

ARTIGO DE REVISÃO

INFLUÊNCIA DOS GENÓTIPOS NO TRATAMENTO DA HEPATITE B

INFLUENCE ON ITS GENOTYPES OF THE TREATMENT FOR TYPE B HEPATITIS

Malgarino Roncato¹, Patrícia Andreia Zanetti Ballardin², Vagner Ricardo Lunge²

RESUMO

A hepatite B pode ser classificada em oito diferentes genótipos (A-H). Esses genótipos diferem na sua distribuição geográfica mundial. No Brasil, os genótipos mais frequentemente encontrados são o A, D e F. Algumas alterações na estrutura genética desses genótipos podem resultar em diferentes níveis de patogenicidade, sendo relacionadas com maior ou menor risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma ou cirrose no fígado. Além das diferenças citadas, a heterogeneidade dos genótipos da hepatite B parece estar relacionada com diferenças na evolução clínica da infecção e na resposta ao tratamento antiviral. Alguns genótipos demonstraram responder melhor ao tratamento com interferon ou nucleotídeos análogos do que outros. O objetivo desta revisão foi demonstrar a importância do tratamento da hepatite B baseado nos seus diferentes genótipos. Foram revisados artigos da literatura, selecionando aqueles que abordavam questões relacionadas aos genótipos da hepatite B e sua relação com o tratamento desta infecção. Nos artigos revisados, o tratamento da hepatite B baseada em genótipos apresentou diferenças significativas. Os genótipos A e B parecem ter uma melhor resposta ao tratamento antiviral com interferon alfa e/ou lamivudina; porém, mais estudos são necessários para a consistência dessa afirmação. No entanto, através dos presentes dados, já é possível demonstrar forte associação entre genótipos e resposta antiviral. Deste modo, adaptar o tratamento aos genótipos pode promover uma melhor resposta do interferon e dos nucleotídeos na terapêutica da infecção pelo vírus da hepatite B.

Unitermos: *Hepatite B; genótipos; terapia antiviral*

ABSTRACT

Type B hepatitis can be classified according to eight different genotypes (A-H). These genotypes are different in terms of worldwide geographical distribution. In Brazil the most frequent genotypes are A, D and F. Some changes in the genetic structure of these genotypes can cause different levels of pathogenesis, being related to lower or higher risk of developing hepatocellular carcinoma or liver cirrhosis. In addition to the above mentioned differences, heterogeneity of hepatitis B genotypes seems to be related to the differences in clinical evolution of the infection and response to antiviral treatment. Some genotypes proved to have a better response to the treatment using interferon or similar nucleotides than others. This review aimed at showing the importance of treatment of type B hepatitis based on its different genotypes. Different articles from the specific medical literature were reviewed and those including genotypes for type B hepatitis and their association with the treatment of this infection were selected. In the reviewed articles genotype-based treatment of hepatitis B showed significant differences. Genotypes A and B seem to have a better response to the antiviral treatment with alpha interferon and/or lamivudine; however, more studies are necessary to confirm this assertion. Nevertheless, using the present data it is already possible to prove a strong connection between genotypes and antiviral response. Therefore, adjusting treatment to genotypes can cause a better therapeutic response from interferon and nucleotides in type B hepatitis therapy.

Keywords: *Type B hepatitis; genotypes; antiviral therapy*

Rev HCPA 2008;28(3):188-93

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV, do inglês Hepatitis B Virus) é um problema de saúde global. Mesmo sendo uma doença passível de prevenção pela vacinação, estima-se que dois bilhões de pessoas estejam infectadas no mundo, com mais de 350 milhões apresentando marcadores sorológicos de infecção ativa (1). O carcinoma hepatocelular (HCC, do inglês Hepatocellular Carcinoma) e a cirrose em seus estágios finais de evolução, são os desfechos mais letais do HBV, sendo previstas mais de um milhão de mortes a cada ano (2). Em algumas regiões Mundiais (China e região sub-Saara da África), o

carcinoma hepatocelular associado ao HBV é a principal causa de câncer em homens (3).

