

# A EXPRESSÃO GENOTÍPICA DO VÍRUS DA HEPATITE B Em Portugal e no Mundo

Ana MOTA, Jorge AREIAS, Margarida Fonseca CARDOSO

## RESUMO

**Introdução:** A infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB) é um problema de saúde pública a nível mundial. Em Portugal, os dados publicados e disponíveis indicam que cerca de 1% da população estará infectada. Determinados genótipos apenas são predominantes em certas partes do mundo, no entanto a migração de indivíduos não vacinados entre os vários locais do planeta poderá levar à disseminação dos diferentes genótipos. A heterogeneidade dos genótipos da hepatite B parece estar relacionada com diferenças na evolução clínica da infecção e na resposta ao tratamento antiviral.

**Objectivos:** Conhecer a distribuição dos oito genótipos do VHB a nível mundial, dando relevo à sua possível implicação na forma como se apresenta na população portuguesa. **Material e Métodos:** Utilização de revistas indexadas, assim como consulta de resumos de congressos das áreas da Virologia e da Hepatologia realizados em Portugal.

**Resultados:** Verifica-se, na Ásia o predomínio dos genótipos B e C; no Norte de África, o predomínio do genótipo D, na costa Ocidental o genótipo E; no Continente Americano os genótipos predominantes são A, D, F, G e H. Na América do Sul, na Venezuela e Argentina predomina o genótipo F, no Brasil predomina o A. Finalmente na Europa, particularmente no Norte de Portugal, predominam os genótipos A e D. Em Portugal foram também identificados indivíduos com genótipo C, E e F, em indivíduos Portugueses e em imigrantes.

**Discussão:** A mobilidade das populações introduz genótipos, cuja expressão em termos de patogenicidade se pode revelar de forma distinta face à população de origem. A distribuição genotípica encontrada parece estar associada não só ao facto de Portugal ser um país europeu, mas também ao facto de ter imigração oriunda de África, Brasil, do leste Europeu, e também de países asiáticos como a China. Considera-se pertinente avaliar esta realidade a nível nacional, nomeadamente na área de Lisboa, cuja taxa de imigração é consideravelmente diferente das outras regiões de Portugal, assim como dos territórios autónomos dos Açores e da Madeira. Desconhece-se, ainda, a relação dos genótipos do vírus da Hepatite B com a gravidade da infecção crónica causada pelos mesmos. No entanto, todas as investigações desenvolvidas até ao momento, evidenciam a sua grande importância, quer em termos clínicos, quer de saúde pública. É imprescindível promover, uma cada vez maior, investigação para se conhecer de que forma é que estes genótipos afectam a severidade da doença hepática, visando uma melhor resposta no tratamento da infecção pelo VHB.

A.M., J.A., M.F.C.: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto

A.M., J.A.: Serviços de Hematologia Clínica e de Gastroenterologia. Hospital de Santo António (CHP). Porto

M.F.C.: Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental. Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Porto

© 2010 CELOM

## SUMMARY

### HEPATITIS B GENOTYPE DISTRIBUTION

#### In Portugal and Worldwide

**Introduction:** Infection with Hepatitis B is a public health problem worldwide. In Portugal, around 1% of the population is chronically infected. Some genotypes are only predominant

in some geographical regions; however migration around the world can lead to the dissemination of the different genotypes. The heterogeneity of hepatitis B genotypes seems to be related to differences in clinical evolution of the infection and response to antiviral treatment.

**Aim:** The present study was designed to review the worldwide geographical distribution of Hepatitis B genotypes, and to analyze the possible relationships with the distribution of genotypes in Portugal.

**Methods:** Studies of interest were identified by search on indexed journals. Search of Portuguese information was extended to conference proceedings in the areas of Virology and Hepatology.

**Results:** In Asia genotypes B and C were prevalent; in the North of Africa the genotype D was prevalent, and in the East Coast genotype E was predominant. In the American continent the most predominant genotypes were A, D, F, G and H. In South America, Venezuela and Argentina showed a high prevalence of genotype F, in Brazil genotype A was prevalent. In Europe, including Portugal, genotypes A and D were predominant. In Portugal genotypes C, E and F were observed in Portuguese patients and in immigrant patients.

