transmissão do vírus aos doentes a seu cuidado, é política internacionalmente aceite, de que devem unicamente aderir a programas que impeçam a transmissão do vírus da hepatite B. Nos contactos dos portadores com os seus familiares e/ou parceiro sexual, a nossa experiência pessoal diz-nos que deveremos ser cautelosos, procurando prevenir reacções psicológicas ou sociais que possam interferir com o seu relacionamento pessoal ou a sua qualidade de vida, devendo unicamente testar o AgHBs no seu parceiro sexual. Existe uma associação nítida entre o carcinoma hepatocelular e o vírus da hepatite B. Apesar da sua relativa raridade na Europa Ocidental, os portadores crónicos do AgHBs constituem uma população em risco, particularmente aqueles acima dos cinquenta anos, pelo que se justifica que sejam seguidos com determinações seriadas da alfa-fetoproteína. No que concerne à transmissão vertical, deve ser reconhecida no nosso país a sua importância, como fonte de infecção precoce e portanto a necessidade de medidas preventivas, como a determinação do AgHBs em todas as grávidas e utilização de modernos métodos imunoprofiláticos que impeçam a transmissão vertical.

SUMMARY

How to deal with the chronic carrier of hepatitis B surface antigen (HBsAg)

The large number of HBsAg carriers throughout the world approaching 200 millions, represents a significant health problem. Precise definition of the carrier state is difficult and the frequency of the hepatic lesions has varied in different series. It is important therefore to define rational policies of investigation and management. Careful clinical examination, standard liver tests and serologic markers of hepatitis B virus must be considered mandatory. If abnormalities are found, particularly raised serum aminotransferases, liver biopsy is necessary to define accurately the lesion and the prognosis. Because most of HBsAg carriers are asymptomatic and antiviral therapy failed to eliminate the carrier state, the present policy is to follow up these individuals without any form of treatment. Despite the suggestive evidence for different routes of transmission of HBsAg, it seems unrealistic to isolate or restrict the activities of the majority long term carriers. It seems reasonable and important however to advise them of the inherent dangers in blood donation and to inform persons who might have contact with their blood. Amongst positive health workers, it is both improper and unfair to deny their chosen profession, and all should strictly adhere to the tenets of good medical practice and infectious disease control. In their contacts with family or sexual partner we must deal with caution to prevent maladaptive psychological and social reactions which strain interpersonal relationships and impair quality of life. Although the sexual partner should be tested for HBsAg. There is undoubtedly a close association between hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis B virus infection. Despite its relative rarity in West Europe, the chronic HBsAg carriers are in risk, particularly those over fifty years old. The implication is that they must be followed with serial alpha-fetoprotein determinations. Concerning vertical transmission of hepatitis B virus in our country it will be necessary to recognize the importance of that source of early infection and thus the need for early preventive measures, such as the screening of HBsAg in all pregnant women and the modern immunoprophylactic methods that prevent the vertical transmission.

A pesquisa por rotina do antigénio de superfície da Hepatite B (AgHBs) nos dadores de sangue indubitavelmente reduziu a frequência da Hepatite pós-transfusional, mas fez emergir um novo problema. O que se deverá fazer aos dadores de sangue, AgHBs positivos, assintomáticos e aparentemente saudáveis?

Os portadores crónicos do AgHBs constituem um grupo heterogéneo de indivíduos: Os portadores saudáveis sem evidência bioquímica ou histológica de doença hepática, os portadores com sinais bioquímicos ou histológicos de lesão hepática, que se podem encontrar eventualmente entre os dadores de sangue, mas habitualmente recrutados de indivíduos com prévio episódio de hepatite aguda e finalmente um terceiro grupo, em que se reconhecem alterações de imunidade celular que são nomeadamente, doentes em hemodiálise crónica,¹ doentes com síndrome de Down,² na lepra³ e na leucémia linfática.⁴

A maioria dos portadores crónicos do AgHBs encontrados entre os dadores de sangue são assintomáticos e apresentam histologia e provas hepáticas normais.

A prevalência do AgHBs é baixa nos países económicos e socialmente desenvolvidos, mas significativamente elevada noutras áreas do mundo, particularmente em África e Ásia,⁵ onde excede os 10%. Em Portugal a sua prevalência é de 1,25%.⁶ A definição precisa do estado de portador crónico do AgHBs é difícil, mas é aceite, como o indivíduo cujo sangue é positivo para AgHBs pelo menos durante seis meses e que não apresenta sinais ou sintomas de doença hepática.⁷

Alguns destes indivíduos têm provas e histologia hepáticas normais, mas outros apresentam lesões histológicas, como hepatite crónica persistente (HCP) e hepatite crónica activa (HCA), com ou sem cirrose.

A frequência destas lesões varia nas diferentes séries e a incidência global de HCA é cerca de 8%⁸ (Quadro 1).

A presença de doença hepática crónica parece ser, mais frequente nos portadores com história de toxicomania⁹ e nos portadores homossexuais.¹⁰ Em Portugal a frequência

de doença hepática grave tipo HCA, é semelhante à apresentada nas diferentes séries.¹¹

É pois importante, definir uma política racional de investigação e conduta, perante um portador crónico do AgHBs.

O exame clínico cuidadoso, que inclua anamnese exaustiva com especial incidência na história prévia de hepatite aguda, contactos com doentes ictericos, transfusões de sangue, história de homossexualidade ou de toxicomania e a determinação das provas hepáticas (Transaminases, Bilirrubinas, Fosfatase alcalina, Tempo de protrombina, Electroforese de proteínas), são considerados mandatórios, a par dos exames laboratoriais de rotina (Hemograma, V.S., Urémia, Glicémia, Urina II).

Se da análise dos exames complementares são reconhecidas anormalidades, particularmente o aumento das transaminases glutâmooxalacética e glutâmopirúvica, é indiscutível que só a biópsia hepática nos pode identificar correctamente o tipo de lesão que determina o aumento das transaminases.

O objectivo do nosso trabalho é o de procurar dar resposta a algumas questões que se nos põem quando confrontados com um portador crónico do AgHBs.