No Brasil, a endemicidade do HBV é bastante heterogênea, sendo a doença mais prevalente na região norte do país. Quando considerada somente esta região, a distribuição espacial também é bastante heterogênea, sendo mais prevalente na Amazônia Ocidental, sobretudo numa faixa que abrange os Estados do Acre, Amazonas, Rondônia e Roraima (4).

Os principais mecanismos envolvidos na transmissão do HBV estão relacionados à exposição percutânea ao sangue e seus derivados, transmissão perinatal (vertical) e transmissão

1. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

2. Universidade Luterana do Brasil, Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: patiballardin@yahoo.com.br

sexual (5). Outros mecanismos de transmissão seriam a transmissão intrafamiliar (6), que ainda não está bem definida, e em ambiente fechado onde ocorram respingos, nas paredes, de sangue contaminado pelo VHB, como exemplo em unidades de hemodiálise (7).

Em áreas onde a hepatite B é altamente endêmica, o vírus é freqüentemente transmitido durante a infância. Podendo ser transmitido através de mães portadoras para o recém-nascido, durante a gravidez (a chance de transmissão aumenta à medida que se aproxima o término da gravidez e é muito maior nas portadoras agudas do que nas crônicas) ou no parto. Também por ocorrer transmissão de criança para criança, provavelmente devido a lesões na pele, tais como escabiose, impetigo e estrofulodermia (8).

A infecção pelo vírus da hepatite B pode ser prevenida através da vacinação. As vacinas disponíveis no Brasil são produzidas por engenharia genética por meio da inserção de um plasmídeo contendo o antígeno de superfície do vírus B (HBsAg) em levedura. A resposta imunológica à vacina é bastante alta, sendo que após três doses intramusculares, mais de 90% dos adultos jovens e mais de 95% das crianças e adolescentes desenvolvem respostas adequadas de anticorpos. Essas doses são preconizadas no calendário de vacinação infantil, onde a primeira dose é ao nascimento, a segunda dose 30 dias após e a terceira dose aos seis meses de idade; esse mesmo esquema deve ser seguido para outras faixas etárias não vacinadas (9). Mesmo com campanhas vacinais que visam atingir toda população, algumas regiões como Acre, Roraima, Rondônia e Amazonas ainda apresentam alta prevalência de infecção pelo HBV (10).

Quando em infecção crônica por HBV, o tratamento atualmente aprovado é interferon alfa e nucleotídeos análogos. No entanto, a soroconversão do HBeAg, que é o marcador de replicação viral, é somente conseguida em 30-40% dos pacientes. Alguns estudos relacionam essa resistência ao tratamento com a variabilidade genotípica do vírus da hepatite B (11). Tendo em vista a importância de um adequado tratamento para essa infecção, foram revisados artigos da literatura, selecionando-se aqueles que abordam os diferentes genótipos do HBV e sua relação com resposta ao tratamento viral.

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

As hepatites de etiologia virais são uns dos maiores problemas de saúde pública. A infecção pelo vírus da hepatite B é endêmica em muitas partes do mundo, estimando-se que existam, aproximadamente, 300 milhões de portadores crônicos deste vírus, cerca de 5% da população mundial (12).

A prevalência do HBV nas populações de diferentes locais apresenta grande variação, sendo que as regiões e países são classificados conforme o nível de endemicidade: alto, médio e baixo. Regiões de alta endemicidade (ou prevalência) são aquelas em que mais do que 7% dos indivíduos da população são portadores crônicos de HBV e entre 50 e 95% apresentam evidências sorológicas de infecção prévia. Estão incluídos nesta situação: praticamente todo o continente africano, grande parte da Ásia, a Bacia Amazônica e o Ártico. Regiões com 1 à 7% de portadores crônicos e 30 à 50% de indivíduos com evidências sorológicas de infecção prévia são de endemicidade média. Populações do sul e leste europeu, Rússia, Ásia Central, Japão, extremo norte africano e Brasil estão incluídos neste grupo. As populações que apresentam menos de 1% de portadores crônicos e até 20% de evidência sorológica são consideradas de baixa endemia (ou prevalência). Neste último grupo estão incluídos oeste da Europa, América do norte, Austrália, Nova Zelândia e sudeste da América do Sul (13-16).