**Discussion:** The pattern of global migration affects the pattern of genotype distribution, introducing genotypes in regions where the clinical outcome can differ from the population of origin. The genotypic distribution found in Portugal seems to be associated not just with being a European country, but also with immigration from Africa, Brazil, Eastern Europe, and Asian countries like China. The study of the hepatitis B genotypic distribution should be extended to all regions in Portugal, namely Lisbon where the immigration levels are higher, as well as to the autonomous regions of Portugal, the Azores and Madeira islands. The relationship between hepatitis B genotypes and pathogenicity remains largely unknown, however evidence suggests the clinical and public health relevance of these genotypes. Further research is needed, not only to know how genotypes affect the severity of liver disease, but also to understand if and how the response to treatments is influenced by hepatitis B virus genotype.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB) é um dos maiores problemas de saúde a nível mundial. Existem cerca de 350 a 400 milhões de portadores desta doença em todo o mundo<sup>1</sup>. Em Portugal, não há, actualmente, informação concreta acerca da prevalência da infecção pela Hepatite B. Os dados publicados e disponíveis indicam um valor aproximadamente de 1%<sup>2,3</sup>. O inquérito serológico nacional, *Portugal Continental 2001-2002* publicado pelo Ministério da Saúde, aponta para uma prevalência de 0,36% de indivíduos com presença do antigénio de superfície do VHB (Ag HBs)<sup>4</sup>.

O VHB é um membro da família *Hepadnaviridae*, cuja principal característica é o seu hepatotropismo. O vírus contém um revestimento externo denominado antigénio de superfície (AgHBs) e um invólucro interno. Durante a infecção, a produção do AgHBs ocorre em grandes quantidades nos hepatócitos e é libertado sobre a forma de pequenas partículas e filamentos (partículas Dane). O in-

vólucro interno é constituído pela proteína do core (AgHBc), que contém ADN vírico. Para além do ADN vírico, no *core* do vírus encontra-se ainda a enzima responsável pela multiplicação do ADN vírico nas células já infectadas, que se designa como polimerase do ADN. O antigénio *e* (AgHBe) é outra das proteínas do invólucro interno do vírus, apesar de algumas estirpes, mutantes, conseguirem reproduzir-se sem dar origem ao AgHBe.

Numa primeira fase, o VHB, adere a um receptor de superfície do hepatócito, enquanto o invólucro interno é transportado pelo citoplasma celular até ao núcleo. Aí, o ADN vírico é convertido numa forma fundamental para a estratégia replicativa do VHB, o ADNccc (*covalently closed circular DNA*). Posteriormente, a síntese e agregação organizada ocorre no citoplasma originando novas estruturas víricas que são libertadas para a circulação, possibilitando a infecção de novos hepatócitos. O ADNccc vai persistir no núcleo das células infectadas e torna-se uma reserva permanente de infecção. Nas mutações da zona promotora do core *e*/ou pré-core, a produção do AgHBe pode ser

reduzida ou mesmo eliminada. Este tipo de hepatite crónica B, provocada pelos vírus mutantes do pré-core, tem grande expressão na Europa Mediterrânea, onde se inclui Portugal. É responsável por cerca de 80% dos casos de hepatite crónica, com uma taxa muito baixa de resolução espontânea da infecção.

O antigénio de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) apresenta uma grande heterogeneidade serológica. As diferenças antigénicas do próprio AgHBs estabeleceram quatro subtipos principais: *adw*, *ayw*, *adr*, e *ayr*<sup>5</sup>, o que permitiu, em definitivo avanços nos métodos de diagnóstico, através da, substituição da subtipagem pela genotipagem. O isolamento do VHB, permitiu classificá-lo em nove subtipos diferentes, de acordo com os determinantes antigénicos do AgHBs. Nas nove versões geneticamente distintas de VHB, designados de A a H, há já a hipótese da existência de um genótipo do tipo I<sup>5</sup>.