Questão 1

Devem ser todos os portadores crónicos do AgHBs biopsiados?

Da análise do Quadro 1 que se refere à histologia hepática de portadores crónicos do AgHBs, de diferentes séries publicadas de 1971 a 1983, verifica-se que a frequência de lesão hepática grave (HCA ou cirrose hepática) com transaminases normais é de 2%, enquanto que a frequência aumenta significativamente para 20% se as transaminases são elevadas.

Baseado nestes factos e do ponto de vista pessoal, todos os portadores que apresentem transaminases elevadas devem ser biopsiados e os portadores com valores normais devem

QUADRO 1 Transaminases e histologia em portadores do AgHBs

Autor	Referência	Ano	N.º	TGP normal		TGP anormal		
				HCA Cirrose	HCP/AI/N	N.º	HCA Cirrose	HCP/AI/N
Nielsen et al	73	1971				11	2	9
Singleton et al	74	1971	4	1	3	6	2	4
Reinicke et al	75	1972	20	1	19	4		4
Iwarson et al	76	1972	17		17	4		4
Bolin et al	77	1973	10	3	7	8	2	6
Anderson et al	78	1974	31		31	13	1	12
Woolf et al	79	1974	10		10	18	4	14
Schaefer et al	80	1974	24		24	30	15	15
Holtermuller et al	81	1975	34		34			
Feinam et al	7	1975	5		5	20	1	19
Villeneuve et al	82	1976	15		15	16	2	14
Hamilton et al	83	1976	15		15	14	4	10
Koretz et al	8	1978	23		23			
De Franchis et al	15	1980	66		66	2		2
Ramalho, Velosa, De Moura*	84	1983	29	1	28	36	3	33
Total			303	6 (2%)	297	182	36 (20%)	146

* Inclui só portadores com TGP persistentemente normais ou anormais num tempo follow-up de 1-5 anos

TGP: Transaminase Glutamo Pirúvica

HCA: Hepatite Crónica Activa

AI: Alterações Inespecíficas

HCP: Hepatite Crónica Persistente

N: Histologia Normal.

ser vigiados e eventualmente sujeitos a biópsia hepática, se houver transitória ou persistentemente alteração das transaminases, dado que aquele método cruento é um exame, quando correctamente efectuado, praticamente isento de riscos,¹² além de que fornece excelentes indicações quanto ao prognóstico dos portadores crônicos do AgHBs.

A análise histológica, poderá num futuro próximo vir a mostrar-se valiosa na compreensão da história natural dos portadores do AgHBs pois os estudos existentes apresentam resultados contraditórios e são de reduzido tempo de *follow-up*.^{7, 10, 13, 15} Para avaliação sumária desta e questões seguintes ver Quadro 2.

Questão 2

Existe ou está indicada terapêutica para as lesões do tipo hepatite crônica, encontradas eventualmente em portadores assintomáticos do AgHBs?

No que concerne à terapêutica das lesões graves, encontradas em portadores assintomáticos, é hoje reconhecido que estes não devem ser submetidos a tratamento imunossupressor (Prednisona ou Prednisona e Azatioprina), dado que sob o ponto de vista clínico não apresentam qualquer sintomatologia e aquela terapêutica em estudos controlados, veio a demonstrar-se ser ineficaz,^{16, 17} sob o ponto de vista de impedir a história natural da hepatite crônica, além de que o estudo de Hoofnagle e col.,¹⁸ veio revelar que muitos doentes com HCA AgHBs positiva eventualmente têm remissão clínica e bioquímica, acompanhada ou precedida pelo desaparecimento da DNA Polimerase e do antígeno e por outro lado o estudo de Sagnelli e col.¹⁹ demonstrou um aumento dos títulos do AgHBs e antígeno do core (AgHBe) em doentes com HCA submetidos a terapêutica imunossupressora.

Mesmo a terapêutica antiviral com interferão e adenina arabinósido, que abre excelentes perspectivas para o futuro, não nos parece actualmente indicada neste caso particular de portadores crônicos do AgHBs, com HCA, dado os po-

tenciais riscos tóxicos que acarreta aquela terapêutica e ter-se verificado que só transitoriamente inibem a replicação viral, não sendo possível com aquele tratamento a erradicação da infecção pelo vírus da hepatite B.²⁰

Questão 3

Qual a utilidade clínica dos outros marcadores do vírus da hepatite B?

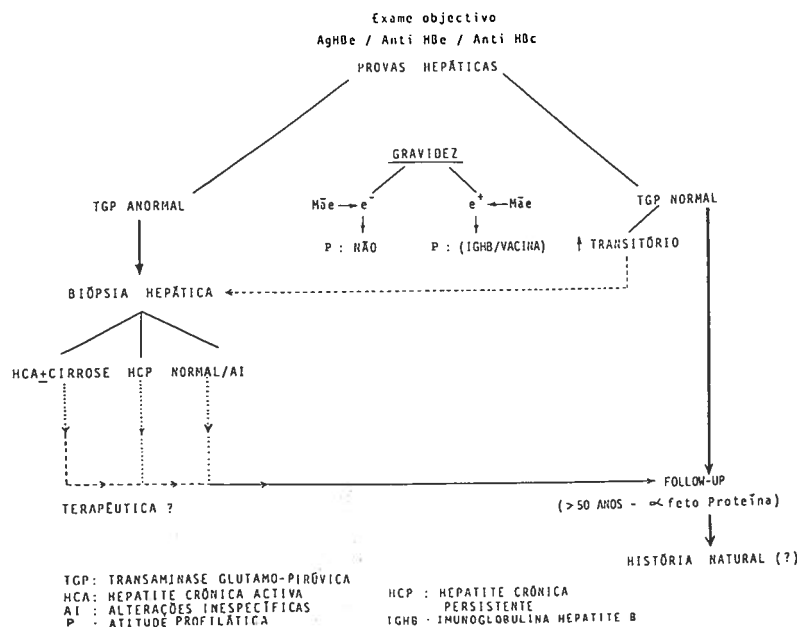
A descoberta de novos marcadores do vírus da hepatite B, particularmente o antígeno/anticorpo e (AgHBe/Anti-HBe), veio dar nova dimensão, na avaliação de um portador crônico do AgHBs.