O HBV é membro da família viral *Hepadnaviridae*. Todos os vírus desta família são envelopados, têm um nucleocapsídeo no seu interior e possuem um DNA circular com uma fita-dupla parcial como material genético. Especificamente o HBV caracteriza-se por apresentar no envelope o antígeno de superfície s (HBsAg) e no nucleocapsídeo o antígeno c (HBcAg). No interior do nucleocapsídeo, encontram-se a molécula de DNA e uma enzima RNA polimerase dependente de DNA com atividade de transcriptase reversa. Durante a replicação viral nos hepatócitos, ainda são produzidas partículas não infecciosas constituídas apenas do antígeno HBs e, em menor quantidade, do antígeno e (HBeAg), encontrado no soro dos pacientes contaminados (1, 17).

É considerado portador da infecção pelo vírus do HBV indivíduos que apresentarem nos testes laboratoriais: níveis duas vezes acima do normal de alanina aminotransferase; marcadores positivos para: HBsAg (antígeno de superfície); HBcAg (antígeno para HBV do core); HBeAg (antígeno de replicação viral); anticorpo e antígeno para HBV DNA. Podem haver algumas variações entre esses marcadores quando em infecção crônica; porém, esses são os principais preditores de resposta ao tratamento viral (11).

GENÓTIPOS DO HBV

O genoma do HBV é compacto, contendo em torno de 3.020 a 3.320 nucleotídeos organizados em genes sobrepostos que codificam as proteínas estruturais (HBsAg e HBcAg), as proteínas não estruturais que não fazem parte da partícula infecciosa (HBeAg), as proteínas replicativas (polimerase e proteína X) e elementos reguladores.

Variações nas seqüências de DNA de isolados de HBV possibilitam a classificação em oito diferentes genótipos (A até H). As divergências de seqüência ocorrem no genoma completo ou mesmo em genes específicos, de forma que variações acima de 8% no genoma total e/ou acima de 4% no gene do HBsAg caracterizam diferentes genótipos (18-20).

O seqüenciamento do genoma viral completo ou parcial (regiões dos genes pré-S e S) tem sido a principal estratégia utilizada para identificar os genótipos do HBV (12, 18). Outras metodologias de identificação molecular foram descritas posteriormente, entre as quais: o polimorfismo do tamanho dos fragmentos de restrição (RFLP, do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphism*) de DNA viral amplificado por PCR (22;23), a hibridização em membrana após a PCR (24) e PCR com *primers* específicos para os diferentes genótipos (25,26). Também existem descrições do uso de ensaios sorológicos (tipo ELISA) específicos para identificação de genótipos (27,28).

A tecnologia do PCR em tempo real tem favorecido o aperfeiçoamento de testes diagnósticos (29). Dados da literatura têm demonstrado que, em comparação a PCR tradicional, a PCR em tempo real oferece maior rapidez nos resultados de análise, além de manter excelentes níveis de sensibilidade e especificidade analíticas (30). Metodologias de análise baseadas na técnica de PCR em tempo real têm sido desenvolvidas e utilizadas na detecção e quantificação do HBV em laboratórios clínicos (31,32). Recentemente, alguns trabalhos desprezaram a utilização da técnica de PCR em tempo real para genotipagem de HBV (33,34). No entanto, estes testes ainda são bastante laboriosos, envolvendo diversas etapas analíticas e interpretação complexa (34).

Os genótipos do HBV têm distribuição geográfica variada. O genótipo A é freqüente no noroeste Europeu, África (região abaixo do Saara), Índia e Estados Unidos; B e C no sudoeste da Ásia, Japão e Oceania; D apresenta distribuição mundial; E está restrito à África; F apenas na América do Sul e Central; G nos Estados Unidos, França, Geórgia, Grã-Bretanha, Itália e Alemanha; e H recentemente foi identificado em populações indígenas da América Central (35,36).