Nalguns estudos epidemiológicos constata-se que determinados genótipos apenas são predominantes em certas partes do mundo. Assim, os genótipos D e A prevalecem nos países do sul da Europa, os genótipos B e C na Ásia e os genótipos F e H na América do Sul<sup>6-8</sup>.

Estudos recentes vieram demonstrar que os vários genótipos do VHB podem influenciar na gravidade da doença hepática, tal como a cirrose e o carcinoma hepatocelular, dificultando a resposta nos respectivos tratamentos<sup>8</sup>. O genótipo B associa-se a taxas mais elevadas de seroconversão do AgHBe para o anti-HBe relativamente ao genótipo C. A mutação pré-core, associada ao anti-HBe positivo é significativa nos indivíduos que apresentam o genótipo B, a variante pré-core abunda em indivíduos com genótipo D, e é menos frequente nos indivíduos com o genótipo A. No entanto, a consistência da informação obtida não é expressiva, particularmente na população europeia. Quando comparada com outras zonas geográficas, a Europa apresenta uma baixa prevalência de infecção pelo VHB. Por contraste na Ásia, com taxas de prevalência da infecção muito elevadas tem sido possível estudar em grande escala, o comportamento da carga viral, das enzimas hepáticas, dos genótipos e a maior ou menor severidade da doença hepática associada<sup>9</sup>.

É num contexto actual de grande mobilidade de indivíduos não vacinados<sup>10</sup>, entre os mais variados locais do planeta, que ocorre a infecção pelo VHB. Esta infecção poderá levar também à disseminação dos diferentes genótipos, por populações que até agora não estariam infectadas por determinados genótipos. A exposição de populações a genótipos para os quais estarão mais vulneráveis, pode promover a evolução para uma maior severidade da doença hepática já que os hospedeiros são diferen-

tes. Mas se a importância dos genótipos na progressão da doença e na resposta terapêutica não é ainda completamente conhecida, há zonas no globo, particularmente na Ásia, que indicam que as formas mais severas da doença hepática, assim como o desenvolvimento de cirrose estão mais associadas com o genótipo C (face ao B). Na Europa até ao momento existem poucos estudos que façam a comparação entre os genótipos e a eficácia terapêutica. Este facto será o fim último da genotipagem, quando permite em definitivo conhecer qual a terapêutica a utilizar no tratamento de determinado genótipo face a outro.

De momento, e segundo da tutela do Ministério da Administração Interna, 4% da população Portuguesa compõe-se de imigrantes oriundos de África, Brasil e do leste Europeu, no entanto a Norte de Portugal essa percentagem é menor. Neste sentido, o presente estudo pretende fazer uma revisão bibliográfica sobre a distribuição dos genótipos do vírus da Hepatite B a nível mundial, dando relevo à sua possível implicação na forma como se apresenta na população portuguesa.

## MATERIALE MÉTODOS

Efectuou-se o levantamento da produção científica existente, particularmente nos textos disponíveis *on-line*. Considerou-se os dados publicados desde 1984 a 2010 (até Março de 2010). A indexação das revistas e os índices de impacto associados, são garante da qualidade científica veiculada.

A pesquisa a nível mundial incluiu revistas indexadas internacionalmente disponíveis nas bases científicas da *Pubmed*, da *ISI Web of Knowledge* e da *Scopus*. Os critérios da selecção dos artigos estudados para esta publicação foram baseados na actualidade e na qualidade dos mesmos. As palavras-chave da pesquisa incluíram: *Hepatitis B* ou *HBV*, *genotypes* ou *genotypic*, *distribution*, e *Portugal*. Foram ainda consultadas revistas de língua portuguesa, de Portugal e do Brasil, como as revistas da *Scielo*. A *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*) é uma biblioteca virtual que abrange uma colecção seleccionada de periódicos científicos.

No que diz respeito a Portugal, e dada a escassez de artigos que abordam esta temática, a pesquisa incluiu também os livros de resumos de congressos nacionais na área da Infecciologia e da Virologia, nomeadamente os livros de resumos dos Congressos Nacionais de Virologia e Encontros Nacionais de Actualização em Infecciologia. Foram ainda consultados os dados estatísticos referentes à patologia em estudo, oriundos da tutela da Direcção Geral de Saúde e da Organização Mundial de Saúde.