Em 1972 Magnus,²¹ identificou o sistema AgHBe/Anti-HBe no soro de doentes com hepatite aguda viral, que difere imunologicamente do antígeno de superfície. Estudos recentes sugerem que o AgHBe, seja um subcomponente ou um produto de degradação do antígeno do core²² e representa um índice de virêmia e de replicação viral. A sua presença, permite concluir da infecciosidade dos soros onde esse antígeno é detectado,²³ contrariamente à detecção do anti-HBe que está habitualmente associado à ausência de partículas de Dane circulantes.²⁴ Nos últimos anos, a pesquisa no soro do sistema AgHBe/anti-HBe, tem sido aplicada ao estudo dos portadores crônicos do AgHBs, no que concerne, à correlação com a presença de lesão hepática, sua infecciosidade, nomeadamente quanto aos contactos familiares e na transmissão vertical do vírus da hepatite B.

Os portadores do AgHBe circulante apresentam frequentemente lesões hepáticas do tipo hepatite crônica persistente e activa,^{25, 26} apesar de Sheikh e col.²⁷ terem descrito portadores com anti-HBe circulante, associado a lesões daquele tipo. Nos portadores sem lesões hepáticas, há uma prevalência significativa do anti-HBe.²⁶⁻²⁸

Outros estudos porém, põem em dúvida esta questão da especificidade da correlação do AgHBe e anti-HBe com a presença ou ausência de lesão hepática crônica.¹⁵

QUADRO 2 Portador crônico do AgHBs



Questão 4

Representam os portadores crónicos do AgHBs um risco para os seus contactos e há necessidade de restringir a sua actividade profissional ou modificar o seu tipo de vida?

Os contactos familiares dos portadores crónicos do AgHBs são um grupo de elevado risco de infecção secundária e dentro destes, os que contactam com portadores cujo soro se revela positivo para AgHBe sendo a infecção pelo vírus da hepatite B, mais habitual ou frequente, entre os esposos e parceiros sexuais e significativamente mais frequente na subpopulação daqueles que apresentam simultaneamente AgHBs e actividade da DNA polimerase.²⁹

Hess e col.³⁰ demonstraram contudo, a potencial infeciosidade dos soros com anti-HBe, possivelmente representando a ocorrência de infecção dos contactos numa fase precoce de portadores do AgHBs, quando eram possivelmente positivos para o AgHBe com seroconversão posterior.

Uma análise detalhada da correlação de infeciosidade com as lesões hepáticas, demonstrou que o risco de infecção é significativamente superior nos contactos de portadores com lesões de HCP e HCA, quando comparados aos portadores saudáveis.³¹ Contudo Perrilo e col.²⁹ verificaram a superioridade dos marcadores virais AgHBe e DNA polimerase, sobre as provas hepáticas na avaliação do risco dos contactos. Um aspecto interessante e ainda por elucidar é o modo de transmissão do vírus da hepatite B, entre os contactos familiares e outros, apesar do AgHBs ter sido já detectado na saliva, urina, semen,^{32, 33} secreções vaginais³⁴ e lágrimas.³⁵

Cada um destes veículos é um risco potencial de transmissão do vírus, restando contudo a comprovação da sua responsabilidade. A via sexual parece ser a principal via de contágio, não se excluindo todavia outras vias quanto à transmissão, dado o aumento de incidência familiar fora dos parceiros sexuais.²⁹ A alta incidência de transmissão do vírus da hepatite B na homossexualidade,^{36, 37} é um argumento forte quanto à via sexual, ser a segunda via de contágio logo a seguir à clássica via transfusional.

No que concerne ao tipo de vida e comportamento social, a recomendação mais óbvia, é de que não faça mais doações de sangue e a sua consciencialização do risco que acarreta para outros indivíduos o contacto com o seu sangue, donde os conselhos inerentes a este facto no que se refere à medicação por via parentérica, eventual cirurgia, extracções sanguíneas e tratamento dentário, para que se tomem as medidas profiláticas necessárias, que impeçam a contaminação dos seus semelhantes.

Quaisquer outras recomendações são controversas. Nos portadores crónicos do AgHBs, casados, a atitude deverá ser muito moderada, dado constituir pelas implicações sócio-psicológicas que acarreta um problema delicado.

Apesar da identificação do AgHBs nas secreções vaginais³⁴ e no semen,³³ apesar da maior incidência do AgHBs entre os parceiros sexuais de portadores crónicos e da ausência de transmissão noutros²⁹ e porque as condições de infeciosidade de portadores assintomáticos ainda é mal conhecida, pensamos que presentemente o mais humano parece ser, o de evitar qualquer tipo de restrições e sempre que possível a determinação no cónjuge do AgHBs e do anti-HBs. A descoberta da vacina para o vírus da hepatite B, poderá em parte vir a modificar este problema e a ela me referirei mais adiante.

Quanto à actividade profissional é óbvio, que o problema se põe a um nível diferente, caso o portador esteja ou não ligado às instituições de saúde.

A frequência do AgHBs entre os trabalhadores de saúde não foi ainda estabelecida de um modo conclusivo, havendo contudo um certo número de profissionais de saúde que tem um risco aumentado de virem a desenvolver hepatite aguda viral B, ou estado de portador crónico, em particular os que trabalham em centros de hemodiálise,³⁸ unidades oncológicas³⁹ e médicos estomatologistas.⁴⁰

Devem os trabalhadores de saúde identificados como portadores crónicos do AgHBs, modificar a sua actividade profissional e representam de facto um risco para os seus contactos? Estas questões são largamente desconhecidas e não há bases científicas para determinar da necessidade de restringir a actividade profissional de um portador do AgHBs. As implicações psicológicas, sociais e económicas das restrições ocupacionais são tão grandes, que aquelas só deverão ser equacionadas em dados perfeitamente controlados, como o caso de estomatologistas com lesões de dermatite,⁴¹ que foram responsabilizados pela transmissão do vírus da hepatite B aos seus doentes.

