

MÁRCIA SOCORRO CAVALCANTE PORCY

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA HEPATITE B EM PORTADORES DO HIV-1 E/OU COM
SIDA/ AIDS NO ESTADO DO AMAPÁ**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Biologia de agentes infecciosos e parasitários do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ishak.

Belém-Pará

2006

MÁRCIA SOCORRO CAVALCANTE PORCY

ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECÇÃO PELO *VÍRUS*
DA HEPATITE B EM PORTADORES DO HIV-1 E/OU COM
SIDA/AIDS NO ESTADO DO AMAPÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes
Infecciosos e Parasitários, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do
Pará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes
Infecciosos e Parasitários:

Orientador: Prof.Dr. Ricardo Ishak
Departamento de Patologia, UFPA

Banca Examinadora: Profa. Dra. Marluísa Ishak
Departamento de Patologia, UFPA

Prof. Dr. Luíz Fernando de Almeida Machado
Departamento de Patologia, UFPA

Prof.Dr. Márcio Teixeira Nunes
Instituto Evandro Chagas

Prof. Dr. Antônio Carlos Vallinoto (Suplente)
Departamento de Patologia, UFPA

Belém, 14 de Janeiro de 2006.

EPÍGRAFE

“É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
É melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver ...”

Martin Luther King

Aos meus pais, Ismaelino (in memorian) e Alice pelo esforço e dedicação com que me criaram.

Aos meus irmãos Vera e Edson.

Ao meu marido Claude, pelo apoio e compreensão que me permitiu ter a tranquilidade para realizar este trabalho.

À minha filha Florence, razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Jeová Deus, a quem todos nós devemos à nossa existência.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ishak, que me orientou desde a graduação, pelo estímulo e orientação, permitindo que eu pudesse realizar com liberdade este trabalho.

À Dra. Elza Lopes, diretora - presidente do LACEN-AP, pelo apoio dado a este mestrado, permitindo a nossa liberação para assistirmos às aulas.

A todos os professores do mestrado pela dedicação.

Ao Prof. Dr. Luís Fernando da Universidade Federal do Pará pelas sugestões e correções fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os amigos do Curso de mestrado pela agradável convivência e amizade, em especial a Marlice, Anna Carmen e Francis pela inestimável ajuda na realização deste trabalho.

Aos técnicos de laboratório Evanilda, Raul e Ismael que ajudaram na coleta, processamento das amostras e realização dos ensaios.

Ao Dr. Clóvis Sá Miranda, Dr. Manoel Soares, Dra. Maria Helena e a minha amiga Dra. Vânia Nakauth pelos textos recebidos que ajudaram na minha revisão bibliográfica.

À equipe do Serviço de Assistência Especializada/ SAE-AP pela colaboração.

Aos pacientes soropositivos para o HIV-1 que fizeram parte das amostras aqui testadas.

Aos técnicos de informática do LACEN-AP, Elielson, Clóvis e Márcio pelo apoio logístico essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Governo do Estado do Amapá pelo financiamento do Curso de mestrado em parceria com a Universidade Federal do Pará.

A muitos outros que, das maneiras mais variadas, contribuíram e ajudaram neste trabalho. A estas pessoas, expresso meus sinceros agradecimentos embora não estejam aqui identificadas.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO	12
1.1 HISTÓRICO DA INFECÇÃO PELO VHB E PELO HIV-1.....	12
1.2 BIOLOGIA DO VHB E DO HIV-1	14
1.2.1 Estrutura e classificação do VHB e do HIV-1.....	14
1.2.2 Organização genômica do VHB e do HIV-1	16
1.2.3 Ciclo de replicação do VHB e do HIV-1	18
1.3 PATOGENIA DO VHB E DO HIV-1.....	23
1.4 TRANSMISSÃO DO VHB E DO HIV-1.....	26
1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO VHB E DO HIV-1.....	29
1.6 TRATAMENTO DO VHB E DO HIV-1.....	30
1.7 EPIDEMIOLOGIA DO VHB E DO HIV-1.....	31
1.8 PREVENÇÃO E CONTROLE DA INFECÇÃO PELO VHB E PELO HIV-1.....	37
1.9 A CO-INFECÇÃO VHB / HIV-1.....	38
1.9.1 Epidemiologia da co-infecção VHB/HIV-1	38
1.9.2 Impacto da infecção pelo HIV-1 na progressão da infecção pelo VHB	41
1.9.3 Impacto da infecção pelo VHB na progressão da infecção pelo HIV-1	44
1.10 OBJETIVOS.....	46
1.10.1 Objetivo Geral	46
1.10.2 Objetivos Específicos	46
2. MATERIAL E MÉTODOS	47