## RESULTADOS

Na Ásia, em estudos recentemente publicados verificou-se a prevalência do genótipo C na Coreia<sup>7</sup>, na Tailândia<sup>11</sup> o genótipo B foi o predominante, no Japão<sup>12</sup> verificou-se uma predominância dos genótipos B e C, embora o genótipo D se apresentasse prevalente numa área do ocidente do Japão. Numa perspectiva de proximidade geográfica, na China<sup>8</sup>, o primeiro grande estudo realizado em 2005, permitiu concluir que os genótipos mais comuns eram do tipo B e C, o genótipo C predominava no norte do país, e o genótipo B nas províncias do sul. Em Taiwan<sup>7</sup>, o genótipo predominante é do tipo B. Na Índia<sup>13</sup> o genótipo predominante é do tipo D. Na Turquia<sup>14</sup> 85,9% dos indivíduos estudados apresentavam o genótipo D, o que eventualmente poderá estar associado à proximidade deste país com a Europa.

No continente africano, os genótipos predominantes são o A e o E. O genótipo E é mais comum na África Ocidental, e o A na África Central<sup>5</sup>. No norte de África existem países onde predomina o genótipo D<sup>15,16</sup>. Na Tunísia e no Egito<sup>16</sup>, os genótipos predominantes são do tipo D. No Benim, considera-se predominante o genótipo E, seguido pelo genótipo A. Nos Camarões, os genótipos predominantes são do tipo A e E. No Senegal<sup>17</sup>, o genótipo predominante na cidade de Dakar é do tipo E, seguido pelo genótipo A. Na Tanzânia<sup>18</sup> o genótipo A é predominante.

No Continente americano, os genótipos predominantes são: o A, o D, o F, o G e H.

Na América do Norte, incluindo os Estados Unidos<sup>19</sup>, um estudo de 2003, permitiu verificar que o genótipo do VHB que predomina é diferente nas várias regiões. As regiões Oriental e Central apresentam predominância dos genótipos A e C. No Sul, o genótipo predominante é o A. Na região Ocidental, os genótipos predominantes são o B e o C. A razão desta diferença, pode ser justificada pela variedade de etnias e dos locais de nascimento das mesmas. No Havai, predomina o genótipo C, seguido pelos genótipos A e B.

No México<sup>20</sup> parece predominar o genótipo H. Num estudo de 49 indivíduos, cerca de três quartos estavam infectados pelo genótipo H, seguidos pelo genótipo G, A e D.

Na América do Sul, na Venezuela o genótipo F é predominante. No Brasil, predomina o genótipo A, seguidos pelos genótipos D, C e F. Resultados obtidos em indivíduos oriundos da região oriental da Amazônia<sup>21</sup> confirmam o domínio do tipo A. Na Argentina, nomeadamente na região norte, predomina o genótipo F, seguido pelos genótipos A, D e C.

Os escassos dados sobre esta área do globo indicam que na Austrália<sup>22</sup> o genótipo C é predominante. Nos 103

indivíduos estudados em 2005, 41% possuíam o genótipo C, 29% o genótipo B, 22% o genótipo D e 8% o genótipo A. Neste estudo foi ainda possível verificar que os indivíduos com o genótipo A eram predominantemente de origem caucasiana. Os indivíduos com os genótipos B e C eram asiáticos e os indivíduos com genótipo D eram oriundos dos países do Mediterrâneo.