A situação é algo diferente nos trabalhadores de centros de hemodiálise, oncologia, banco de sangue e nos contactos com crianças prematuras, onde as suas actividades profissionais devem ser sujeitas às medidas rigorosas de higiene, de molde, a estabelecer barreiras de propagação aos doentes do vírus da hepatite B, não havendo argumentos suficientes para que naqueles campos específicos da medicina, os trabalhadores de saúde devam pura e simplesmente ser obrigados a deixar de exercer a sua actividade e substituídos nas suas funções.

Deve dar-se ao portador o benefício da dúvida, pois a contagiosidade é difícil de avaliar e o risco de infecção, por portadores trabalhando em serviços de saúde é muito limitado,⁴² parecendo-me prudente nesta altura colocar ênfase, no senso comum e uso de medidas higiénicas quando apropriadas, por ex. luvas de borracha e evitar políticas que impeçam pessoal altamente especializado de prosseguir as suas tarefas, em posições onde são necessários e cujo treino em alguns casos é altamente dispendioso.

Noutras actividades profissionais, como cozinheiros, professores, educadores de infância, cabeleiros etc., não existem bases seguras para aconselhar a alterar a sua actividade profissional, só pelo simples facto de serem portadores crónicos do AgHBs.⁴³

Questão 5

Poderemos nós, interferir ou modificar a história natural do portador crónico do AgHBs?

A história natural do portador do AgHBs pode ser modificada, actuando essencialmente a três níveis: Na eliminação do vírus da hepatite B por meios terapêuticos, na eliminação de potenciais focos de infecção, no qual toma especial realce a transmissão vertical do vírus e na profilaxia passiva de acidentes, como a picada acidental com agulha, o salpicar dos olhos e boca com sangue, transfusão inadvertida de sangue AgHBs positivo e contactos sexuais de doentes com hepatite aguda AgHBs positiva. Mais recentemente a descoberta da vacina para a hepatite B⁴⁴ veio abrir novas perspectivas, pois a imunização activa em larga escala acarretará a longo prazo, a eliminação do estado de portador crónico do AgHBs.

Muitos trabalhos de investigação têm ou estão sendo dirigidos no sentido da eliminação do estado de portador do vírus da hepatite B em doentes com hepatite crónica, quer

através da utilização de agentes antivirais, Interferão⁴⁵ ou Adenina Arabinósido⁴⁶ ou a sua associação,²⁰ quer através da manipulação da resposta imunológica inespecífica com o Levamisole⁴⁷ e o Clonidanol,⁴⁸ ou específica com o factor de transferência,^{49, 50} quer com a utilização de substâncias inibidoras da DNA polimerase como a Cloroquina.^{51, 52}

Destes numerosos trabalhos, ressaltam alguns aspectos interessantes: a sua controvérsia quanto aos resultados, passando pela acção tóxica de algumas drogas, até a um aspecto comum a todas elas que é a sua incapacidade de eliminação do vírus da hepatite B, pelo que na actualidade se pode afirmar que não há cura ou tratamento específico do estado de portador crónico do AgHBs e os nossos esforços deverão orientar noutro sentido.

Um desses esforços prende-se com a transmissão vertical do vírus, isto é, a transmissão que se processa de mãe para filho e na qual a nossa interferência directa, poderá diminuir significativamente os portadores crónicos do AgHBs.

A transmissão vertical do vírus de mães portadoras crónicas do AgHBs aos seus descendentes e que se processa no período peri ou pós natal,⁵³ parece ser uma via importante para estabelecer o estado de portador crónico mantendo o reservatório do vírus na comunidade.

A infecção transplacentária durante o trabalho de parto, é um conceito atractivo, mas existem discordâncias⁵⁴ pois a remoção do trauma do parto não parece proteger a criança da infecção: recém-nascidos por cesariana, têm a mesma incidência de transmissão do vírus do que aqueles nascidos por via vaginal.⁵

Outros factores afectam o risco de transmissão como a origem racial da mãe e se esta é antigénio e positivo. Estes factores emergem claramente do estudo de Boxall,⁵⁵ em que 64 % de crianças chinesas e 31 % de raça negra se tornaram portadoras e que nenhum de 39 europeus, adquiriu o vírus da hepatite B. Por outro lado Okada⁵⁶ observou que 96 a 100 % de crianças nascidas de mães portadoras com AgHBe positivo, foram infectadas com o vírus da hepatite B e que destas, 85 a 100 % se tornaram portadoras crónicas do AgHBs. Contudo só 0 a 21 % das crianças nascidas de mães anti-HBe positivo, se infectaram com o vírus e na sua maior parte, a positividade para o AgHBs foi transitória e nenhuma delas se tornou portadora crónica.

A importância do AgHBe situa-se na sua estreita relação com a replicação viral activa e com a presença de grande número de partículas completas do vírus circulante.⁵⁷

A profilaxia da transmissão vertical é extraordinariamente importante em áreas de alta prevalência do AgHBs, como na Ásia e em África,⁵ mas apesar de na Europa e na América essa incidência ser relativamente baixa⁵⁸ justifica-se que estejamos alertados nesse sentido e se tomem as medidas adequadas, particularmente se uma portadora grávida é AgHBe positiva.

Os ensaios efectuados com a vacina da hepatite B vieram a revelar-se extremamente eficazes no controle ou infecção pelo vírus B.

Maupas,⁵⁹ testou a vacina pela primeira vez em crianças do Senegal, área de alta prevalência de portadores do AgHBs e de hepatoma. Três doses da vacina foram dadas com um mês de intervalo, em crianças com idade inferior a dois anos.

Observou uma boa resposta anti-HBs após vacina, (94,5 %) e a incidência de portadores do vírus foi reduzida de 85 % nas crianças susceptíveis à infecção pelo vírus da hepatite B. Enquanto são testados os resultados da vacina, parece ser mais lógico, na actualidade e particularmente em Portugal, pelos aspectos económicos relacionados com o seu custo, a imunização passiva com a imunoglobulina da

hepatite B (IGHB) de crianças nascidas de grávidas portadoras crónicas do AgHBs.