2.1	COLETA DAS AMOSTRAS.....	47
2.2	SOROLOGIA PARA HEPATITE B.....	47
2.2.1	Pesquisa do HBsAg.....	48
2.2.2	Pesquisa do anti-HBc Total.....	49
2.2.3	Pesquisa do anti-HBs.....	49
2.3	QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL DO HIV-1.....	50
2.4	LINFCITOMETRIA.....	51
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
3.	RESULTADOS.....	54
4.	DISCUSSÃO.....	66
5.	CONCLUSÕES.....	82
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
	ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

	páginas
Figura 1- Estrutura morfológica do VHB.....	3
Figura 2- Estrutura morfológica do HIV-1.....	5
Figura 3- Organização genômica do VHB.....	6
Figura 4- Organização genômica do HIV-1.....	7
Figura 5- Representação esquemática do ciclo replicativo do VHB.....	9
Figura 6- Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV-1.....	11
Figura 7- Curso sorológico da Hepatite B aguda	13
Figura 8- Curso sorológico da Hepatite B crônica	14
Figura 9- Distribuição geográfica mundial do VHB	21
Figura 10- Distribuição da hepatite B no Brasil.....	23
Figura 11- Distribuição geográfica mundial do HIV-1	24
Figura 12- Distribuição da positividade para marcadores de hepatite B segundo a faixa etária.....	46
Figura 13- Prevalência de marcadores para o VHB de acordo com o sexo.....	46
Figura 14- Comparação da contagem dos linfócitos T CD4 ⁺ dos indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.....	48
Figura 15- Comparação da contagem dos linfócitos T CD8 ⁺ dos indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.....	48
Figura 16- Comparação da carga viral plasmática do HIV-1 em indivíduos co-infectados ou não pelo VHB	50
Figura 17- Prevalência de marcadores sorológicos do VHB segundo o grau de escolaridade	52

RESUMO

Fatores de risco e formas de transmissão do *Vírus da Imunodeficiência humana* (HIV) e o *Vírus da hepatite B* (VHB) são freqüentemente os mesmos, o qual explica a alta freqüência de co-infecção envolvendo esses dois agentes. O objetivo desta pesquisa foi estimar a prevalência da infecção pelo VHB, analisar possíveis fatores de risco bem como examinar a associação entre a contagem de linfócitos T CD4⁺, CD8⁺ e carga viral plasmática em 129 portadores do HIV. Cada participante foi submetido a um questionário específico e tinha uma amostra de sangue testada para os marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs, contagem de linfócitos T CD4⁺, CD8⁺ e carga viral plasmática. A prevalência total de marcadores para o VHB foi de 46,5%, com 3,1% de soropositividade para o HBsAg, 27,1% para o anti-HBc total e 36,4% para o anti-HBs. Após ajuste por regressão logística, os marcadores sorológicos para hepatite B foram associados com as seguintes variáveis: sexo, preferência sexual e escolaridade. A freqüência de marcadores para hepatite B foi de 39,1% em homens e 16,6% em mulheres. A prevalência de marcadores para hepatite B foi 14,4% em homo/bissexuais e 15,4% em heterossexuais. A menor freqüência de hepatite B (1%) foi encontrada em pessoas com nível superior de escolaridade. Não foram observadas diferenças estatisticamente significante entre contagem de linfócitos CD4⁺, CD8⁺ e carga viral plasmática em pacientes co-infectados com VHB comparados com aqueles pacientes infectados somente com HIV.

ABSTRACT

Risk factors and forms of transmission for human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) are often the same, which explains the high frequency of co-infection involving these two agents. The objective of this investigation was to assess the prevalence of HBV and possible risk factors for this disease as well to examine association between CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes T count and plasmatic viral load in 129 patients with HIV. Each participant was submitted to a specific questionnaire and had a blood sample tested for the serologic markers HBsAg, total anti-HBc, anti-HBs, CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes T count and plasma viral load. The overall prevalence of hepatitis B virus infection was 46,5%, with positivity 3,1% for HBsAg, 27,1% for total anti-HBc and 36,4% for anti-HBs. After adjustment using logistic regression, hepatitis B serological markers were associated with the following variables: sex, sexual preference and education level. The frequency of hepatitis B markers was 39,1% in men and 16,6% in women. The prevalence of hepatitis B markers was 14,4% in homo/bisexual and 15,4% in heterosexuals. The lower frequency (1%) of hepatitis B was determined in group of individual with higher education level. No significant statistically difference was observed between CD4 and CD8 lymphocytes count and plasmatic viral load in the co-infected with HBV compared to that in patients infected only with HIV.

INTRODUÇÃO

Durante os últimos vinte anos, a infecção pelo *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) tem se disseminado de forma pandêmica, com implicações políticas e econômicas que transcendem a saúde pública (Piot *et al.*, 2001).