A situação europeia é a que suscita maior interesse, dado o enquadramento do nosso país neste Continente. De acordo com Verschuere et al, na Europa os genótipos predominantes são do tipo A e D<sup>23</sup>. Num estudo realizado no distrito de Paris<sup>24</sup>, verificou-se que 1/4 dos indivíduos apresentavam genótipo do tipo A, seguidos pelos tipo B, D e E. Na Bélgica verificou-se o domínio dos genótipos A e D. Na Irlanda predomina o genótipo A. Num estudo realizado na Escócia verificou-se que cerca de metade dos indivíduos apresentava o genótipo A, seguido pelo B, C e o D. Na Albânia (país com elevada prevalência de infecção pelo VHB) e segundo um estudo realizado por investigadores italianos e publicado em 2005<sup>25</sup>, verificou-se que nos indivíduos estudados predominava o genótipo D, o que está de acordo com a distribuição predominante na Europa, e permite confirmar que o nível de endemicidade da infecção não parece afectar a distribuição genotípica. Na Polónia, num estudo realizado em crianças com hepatite crónica pelo VHB, 86,5% estavam infectadas com o genótipo A, e as restantes com o tipo D. Na Islândia, num estudo de 1989, verificou-se que os genótipos mais frequentes eram do tipo A, C e D. Na República Checa, predomina o genótipo do tipo A, seguido pelo genótipo D. Em Espanha<sup>26</sup> encontrou-se uma alta prevalência dos genótipos tipo A e D. Em Portugal, conforme publicação do *Journal of Medical Virology* em 2009<sup>27</sup> sobre a distribuição e a origem dos genótipos num universo de 340 indivíduos, residentes na região Norte de Portugal, prevaleciam os genótipos D (62,6%) e A (32,1%) nos de naturalidade portuguesa, e numa proporção reduzida foram identificados indivíduos com genótipo E e F. Nos indivíduos de naturalidade estrangeira prevalecia o genótipo E, correspondendo a indivíduos oriundos das antigas colónias portuguesas em África, seguido do genótipo A e D com distribuição idêntica em cidadãos oriundos da Europa Central e Oriental. Numa terceira posição estavam indivíduos provenientes da China com genótipo C. Este artigo com publicação internacional, vem confirmar dados de vários núcleos de investigação oriundos de Lisboa e Coimbra que foram fruto de comunicações, particularmente em Congressos, e que iniciavam de forma muito objectiva esta tendência para a predominância dos genótipos D e A, na população portuguesa.

## DISCUSSÃO

Se hoje em dia é frequentemente utilizada a expressão de *aldeia global da informação* esta expressão não será de todo errónea, quando aplicada à transmissão vírica, e em particular à infecção pelo vírus da Hepatite B e aos genótipos associados. Esta questão dos fenómenos migratórios, ganha consistência se se fizer o enquadramento deste fenómeno na Europa. As baixas prevalências da infecção nesta área do globo, seja por medidas preventivas precocemente implementadas seja pela aplicação de tratamentos eficazes, permitem uma expressão baixa desta infecção (1 a 2%) na população. Se a estes grupos populacionais com estas características se *adicionar* indivíduos oriundos de zonas endémicas ou com altas taxas de infecção, a presença destes, produzirá inevitáveis alterações quer na prevalência quer na expressão genotípica da infecção. A descrição pormenorizada da prevalência dos genótipos permite conhecer as tendências existentes nas populações. A presença de genótipos *vindos* de outras zonas do globo poderão alterar a configuração genotípica inicial.

A infecção pelo vírus da Hepatite B sendo um dos maiores problemas de saúde a nível mundial com cerca de 350 a 400 milhões de portadores em todo o mundo<sup>1</sup>, poderá sofrer um sério retrocesso nas suas prevalências se as entidades de saúde de cada país instituírem programas de vacinação à nascença e uma forte atitude formativa, relativamente às vias de transmissão. Se o continente Asiático se caracteriza por uma marcada forma de transmissão perinatal, já no continente Europeu a via de transmissão sexual é uma das mais frequentes<sup>1</sup>. Os valores de prevalência de infecção apresentados na Europa são menores ou muito próximos de Portugal<sup>2,3</sup>.