No Brasil, estudos têm demonstrado a ocorrência variada dos genótipos em diferentes regiões (37). Dentre os já encontrados, temos o B, C, D e F, e recentemente um caso isolado do E em um viajante paulistano que percorria com freqüência países da América Latina, África e Europa (38). Esse fato reforça a hipótese que alguns trabalhos sugerem como explicação para as variações genômicas brasileiras, onde atribui-se à imigração a responsabilidade por essas diferenças (38-41). Além disso, relações familiares tendem a manter invariáveis os genótipos, pois membros de uma mesma família mantêm genótipos pouco alterados, visto que população da Amazônia

estudada com o intuito de confirmar essa afirmação apresentou na mesma linhagem familiar os genótipos A, D e F com o surgimento isolado do genótipo G (42).

Embora já tenha sido observado no Brasil o surgimento de vários genótipos, o A parece ser prevalente e em algumas regiões chega a atingir uma média de 48,5% (38-40). O segundo mais encontrado é o D com 38,5% dos casos (40), sendo prevalente em região da Itália em emigrantes vindos do Brasil (64,2%) (41). Mesmo que o genótipo A seja citado como o mais prevalente no país, algumas regiões apresentam predominância de outros genótipos, como o F, que ocorre principalmente em populações indígenas do Norte do país, havendo relatos de prevalência acima de 75% na Amazônia (43).

Na Região Sul, entendida pelos estados de Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina, observa-se a ocorrência de dois principais genótipos (A e D), sendo que o genótipo D aparece como preponderante (84,2%), seguido do genótipo A (15,8%), não havendo relato de outros genótipos. Mesmo com uma distribuição um tanto caótica, os genótipos A, D e F são os mais prevalentes encontrados nas cinco regiões brasileiras (40,44,45).

GENÓTIPOS DO HBV vs. PROGNÓSTICO E RESPOSTA TERAPÊUTICA

Além dos aspectos relacionados à epidemiologia, a heterogeneidade de genótipos do HBV parece estar relacionada com diferenças na evolução clínica das infecções por HBV e na resposta ao tratamento antiviral (20). Alterações na estrutura genética podem resultar em diferentes níveis de patogenicidade do HBV (46). Este fato já foi observado na Ásia, onde existem estudos demonstrando que o genótipo interfere no curso da doença, pois portadores crônicos de genótipo C apresentaram doença de fígado mais grave do que os com genótipo B (35,36). Seguindo essa linha, alguns estudos já sugerem o genótipo C como avaliador de risco para desenvolvimento do HCC (47).

A diferença de prognóstico na resposta ao tratamento devido ao genótipo infectante foi demonstrada no uso de interferon, onde portadores de HBV do genótipo B apresentaram melhor resposta do que pacientes infectados com os genótipos C e D (46). Em outro estudo com este mesmo medicamento, foi demonstrado que portadores dos genótipos A e B apresentaram melhor resposta do que os demais (48). No tratamento combinado de interferon e lamivudina, também ocorre uma resposta melhor nos portadores do genótipo B em comparação com o genótipo C (35). As mais recentes drogas aprovadas para uso na hepatite B crônica como: adefovir, dipiroxil e entecavir, apresentam poucos estudos comparando os genótipos com a eficácia terapêutica (47).

A resposta sustentada ao tratamento do HBV também foi descrita com diferença estatisticamente significativa entre os genótipos. O genótipo A apresentou maior resposta sustentada após 6 meses de tratamento com interferon alfa, comparando com o genótipo D (49% para 26% respectivamente). Esse dado também é semelhante quando realizado essa mesma comparação levando em conta o marcador de replicação viral HBeAg, onde o genótipo A mostrou-se superior ao D (11).

Em um estudo na China com 73 pacientes HBeAg positivos, o genótipo B foi apresentado com melhor resposta sustentada ao interferon do que o genótipo C (49). O genótipo A também mostrou-se como um positivo preditor para resposta ao interferon diferentemente do D (11). Além da diferença na resposta a terapia antiviral, alguns genótipos são relacionados com mutação durante o tratamento com nucleotídeos análogos (50). O atual tratamento para hepatite B tem eficácia limitada, e a utilização de nucleotídeos análogos não mostrou-se superior ao interferon alfa, sugerindo os genótipos como responsáveis pelas diferenças nas respostas aos tratamentos (51,52).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos artigos revisados, observa-se uma grande influência dos genótipos do HBV na resposta ao tratamento viral. Os tratamentos ainda preconizados para essa infecção são o interferon alfa e a lamivudina, e estes apresentam uma eficácia limitada. Mesmo os mais novos nucleotídeos análogos não se mostraram superiores ao interferon alfa, apesar de apresentarem efeitos colaterais mais baixos. O interferon alfa isolado parece ter melhor resposta em genótipos A e B quando comparado com os outros genótipos. Já a combinação de interferon com lamivudina apresentou-se superior em infectados com o genótipo B. O tratamento da hepatite B baseada em genótipos necessita de mais estudos para sua consistência; porém, através dos presentes dados, adaptar o tratamento aos genótipos pode promover uma maior e melhor resposta do interferon e dos nucleotídeos análogos.