Da mesma forma, as hepatites virais são consideradas importante problema de saúde pública no mundo e no Brasil. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contato com o *Vírus da hepatite B* (VHB) e que cerca de 325 milhões são portadores crônicos. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) estima que 15% da população já tiveram contato com o referido vírus (Ministério da saúde, 2003a).

Fatores de risco e forma de transmissão do HIV e o VHB são freqüentemente os mesmos, o qual explica a alta freqüência da co-infecção envolvendo esses dois agentes (Pavan *et al.*, 2003).

1.1 HISTÓRICO DA INFECÇÃO PELO VHB E PELO HIV

A hepatite viral é uma doença em populações humanas com múltiplos agentes que foi primeiramente descrita no século V a.C. Quando Hipócrates descreveu a icterícia epidêmica, ele estava se referindo a pessoas infectadas com o VHB, bem como outros agentes capazes de infectar o fígado. As epidemias de icterícia têm sido descritas ao longo do tempo e foram comuns durante várias guerras nos séculos XIX e XX (Mahoney, 1999).

A existência de uma forma de hepatite de transmissão parenteral foi primeiramente documentada por Lurman em Bremen, Alemanha, em 1883, durante

campanha de vacinação contra a varíola (Lurman, apud Mahoney, 1999, p.352). Vários casos foram referidos na literatura até que, em 1947, MacCallum definiu o termo hepatite B para esta entidade clínica (MacCallum & Bauer, apud Mahoney, 1999, p.352)

O antígeno de superfície do VHB (antígeno Austrália) foi descoberto por Blumberg, no soro de um aborígine australiano (detectado com o soro de um paciente norte-americano), sendo inicialmente associado com uma série de diferentes doenças (Blumberg & Alter, 1965). Em 1970, Dane visualizou pela primeira vez a partícula viral íntegra do VHB. Posteriormente, uma série de outros antígenos associados ao VHB foi sendo descritas (Dane *et al.*, 1970).

No decorrer dos anos, tem havido considerável interesse e controvérsia sobre o início da epidemia causada pelo HIV. Embora não se saiba qual a origem do HIV, sabe-se que os humanos não são os hospedeiros naturais nem do HIV-1 e nem do HIV-2. Em vez disso, esses vírus provavelmente entraram na população humana como resultado de transmissão zoonótica do *Vírus da imunodeficiência de símios* entre primatas não-humanos e o homem (Chen *et al.*, 1996; Gao *et al.*, 1999).

O HIV é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA/AIDS) e foi primeiramente documentada em 1981, a partir de casos de sarcoma de Kaposi e pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii* em pacientes homossexuais masculinos, procedentes de grandes cidades norte-americanas (Gottlieb *et al.*, 1981; Masur *et al.*, 1981; Siegal *et al.*, 1981). Em 1982, as evidências demonstraram ser a AIDS uma entidade transmitida por meio de fluídos orgânicos como o sangue e o sêmen, portanto, uma doença infecciosa. Em 1983, Barré Sinousi *et al.*, isolaram um vírus o qual denominaram *Vírus associado à linfadenopatia* (LAV). Em 1984, Gallo *et al.*, isolaram um vírus de um paciente com AIDS o qual denominaram de *Vírus*

linfotrópico de células T humanas tipo - III (HTLV III). Visto se tratar do mesmo vírus, uma comissão internacional propôs mudar o nome para *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV).

1.2 BIOLOGIA DO VHB E DO HIV

1.2.1 Estrutura e classificação do VHB e do HIV

O VHB é membro da família *Hepadnaviridae*, que compreende uma série de vírus hepatotrópicos que infectam outras espécies animais como aves e mamíferos e que compartilham algumas características estruturais e funcionais (Büchen-Osmond, 2003).

As partículas virais infecciosas são esféricas com diâmetro de aproximadamente 42 nm, apresentam envelope de constituição lipoglicoprotéica e que envolve um capsídeo protéico de simetria icosaédrica. Este circunda o genoma viral que é constituído de uma molécula de DNA de fita dupla parcial e apresenta ainda enzimas como a transcriptase reversa (Jawetz *et al.*, 1989; Gayotto *et al.*, 2001; Focaccia *et al.*, 2003; Figura 1).