Presentemente, não está definitivamente comprovado se determinados genótipos do VHB estão associados, ou não, a um maior risco de desenvolvimento da doença hepática grave. Contudo, os dados disponíveis na Ásia referem que as doenças hepáticas severas e o desenvolvimento de cirrose estão mais associadas com o genótipo C (face ao B). Estudos realizados, em Taiwan e no Japão, confirmam estes dados<sup>8</sup>. Refira-se que a Ásia, pelas elevadas prevalências de infecção pelo VHB, é, um terreno fértil, neste tipo de estudos, particularmente no que concerne aos genótipos aí predominantes. A investigação aponta também para uma associação entre os genótipos e a sensibilidade e resposta do doente a diferentes terapêuticas. No que concerne à terapêutica a diferença de prognóstico na resposta ao tratamento devido ao genótipo infectante foi demonstrada aquando do uso de Interferão alfa, em

que os portadores de VHB com genótipo B apresentaram melhor resposta do que doentes infectados com os genótipos C e D<sup>28</sup>. Um outro estudo com este mesmo medicamento, demonstrou que os portadores dos genótipos A e B apresentaram melhor resposta ao tratamento face aos restantes<sup>29</sup>. No tratamento combinado com Interferão alfa e Lamivudina, parece ocorrer uma resposta melhor nos portadores do genótipo B em comparação com o genótipo C<sup>30</sup>. No que concerne à utilização de outras terapêuticas como: Adefovir, Dipiroxil e Entecavir, até ao momento existem poucos estudos que façam a comparação entre os genótipos e a sua eficácia<sup>31</sup>.

Para além disso, alguns genótipos parecem promover aparecimento da infecção crónica pelos vírus mutante<sup>8</sup>. Esta infecção em indivíduos não vacinados está eventualmente relacionada com a mobilidade das populações até aqui não infectadas por determinados genótipos, cuja expressão em termos de patogenicidade se revela de forma distinta face ao esperado naquela população.

A circunstância portuguesa nesse aspecto é disso um exemplo: se predominam os genótipos D e A, à semelhança europeia, também estão presentes outros genótipos oriundos de locais onde os antigos fenómenos de colonização e actuais fenómenos de reconstrução assumem um papel relevante<sup>32</sup>. A presença de genótipos oriundos de África é disso um exemplo. Por outro lado, a imigração de indivíduos da Europa de Leste e da China introduzem novos genótipos, e podem eventualmente alterar as taxas de prevalência da infecção.

Quer a África ou a Ásia apresentam, altas taxas de endemicidade, que atingem 8 a 10% da população. Os estudos mais representativos nesta matéria são oriundos dos países asiáticos com estruturação económica e política, onde a investigação científica tem já um peso considerável, como o Japão, a China, a Coreia, a Tailândia e a Índia. Em África seja pelas convulsões internas que ocorrem há dezenas de anos, seja por interesses externos, a investigação na área da infecção pelo VHB, parece ser exígua. Para um conhecimento mais aprofundado da distribuição dos genótipos e respectivas prevalências seria necessário alargar o leque de países estudados, só assim se poderão definir estratégias sustentadas de contenção da infecção pelo VHB. Até ao momento, sabe-se que alguns países mais próximos do Mediterrâneo, partilham o genótipo D com o continente Europeu, enquanto que, a Costa Ocidental Africana, e nos poucos países com dados disponíveis, verifica-se uma notória predominância do genótipo E. Facto que indirectamente, um estudo português recente<sup>27</sup>, veio confirmar, ao verificar que nos indivíduos com genótipo E parte tinham nascido em África e

os restantes apesar de terem nascido em Portugal, correspondiam à segunda geração de imigrantes Africanos. O já referido estudo português apresenta ainda indivíduos com o genótipo F nascidos em Portugal, no entanto é na América do Sul que este genótipo predomina. A este fenómeno não serão alheias as grandes comunidades Portuguesas existentes na Venezuela e no Brasil, assim como a residência e o nascimento de muitos indivíduos, em Portugal, oriundos desses países. De novo na América do Sul, se verifica, a ausência de dados de outros países, desde a cordilheira Andina à Patagónia, e cujo conhecimento quer da prevalência quer da genotipagem poderiam ajudar a implementar medidas de saúde pública eficazes no decréscimo da infecção pelo VHB, numa zona de elevada endemicidade, que abrange 8% a 10% do total da população<sup>20,21</sup>. Em Portugal salienta-se ainda a presença do genótipo C em indivíduos oriundos da China, país em que predominam os genótipos B e C<sup>8</sup>.