Os primeiros resultados obtidos na Tailândia,⁶⁰ no que se refere à profilaxia da transmissão vertical com a imunoglobulina, não se revelaram eficazes na prevenção da hepatite B, apesar do estado de portador crónico do AgHBs, diminuir significativamente no grupo tratado. Posteriormente os resultados de Reesink,⁶¹ foram mais encorajadores, pois nenhuma criança nascida de grávida AgHBe positiva tratada com imunoglobulina, se veio a revelar portadora por vírus durante um período de follow-up de nove a trinta e seis meses. Neste ensaio a imunoglobulina foi administrada por via intramuscular (0.5 cc/kg) imediatamente após o parto e sempre nas primeiras 48 horas e posteriormente mensalmente durante seis meses.

Um dos últimos ensaios efectuados por Stevens,⁶² que incluiu mais de duzentas crianças, comparando a administração de imunoglobulina antes e após 48 horas do nascimento, as doses de 0,5 ml e 1 ml/kg peso e administração únicas ou repetidas aos três e seis meses, permitiu concluir que: a infecção pelo vírus da hepatite B se processa em 100 % dos casos e que a administração antes das 48 horas (90 % na primeira hora de vida) de 0,5 ml/kg peso de imunoglobulina repetida aos três e seis meses, tem uma eficácia de 73,5 % na redução do estado de portador com ausência aos quinze meses de crianças portadoras do AgHBs, comparativamente com os 45 % na redução do estado de portador com a injeção única de 1 ml também efectuada 48 horas antes do parto.

O grupo placebo desenvolveu estado de portador em 91 % e a administração de imunoglobulina após as 48 horas revelou-se ineficaz na profilaxia do estado de portador. Deste trabalho ressaltam também duas questões:

Primeiro, de que parece pouco provável que doses mais elevadas de imunoglobulina reduzam a percentagem de portadores crónicos e em segundo lugar, que nas zonas de alta endemia do vírus da hepatite B, as crianças façam imediatamente após o nascimento imunoglobulina e posteriormente a vacina.

Num futuro mais ou menos próximo, muitos dos problemas atrás equacionados serão solucionados, pela imunização activa em larga escala, com a vacina da hepatite B. Esta vacina irá prevenir o aparecimento de novos portadores do AgHBs, mas não diminuirá o número dos já existentes. Contudo, tornar-se-á aquele um problema transitório cuja solução imediata é difícil, mas cuja solução a longo prazo não parece oferecer dificuldades práticas.

Questão 6

Existe associação etiológica do vírus da hepatite B com o carcinoma hepatocelular e constituem os portadores do AgHBs, uma população em risco?

Embora o hepatoma seja relativamente raro na Europa Ocidental e Estados Unidos, é um dos tumores mais frequentes do mundo e particularmente em África e na Ásia.⁶³ Variadíssimos factores etiológicos, foram implicados, mas muitos deles (p. ex. estrogéneos, alcoolismo, parasitoses hepáticas, etc.) não mostram a mesma distribuição geográfica que o hepatoma e só podem explicar uma pequena percentagem de casos.

A aflatoxina e o vírus da hepatite B são uma associação frequente com o hepatoma, sendo possível que sejam os principais agentes etiológicos do carcinoma hepatocelular.⁶⁴

Os primeiros estudos efectuados não demonstraram uma correlação entre o vírus da hepatite B e o hepatoma.^{65, 66}

mas todavia, o desenvolvimento de técnicas mais sensíveis para a detecção do AgHBs, revelaram que o antígeno aparece de uma forma mais frequente no soro de doentes com carcinoma hepatocelular do que na população geral,^{67, 68} ou nos controlos do mesmo sexo ou idade, com ou sem outras neoplasias.⁶⁷

Por outro lado, os estudos efectuados em várias partes do mundo, revelaram que o vírus da hepatite B está intimamente associado com a predisposição para a malignidade hepática, em particular o grupo dos portadores crónicos do AgHBs.⁶⁹ Este aspecto foi corroborado mais recentemente por Beasley⁷⁰ que, num estudo prospectivo na Tailândia, incidindo sobre 22 707 indivíduos, verificou que a incidência de hepatoma é significativamente superior entre os portadores crónicos do AgHBs e de que nestes, o hepatoma contribuiu para a morte em 43 %, contrastando com apenas 1,5 % entre os não portadores. Esta associação é a evidência mais forte até hoje estabelecida, entre um vírus e uma neoplasia humana. Os dados de Beasley sugerem ainda que, embora o hepatoma ocorra habitualmente em fígados cirróticos, é o vírus que é a etiologia primária do carcinoma hepatocelular.

Estudos recentes vêm apoiar o papel oncogénico directo do vírus da hepatite B. Alexander,⁷¹ obteve em cultura celular uma linha de hepatoma humano, capaz de sintetizar partículas de AgHBs, mas não partículas do core. Uma das especulações para este achado, é de que só parte do genoma do vírus da hepatite B se integra no genoma das células do hepatoma. Esta hipótese é brilhantemente demonstrada por Shafritz e Kew,⁷² que apresentam evidência definitiva para a integração do genoma do vírus da hepatite B, no DNA, de oito hepatomas ocorrendo em portadores crónicos do AgHBs.

Embora muitas questões permaneçam sem resposta, o actual estado dos nossos conhecimentos da relação do vírus com o hepatoma fornece-nos já implicações práticas. A mais imediata, é de que, os portadores crónicos têm um risco aumentado de neoplasia hepática especialmente após os cinquenta anos, nos Estados Unidos e Europa Ocidental e depois dos trinta e cinco anos em África. Portanto, justifica-se seguir os portadores crónicos do vírus da hepatite B a partir daquele grupo etário, com determinações seriadas da α -fetoproteína, na tentativa do diagnóstico precoce do hepatoma.

AGRADECIMENTO

O autor agradece todo o apoio e colaboração do Prof. Miguel Carneiro de Moura na revisão deste trabalho.

A contribuição original deste trabalho foi possível graças ao apoio do INIC, através da Linha de Acção N.º 1 do Centro de Gastroenterologia da Universidade de Lisboa.