REFERÊNCIAS

1. WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002. Hepatitis B. [on line] World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index.html>. Acessado em 20 de junho 2008.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997; 337(24):1733-45.
3. Krastev ZA. The “return” of hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12:7081-6.
4. Brasil LM, Braga WSM, Castejón MJ, Fonseca JCF. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in

- children, Codajas, Amazon Basin, Brazil: a pre-study vaccination. *Acta Hepatológica*. 1991; 1:26.
5. Hyams KC. Mosquito transmission of hepatitis B. *Tropical and Geographical Medicine*. 1989; 41:185-189.
6. Fonseca JCF. Diagnóstico Sorológico das Hepatites Virais. *Gastroenterologia*. 1994; 1:10-6.
7. Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care works. *Vaccine* 8 (suppl 1): 1990; S24-S28.
8. Program for Appropriate Technology in Health – PATH. Towards the elimination of Hepatitis B: a guide to the implementation of National Immunization Programs in the developing world. *Global Perspectives on Hepatitis*. 1994; 5:3.
9. Ministério da Saúde. Manual dos centros de referência de imunológicos especiais. 2001. p. 59-63.
10. Brasil LM, da Fonseca JCF, Souza RB, Braga WSM, Toledo LM. Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36(5):565-70.
11. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, Häussinger D. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Hepatitis*. 2005; 54:1009-13.
12. Stringhi C, D'amico E. HBV spread in the families of children with acute hepatitis type B. In: Schiraldi O, Pastore G, Dentico P. *Progress and Prospects in Viral Hepatitis*. 1991; p.107.
13. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Seminars in Liver Disease*. 1991; 11(2):84-92.
14. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *Journal of Medical Virology*. 2000; 61 (3):362-6.
15. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodés J, Rosenberg W, Valla D; EASL jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002. Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *Journal of Hepatology*. 2003; 39 Suppl 1: S3-25.
16. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*. 2003; 23(1):39-46.
17. Horvat RT, Tegtmeier GE. 2007. HEPATITIS B AND D VIRUSES, P. 1641-1656. IN Murray PR, Baron EJ, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M (ed.), *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
18. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *The Journal of General Virology*. 1988; 69: 2575-83.
19. Norder H, Hammas B, Löfdahl S, Courouce AM, Magnus LO. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *The Journal of General Virology*. 1992; 73: 1201-8.

20. Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2005; 12: 456-64.
21. Orito E, Mizokami M, Ina Y, Moriyama EN, Kameshima N, Yamamoto M, Gojobori T. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989; 86: 7059-62.
22. Shih JW, Cheung LC, Alter HJ, Lee LM, Gu JR. Strain analysis of hepatitis B virus on the basis of restriction endonuclease analysis of polymerase chain reaction products. *Journal of Clinical Microbiology*. 1991; 29: 1640-4.
23. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus – large-scale analysis using a new genotyping method. *The Journal of Infectious Disease*. 1997; 175: 1285-93.
24. Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, Chevallier M, Chevallier P, Pichoud C, Maisonnas M, Trépo C, Zoulim F. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. *Journal of Hepatology*. 2000; 33: 430-9.
25. Naito H, Hayashi S, Abe K. Rapid and specific genotyping system for hepatitis B virus corresponding to six major genotypes by PCR using type-specific primers. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001; 39: 362-4.
26. Kirschberg O, Schuttler C, Repp R, Schaefer S. A multiplex-PCR to identify hepatitis B virus-genotypes A-F. *Journal of Clinical Virology*, 2004; 29: 39-43.
27. Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *Journal of Virological Methods*. 1999; 80: 97-112.
28. Usuda S, Okamoto H, Tanaka T, Kidd-Ljunggren K, Hollan PV, Miyakawa Y, Mayumi M. Differentiation of hepatitis B virus genotypes D and E by ELISA using monoclonal antibodies to epitopes on the preS2-region product. *Journal of Virological Methods*. 2000; 87: 81-9.
29. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersal L, Arya N, Patel HR. Basic principles of real time quantitative PCR. *Expert Review Molecular Diagnostic*. 2005; 5 (2): 209-19.
30. Gunson RN, Collins TC, Carman WF. Practical experience of high throughput real time PCR in the routine diagnostic virology setting. *Journal of Clinical Virology*. 2006; 35: 355-67.
31. Pas SD, Fries E, DE Man RA, Osterhaus AD, Niesters HG. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000; 38: 2897-901.
32. Weiss J, Wu H, Farrenkopf B, Schultz T, Song G, Shah S, Siegel J. Real time TaqMan PCR detection and quantitation of HBV genotypes A-G with the use of an internal quantitation standard. *Journal of Clinical Virology*. 2004; 30(1): 86-93.
33. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, Liu CJ, Kuo TJ, Lin MW, Huang W-L, Lu S-F, Jih J, Chen D-S, Chen P-J. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *Journal of Hepatology*. 2004; 41: 659-66.
34. Liu WC, Mizokami M, Buti M, Lindh M, Young KC, Sun K-T, Chi Y-C, Li H-H, Chang T-T. Simultaneous Quantification and Genotyping of Hepatitis B Virus for Genotypes A to G by Real-Time PCR and Two-Step Melting Curve Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44: 4491-7.
35. Akuta N, Kumada H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 55: 139-42.
36. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(1): 14-21.
37. Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, Bernardini AP, da Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. *Journal Clinical of Microbiology*. 2004; 42: 2455-60.
38. Sitnik R, Sette JR, Santana RAF, Menezes LC, Graça CHN, Dastoli GTF, Silbert S, Pinho JRR. Hepatitis B virus genotype E detected in Brazil in an African patient who is a frequent traveler. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007; 40: 1689-92.
39. Almeida D, Tavares-Neto J, Vitvitski L, Almeida A, Mello C, Santana D, Tatsch F, Paraná R. Serological markers of hepatitis A, B and C viruses in rural communities of the semi-arid Brazilian northeast. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 10.
40. Mello FCA, Souto FTD, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HSM, Franz HCF, Saraiva JCP, Virgolino HA, Motta-Castro ARC, Melo MMM, Martins RMB, Gomes SAG. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BioMed Central Microbiology*. 2007; 7:103.
41. Palumbo E, Scotto G, Faleo G, Cibelli DC, Angarano G. Prevalence of HBV genotypes in south American Immigrants Affected by HBV-related Chronic Active Hepatitis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007; 11(3): 311-3.
42. Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, Trepo C, Vitvitski L, Parvaz P, Zoulim F, d'Oliveira AJR, Paraná R. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 21: 863-8.
43. Ribeiro NR, Campos GS, Angelo AL, Braga EL, Santana N, Gomes MM et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection. *Liver international*. 2006; 26(6): 636-42.
44. Teles SA, Martins RM, Vanderborcht B, Stuyver L, Gaspar AM, Yoshida CF. Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients. *Artificial Organs*. 1999; 23(12):1074-78.
45. Araujo NM, Mello FC, Yoshida CF, Niel C, Gomes SA. High proportion of subgroup A' (genotype A)

- among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. *Archive of Virology*. 2004; 149(7):1383-95.
46. 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 Disease International*. 2007; 15.
47. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver International*. 2005; 25: 1097 – 107.
48. Tillmam H. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(1): 125-40.
49. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*. 2002; 36: 1425-30.
50. Zöllner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology*. 2004; 39: 42-50.
51. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1256-63.
52. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med*. 2003; 348: 800-7.

Recebido: 12/08/2008

Aceito: 28/11/2008