Em contraste com estas elevadas prevalências observadas na América do Sul surge a maior parte do território da América do Norte, com prevalências de infecção abaixo de 2%<sup>33</sup>, e com uma variada expressão genotípica entre o A, o D, o F, o G e H. A este fenómeno não serão alheios todos os movimentos migratórios de todos os continentes para o 'novo mundo', com grande proporção de Asiáticos, o que poderá ser uma explicação relativa ao passado, mas também ao presente, em termos de infecção pelo VHB nesta área do globo. Na América do Norte parece importante, ainda, salientar, a existência de duas zonas de elevada endemicidade, as áreas associadas aos *nativos americanos*, no Alasca e no norte do Canadá, onde as taxas de infecção variam de 5 a 15% da população<sup>33</sup>. Para além do importante problema de saúde pública, a genotipagem destas duas áreas localizadas em zonas longínquas e eventualmente, mais inacessíveis ao mundo exterior, poderiam em muito contribuir para um maior conhecimento sobre as implicações de determinados genótipos e da associação, ou não, a formas mais ou menos severas de doença hepática, fim último da genotipagem do VHB.

Esta situação é também extensível a Portugal, em que se torna necessário, tanto quanto possível, realizar estudos nacionais que permitam obter não só um conhecimento mais abrangente dos genótipos presentes, mas fundamentalmente permitam estudar as relações e a importância dos genótipos D e A, os genótipos mais prevalentes em Portugal, na evolução e severidade da doença hepática<sup>27</sup>. No Norte de Portugal onde se observou uma distribuição dos genótipos D de 60,3% e A de 31,5%, a positividade do HBeAg estava associada com o genótipo D, com valores elevados de carga viral, e das enzimas hepáticas particu-

larmente a Alanina Aminotransferase (ALT) e o Aspartato Aminotransferase (AST).

Com a implementação da vacinação obrigatória de todos os recém-nascidos desde o ano de 2000, certamente Portugal apresentará, no futuro, níveis residuais de infecção pela hepatite B, no entanto, não se pode escamotear o facto de que esta doença afecta, ainda hoje, cerca de um milhão de Portugueses, com aproximadamente 100.000 indivíduos cronicamente infectados pelo VHB.

O estudo desenvolvido em 2009 em Portugal<sup>27</sup> permitiu conhecer a distribuição dos genótipos do VHB no Norte de Portugal, cujos dados se desconheciam até à data. A distribuição genotípica encontrada parece estar associada não só ao facto de Portugal ser um país europeu, mas também ao facto de ter imigração oriunda de África, Brasil, do leste Europeu, e também de países asiáticos como a China. Considera-se pertinente avaliar esta realidade a nível nacional, nomeadamente na área de Lisboa, cuja taxa de imigração é consideravelmente diferente das outras regiões de Portugal, assim como dos territórios autónomos dos Açores e da Madeira.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Patrocínio: Fórum Hematológico do Norte.

## BIBLIOGRAFIA

1. LOK AS, MCMAHON BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507-539
2. LECOUR H, RIBEIRO AT, AMARAL I, RODRIGUES MA: Prevalence of viral hepatitis markers in the population of Portugal. *Bull World Health Organ* 1984;62(5):743-7
3. SANTOS A, CARVALHO A, TOMAZ J et al: Prevalence of markers of hepatitis B infection in the adult population of the district of Coimbra. *Acta Med Port* 2000;13(4):167-171
4. Ministério da Saúde: Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade: 2º inquérito serológico nacional: Portugal Continental 2001-2002. Direcção-Geral da Saúde 2004
5. KURBANOV F, TANAKA Y, MIZOKAMI M: Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res* 2010;40(1):14-30
6. CHU CJ, LOK AS: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002;35(5):1274-6
7. BAE SH, YOON SK, JANG JW et al: Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20(5):816-820
8. ZHU L, TSE CH, WONG VW, CHIM AM, LEUNG KS, CHAN HL: A complete genomic analysis of hepatitis B virus genotypes and mutations in HBeAg-negative chronic hepatitis B in China. *J Viral Hepat* 2008;15(6):449-458