BIBLIOGRAFIA

- DUDLEY, F. J.; FOX, R. A. and SHERLOCK, S.: Cellular immunity and hepatitis — associated Austrália antigen liver disease. *Lancet* 1972; I: 723-726.
- SUTNICK, A. I.; RAUNIO, V. K.; LONDON, X. T. H.; WILLMAN, I.; BLUMBERG, B. S.: New immunologic relationships of Austrália antigen. *Vox Sang* 1970; 19: 296-303.
- BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.; LECHAT, M. & GUINTO, R. A.: Association between lepromatous leprosy and Austrália antigen. *Lancet* 1967; II: 173-174.
- BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J.; HUNGERFOND, D. A. et al: A serum antigen (Austrália antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. Int. Med.* 1967; I: 237-238.
- EDITORIAL: Hepatitis B in mothers and babies. *Lancet* 1980; I: 237-238.
- LECOUR, H.; RIBEIRO, A. T.; AMARAL, I.; RODRIGUES, A.: Epidemiology of hepatitis A and B in Portugal (Abstr.) *Liver* 1982; 2: 317.
- FEIMMAN, S. V.; COOTER, N.; SINCLAIR, J. C.; WROBEL, D. A. and BERRIS, B.: Clinical and epidemiological significance of the HBsAg (Austrália antigen): carrier state. *Gastroenterology* 1975; 68: 113-120.
- KORETZ, L. R.; LEWIN, J. K.; REBHUN, J. D.; M. S. P. H. and GITNICK, L. G.: Hepatitis B surface antigen carriers — to biopsy or not to biopsy. *Gastroenterology* 1978; 75: 860-863.
- NOVICK, M. D.; GELB, M. A.; STENGER, J. R.; YANCOVITZ, R. S.; ADELSBERG, B.; CHATEAU, F. and KREEK, J. M.: Hepatitis B serologic studies in narcotic users with chronic liver disease. *Am. J. Gastroenterology* 1981; 75: 111-115.
- VIOLA, A. L.; COLEMAN, C. J.; FLUKER, L. J.; BARRISON, G. I.; PARADINAS, J. F.; EVANS, A. B.; MURRAY-LYON, M. I.: Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers. *Lancet* 1981; II: 1156-1159.
- SOARES, J. O.; RAMALHO, F.; BAPTISTA, A.; MOURA, M. C.: Aspectos histológicos do fígado nos portadores assintomáticos do antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs). *Acta Médica Portuguesa* 1981; 3: 23-35.
- PERRAULT, J.; Mc GILL, B. D.; OTT, J. B. and TAYLOR, F. W.: Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74: 103-106.
- TAPP, E.; JONES, D. M.; HOLLANDER, D.; DYMOCK, I. W.: Serial liver biopsies in blood donors with persistent HBs antigenemia. *J. Clin. Pathol.* 1976; 29: 884-886.
- PICCINO, F.; MANZILLO, G.; SAGNELLI, E.; BALESTRIERI, G. G.; MAIO, G.; PASQUALE G, FELACO, M. F.: The significance of the HBsAg persistent healthy carrier «status»: a long term follow-up study of 34 cases. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 1978; 25: 171-178.
- DE FRANCHIS, R.; D'ARMINIO, A.; VECCHI, M.; RONCHI, G.; DEL NINO, E.; PARRAVICINI, A.; FERRONI, P.; ZANETTI, R. A.: Chronic asymptomatic HBsAg carriers: Histologic abnormalities and diagnostic and prognostic value of serologic markers of the HBV. *Gastroenterology* 1980; 79: 521-527.
- MURRAY-LYON, M. I.; STERN, B. R.; WILLIAMS, R.: Controlled trial of prednisone and azathioprine in chronic active hepatitis. *Lancet* 1973; I: 735-737.
- SOLOWAY, D. R.; SUMMERSKILL, J. H. W.; BAGGENSTOSS, H. A.; GEAL, G. M.; GITNICK, L. G.; ELVEVACK, R. L.; SCHOENFIELD, J. L.: Clinical, biochemical and histologic remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820-833.
- HOOFNAGLE, H. J.; DUSHEIKO, M. G.; SEEF, B. L.; JONES, A.; WAGGONER, G. J.; BALES, B. Z.: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann. Int. Med.* 1981; 94: 744-748.
- SAGNELLI, E.; MAIO, G.; FELACO, F.; IZZO, M. C.; MANZILLO, G.; PASQUALE, G.; FILIPPINI, P.; PICCININO, F.: Serum levels of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment of HBsAg - Positive chronic active hepatitis. *Lancet* 1980; II: 395-397.

20. SCULLARD, H. G.; ANDRES, L. L.; GREENBERG, B. H.; SMITH, L. J.; SAWHNEY, K. V.; NEAL, A. E.; MAHAL, S. A.; POPPER, H.; MERIGAN, C. T.; ROBINSON, S. W.; GREGORY, B. P.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection: Improvement in liver disease with interferon and adenine arabinoside. *Hepatology* 1981; 1: 228-232.
21. MAGNIUS, L. O.; EPSMARK, J. A.: New specificities in Australia antigen positive sera distinct from Le Bouvier determinants. *J. Immunol.* 1972; 109: 1017-1021.
22. TAKAHASHIKI; AKAHANE, Y.; GOTANDA, T.: Demonstrate of hepatitis B e antigen in the core of Dane particles. *J. Immunology* 1979; 122: 275-279.
23. ALTER, H. J.; SEEF, L. B.; KAPLAN, P. M. et al.: Antigen, DNA polymerase and hepatitis B transmission after needlestick exposure. *N. Eng. J. Med.* 1976; 295: 909-913.
24. OKADA, K.; KAMIYAMA, I.; INOMATA, M. et al.: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carriers mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N. Eng. J. Med.* 1976; 294: 746-749.
25. HESS, G.; NIELSEN, O. J.; ARNOLD, W. and MEYER-ZUM BÜSCHENFELDE, H. K.: e-System and intra-hepatocellular HBeAg and HBsAg positive patients with liver diseases and healthy carriers. *Scand. J. Gastroent.* 1977; 12: 325-330.
26. VELOSA, J.; RAMALHO, F.; CARNEIRO DE MOURA, M.: O sistema e/Anti-e em Portadores Crônicos do Antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs). Trabalho em publicação, 1983.
27. EL SHEIHK, N.; WOOLF, J. L.; GALBRAITH, R. M. et al.: e antigen-antibody system as indicator of liver damage in patients with hepatitis B antigen. *Br. Med. J.* 1975; 4: 252-253.
28. NIELSEN, J. O.; DIETRICHSON, O.; JUTH, E.: Incidence and meaning of the e determinant among hepatitis B antigen positive patients with acute and chronic liver diseases. *Lancet* 1974; II: 913-915.
29. PERRILLO, P. B.; GELB, L.; CAMPBELL, C. et al.: Hepatitis B e antigen, DNA polymerase activity and infection of Household contacts with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1979; 76: 1319-1325.
30. HESS, G.; BORN, M.; DORMEYER, H.; ZÖLLER, B.; ARNOLD, W.; KNOLLE, J.: Hepatitis B virus markers among family contacts of asymptomatic carriers. *Scand. J. Gastroent.* 1979; 14: 373-378.
31. SINGLETON, J. W.; KOHLER, P. F.; MERRIL, D. A.: Infectivity risk of Household contact with chronic carriers of hepatitis B antigen (HBsAg). *Gastroenterology* 1973; 64: 172-173.
32. VIMMAREGOS, M. V.; VISONA, A. K.; GUTIERREG, D. A.; RODRIGUEZ, A. A.: Saliva, urine and feces as transmitters of type B hepatitis. *N. Eng. J. Med.* 1974; 291: 1375-1378.
33. CAMERON, H. C.; DANE, S. D.: Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1974; I: 71-73.
34. DARANI, M.; GERBER, M.: Hepatitis B antigen in vaginal secretions. *Lancet* 1974; II: 1008. Letter.
35. VITTAL, S. B.; DOURDOUREKAS, D.; STEIGMANN, F.: Hepatitis B antigen in saliva, urine and tears. *Am. J. Gastroenterol.* 1974; 61: 133-135.
36. DIETZMAN, E. D.; HARNISCH, P. J.; RAY, G. C.; ALEXANDER, R. E.; HOLMES, K. K.: Hepatitis B surface antigen and antibody-prevalence in homosexual and heterosexual men. *Jama* 1977; 238: 2625-2626.
37. SMUZNESS, W.; MUCH, M. I.; PRINCE, A. M. et al.: On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann. Int. Med.* 1975; 83: 489-495.
38. SMUZNESS, W.; PRINCE, A. M.; GRADY, G. F. et al.: Hepatitis B infection: a point prevalence study in 15 U.S. hemodialysis centers. *Jama* 1974; 227: 901-906.
39. WANDS, R. J.; WALKER, A. J.; DAVIS, T. T. et al.: Hepatitis B in an oncology unit. *N. Eng. J. Med.* 1974; 291: 1371-1375.
40. SMITH, J. L.; MAYNARD, J. E.; BERQUIST, K. R. et al.: Comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists. *J. Infect. Dis.* 1976; 133: 705-706.
41. AHTONE, J.: Transmission of HBV from infected health care personnel to patients — a review of seven recent investigations. Presented in the 1981 International Symposium on Viral Hepatitis, New York 1981.
42. ALTAR, J. H.; CHALMERS, C. T.: The HBsAg positive health worker revisited. *Hepatology* 1981; 1: 467-470.
43. International Forum: How should a carrier of hepatitis B surface antigen (HBsAg) be cared for with regard to clinical investigation, general counseling and occupational restrictions? *Vox Sang.* 1978; 34: 310-319.
44. SZMUNESS, W.; STEVENS, C. E.; HARLEY, E. J. et al.: Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled trial in a high risk population on the United States. *N. Eng. J. Med.* 1980; 303: 833-841.
45. GREENBERG, B. I. I.; POLLARD, B. R.; LUTWICK, I. L. et al.: Human leukocyte interferon and hepatitis B virus infection. *N. Eng. J. Med.* 1976; 295: 517-522.
46. BASSENDINE, F. M.; CHADWICK, R. G.; SALMERON, J. et al.: Adenine arabinoside therapy in HBsAg positive chronic liver disease: A controlled study. *Gastroenterology* 1981; 80: 1016-1022.
47. CHADWICK, G. R.; JOINS; COHEN, J. B. et al.: Levamisole therapy for HBsAg positive chronic liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1980; 15: 973-978.
48. KAFKIAS, B.; PAPACHRISTON, A.; MOULA, H. M. et al.: The treatment of hepatitis B and other liver diseases with (+) — cyanidanol — 3 in diseases of the liver. London. The Royal Society of Medicine 1981; 93-95.
49. TONG, J. M.; NYSTROM, S. J.; RODEKER, G. A.; MARS-HALL, J. G.: Failure of transfer factor therapy in chronic active hepatitis B. *N. Eng. J. Med.* 1976; 295: 209-211.
50. JOIN, S.; THOMAS, C. H.; SHERLOCK, S.: Transfer factor in the attempted treatment of patients with HBsAg positive chronic liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1977; 30: 10-15.
51. HIRSCHMAN, S. Z.; GARFUNKEL, E.: Inhibition of hepatitis B DNA polymerase by intercalating agents. *Nature* 1978; 271: 681-683.
52. VILLAREJOS, M. V.; RODRIGUEZ, A. A.; GUTIERREZ, D. A.: Chloroquine and HBsAg carrier state. *Lancet* 1975; I: 745-746.
53. STEVEN, E. C.; BEASLEY, P. R.; TSUI, J.; CHANLEE: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N. Eng. J. Med.* 1975; 292: 771-774.
54. KOHLER, L. F.; DUBOIS, R. S.; MERRIL, D. A.; BOWES, W. A.: Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *N. Eng. J. Med.* 1974; 291: 1378-1380.
55. DESSU, A.; BOXALL, E. H.; TARLOW, M. J.; FLEWETT, T. H.: Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups. *Br. Med. J.* 1978; I: 949-952.
56. OKADA, K.; KAMIYAMA, I.; INOMATA, M. et al.: e antigen in mother's serum as an indicator of vertical transmission of HBV. *N. Eng. J. Med.* 1976; 294: 746-749.
57. ALBERTI, A.; DIANA, S.; SCULLARD, G. H.; ADDLESTON ALWF; WILLIAMS, R.: Full and empty Dane particles in chronic hepatitis B virus infection: relation to hepatitis B e antigen and presence of liver damage. *Gastroenterology* 1978; 75: 869-874.