9. CARNEIRO DE MOURA M, MARINHO R: Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(Suppl 7):11-8
10. ABREU C. Viral hepatitis in travellers. *Acta Med Port* 2007;20(6):557-566
11. TANGKIJVANICH P, MAHACHAI V, KOMOLMIT P, FONGSARUN J, THEAMBOONLERS A, POOVORAWAN Y: Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Thailand. *World J Gastroenterol* 2005;11(15):2238-43
12. MICHITAKA K, TANAKA Y, HORIIKE N et al: Tracing the history of hepatitis B virus genotype D in western Japan. *J Med Virol* 2006;78(1):44-52
13. CHATTOPADHYAY S, DAS BC, KAR P: Hepatitis B virus genotypes in chronic liver disease patients from New Delhi, India. *World J Gastroenterol* 2006;12(41):6702-6
14. SUNBUL M, LEBLEBICIOGLU H: Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol* 2005;11(13):1976-80
15. BAHRI O, CHEIKH I, HAJJI N et al: Hepatitis B genotypes, precore and core promoter mutants circulating in Tunisia. *J Med Virol* 2006;78(3):353-7
16. SAUDY N, SUGAUCHI F, TANAKA Y et al: Genotypes and phylogenetic characterization of hepatitis B and delta viruses in Egypt. *J Med Virol* 2003;70(4):529-536
17. VRAY M, DEBONNE JM, SIRE JM et al: Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Dakar, Senegal. *J Med Virol* 2006;78(3):329-334
18. HASEGAWA I, TANAKA Y, KURBANOV F et al: Molecular epidemiology of hepatitis B virus in the United Republic of Tanzania. *J Med Virol* 2006;78(8):1035-42
19. CHU CJ, KEEFFE EB, HAN SH et al: Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003;125(2):444-451
20. ALVARADO-ESQUIVEL C, SABLON E, CONDE-GONZALEZ CJ, JUAREZ-FIGUEROA L, RUIZ-MAYA L, AGUILAR-BENAVIDES S: Molecular analysis of hepatitis B virus isolates in Mexico: predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol* 2006;12(40):6540-5
21. CONDE SR, MOIA LDE J, BARBOSA MS et al: [Prevalence of hepatitis B virus genotypes and the occurrence of precore mutation A-1896 and to correlate them with the clinical presentation of chronic hepatitis, in a population group of the Eastern Amazon region]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(Suppl 2):33-9
22. BELL SJ, LAU A, THOMPSON A et al: Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australian patients. *J Clin Virol* 2005;32(2):122-7
23. VERSCHUERE V, YAP PS, FEVERY J: Is HBV genotyping of clinical relevance? *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68(2):233-6
24. GANNE-CARRIE N, WILLIAMS V, KADDOURI H et al: Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). *J Med Virol* 2006;78(3):335-340
25. KONDILI LA, BRUNETTO MR, MAINA AM et al. Clinical and molecular characterization of chronic hepatitis B in Albania: a country that is still highly endemic for HBV infection. *J Med Virol* 2005;75(1):20-6
26. SORIANO V, MOCROFT A, PETERS L et al: Predictors of hepatitis B virus genotype and viraemia in HIV-infected patients with chronic hepatitis B in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2010 Jan 5; **[FALTA VOLUME E NÚMEROS DE PÁGINAS]**
27. MOTA A, GUEDES F, AREIAS J, PINHO L, CARDOSO MF: Epidemiological study of genotypes of hepatitis B virus in northern Portugal. *J Med Virol* 2009;81(7):1170-6
28. MA JC, WANG LW, LI XJ, LIAO YF, HU XY, GONG ZJ: Relationship between HBV genotypes and anti-viral therapeutic efficacy of interferon-alpha. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6(2):166-171
29. TILLMANN HL: Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(1):125-140
30. AKUTA N, KUMADA H: Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(2):139-142
31. LIU CJ, KAO JH, CHEN DS: Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005;25(6):1097-107
32. TAVORA-TAVIRA L, TEODOSIO R, SEIXAS J et al: Sexually transmitted infections in an African migrant population in Portugal: a base-line study. *J Infect Dev Ctries* 2007;1(3):326-8
33. CAREY WD: The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl 3):S2-5

**FOTO?**