58. OMATA, M.; ASHCAVAI, M.; PETERS, L. R.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus markers in Europa and U.S.A. *Lancet* 1979; I: 433-434.
59. MAUPAS, P.; CHIRN, P. J.; BARCEI, F. et al.: Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet* 1981; I: 289-292.
60. BEASLEY, R. P.; STEVENS, L. E.: Vertical transmission of HBV: interruption with globulin. In vyas GN, Cohen SN, Shund R, (Eds.): *Viral hepatitis* Franklin Institute Press 1978; pp. 333-345.
61. REESINK, H. W.; REERINK-BRONGERS, E. E.; LAFEBER-SHUNT, J. B. et al.: Prevention of chronic HBsAg carrier state in infants of HBsAg-positive mothers by hepatitis B immunoglobuline. *Lancet* 1979; II: 436-437.
62. STEVENS, R.; BEASLEY, R. P.; SZWNNESS, W. et al.: Efficacy of hepatitis B immune globuline in prevention of perinatally transmitted hepatitis B: presented in the 1981 International Symposium on Viral Hepatitis. NY Aprin 1981.
63. PRINCE, M. A.: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma: molecular biology provides further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 1981; 1: 73-75.
64. LUTWICK, I. L.: Relation between aflatoxin, hepatitis B virus, and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1979; I: 755-757.
65. SMITH, J. B.; BLUMBERG, B. S.: Viral hepatitis, post necrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1969; II: 953-955.
66. SIMONS, M. J.; YUM; CHOW, B. K. et al.: Australia antigen in Singapore chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1971; I: 1149-1151.
67. PRINCE, A. M.; SZMUNESS, W.; MICHON, J. et al.: A case control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *Int. J. Cancer* 1975; 16: 376-383.
68. SIMONS, M. J.; YAP, E.H.; YUM; SHANMUGARATMAM, K.: Australia antigen in chinese patients with hepatocellular carcinoma and comparison groups: Influence of technique sensitivity on differential frequencies. *Int. J. Cancer* 1972; 10: 320-325.
69. BLUMBERG, S. B.; LONDON, T. W.: Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 1981; 304: 782-784.
70. BEASLEY, P. R.; HWANG, Y. L.; LIN, C. C.; CHIEN, S. C.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; II: 1129-1133.
71. MACNAB, G. M.; ALEXANDER, J. J.; LECATSAS, G. et al.: Hepatitis B surface antigen produced by a human hepatoma cell line. *Br. J. Cancer* 1976; 34: 509-515.
72. SHAFRITZ, A. D.; KEW, C. M.: Identification of integrated hepatitis b virus DNA sequences in human hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1981; 1: 1-8.
73. NIELSEN, J. O.; DIETRICHSON, O.; ELLING, P. et al.: Incidence and meaning of Persistence of Australia Antigen in patients with acute viral Hepatitis: development of chronic hepatitis. *N. Eng. J. Med.* 1981; 285: 1157-1160.
74. SINGLETON, J. W.; FITCH, R. A.; MERRIL, D. A. et al.: Liver Disease in Australia — antigen — positive blood donors. *Lancet* 1971; 2: 785-787.
75. REINIC KE, V.; DYBKJAER, E.; POULSEN, H. et al.: A study of Australia antigen positive blood donors and their recipients with special reference to liver histology. *N. Eng. J. Med.* 1972; 286: 870.
76. IWARSON, S.; LINDHOLM, A.; LUNDIN, P. et al.: Hepatitis associated antigen and antibody in swedish blood donors. *Vox Sang.* 1972; 22: 501-509.
77. BOLIN, T. D.; DAVIS, A. E.; LIDDELOW, A. G.: Liver Disease and cell mediated immunity in hepatitis — associated antigen (HAA) carriers. *Gut* 1973; 14: 365-368.
78. ANDERSON, K. E.; SUN, S.; BERG, H. S. et al.: Liver function and histology in asymptomatic chinese military personnel with hepatitis B antigenemia. *Am. J. Dig. Dis.* 1974; 19: 693-703.
79. WOOLF, I. L.; BOYES, B. E.; JONES, D. M. et al.: Asymptomatic liver disease in hepatitis B antigen carriers. *J. Clin. Pathol.* 1974; 27: 348-352.
80. SCHAEFER, R. A.; FINLAYSON, N. D. C.; PRINCE, A. M.: Liver disease in asymptomatic hepatitis B antigen carriers (abstr.). *J. Clin. Invest.* 1974; 53: 71.
81. HOLTERMULLER, K. H.; BAUMEISTER, H. G.; SCHAEFER, A. et al.: Prospective study of hepatitis B antigen (HBsAg) positive carriers (abstr.). *Gastroenterology* 1975; 69: 830.
82. VILLENEUVE, J. P.; RICHER, G.; COTE, J. et al.: Chronic carriers of hepatitis B antigen (HBsAg). *Am. J. Dig. Dis.* 1976; 21: 18-25.
83. HAMILTON, P. A.; SAMPLINER, R. E.; BOITNOTT, J. K. et al.: Liver disease in relation to liver enzymes in chronic HBsAg carriers (abstr.). *Gastroenterology* 1976; 70: 983.
84. RAMALHO, F.; VELOSA, J.; CARNEIRO DE MOURA, M.: Portadores crônicos e assintomáticos do AgHBs. Um estudo de follow-up. Syllabus do I Curso Avançado de Hepatologia sobre «Hepatitis Viricas». Lisboa, 7-9 de Abril, 1983.

Pedido de separatas: F. Ramalho
 Serviço de Medicina II
 Hospital de Santa Maria
 Av. Prof. Egas Moniz
 1600 Lisboa. Portugal