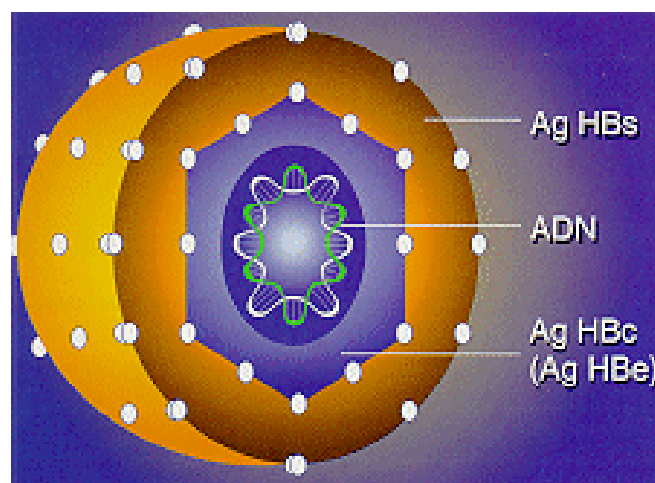


Figura 1 – Estrutura morfológica do *Vírus da hepatite B* (Fonte: www.hepnet.com/hepobfr/gag.html.)

O VHB pode ser classificado em 8 principais genótipos (A-H) baseado na diversidade de nucleotídeos e tem uma distribuição geográfica global (Campos *et al.*, 2005).

O antígeno do envelope do VHB é o HBsAg que é encontrado na superfície do vírus e é também produzido em grande quantidade circulando no sangue como partículas esféricas e tubulares com 22 nm de diâmetro. Nas partículas virais íntegras são também encontrados antígenos relacionados ao *core* viral, o HBcAg que é o principal constituinte do nucleocapsídeo. Outro antígeno associado ao *core* viral encontrado em forma solúvel no soro de pacientes infectados é o HBeAg que está relacionado com a replicação viral. Além destas proteínas, pelo menos duas outras são produzidas pelo *HBV*, o HBxAg e a DNA polimerase dependente de RNA (Mahoney, 1999).

O *Vírus da imunodeficiência humana 1* (HIV-1) e 2 (HIV-2) são membros da família *Retroviridae* e do gênero *Lentivirus* (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983; Gallo *et al.*, 1984).

A partícula viral é esférica, medindo aproximadamente 110 nm, com um *core* constituído por duas moléculas iguais de ácido ribonucleico de cadeia simples e proteínas estruturais envolvidos por um capsídeo com simetria icosaédrica. Mais externamente existe ainda um envelope de natureza lipoprotéica que abriga as glicoproteínas virais, a gp120 e a gp41 que são responsáveis pela fixação do vírus às células hospedeiras e como determinantes antigênicos. No interior do nucleocapsídeo encontram-se as enzimas necessárias para replicação viral: a transcriptase reversa, protease e integrase (Luciw, 1996; Turner & Summers, 1999).

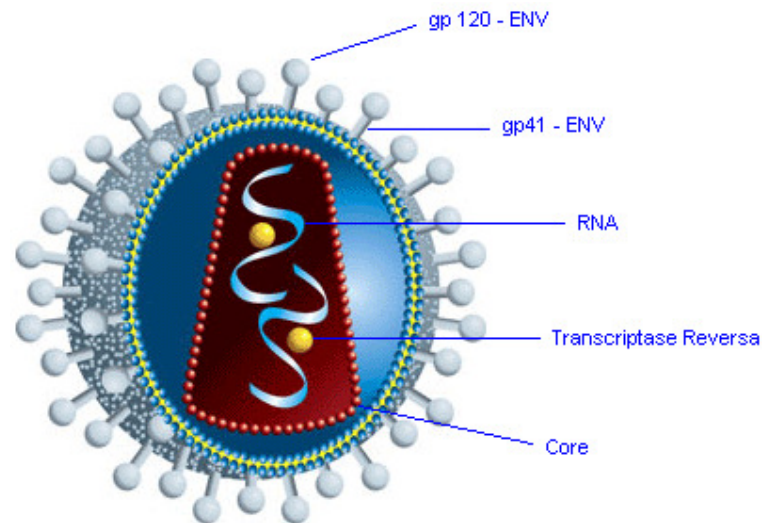


Figura 2: Estrutura morfológica do HIV-1 (Fonte: www.laboratorioigenoma.it/eng./prestazioni-sott)

1.2.2 Estrutura genômica do VHB e do HIV

O genoma do HBV é um dos menores entre os genomas dos vírus que infectam o homem e possui aproximadamente 3.200 pares de bases (Focaccia *et al.*, 2003). A sua natureza compacta se deve a sua estrutura peculiar, uma vez que a molécula de DNA é circular, em parte fita dupla, mas com uma região de fita simples de extensão variável (Seeger & Mason, 2000).

A fita mais longa é complementar aos RNAs virais e por convenção possui polaridade negativa (fita negativa). Na fita de polaridade positiva, que possui uma região de fita simples, a posição da extremidade 5' terminal é fixa, enquanto que a posição da extremidade 3' terminal é variável. Desta forma o comprimento da fita positiva é variável, correspondendo entre 50% a 90% do comprimento da fita complementar. A molécula adota uma configuração circular devido à sobreposição das duas cadeias complementares na região coesiva. Flanqueando esta região existem duas

seqüências repetidas de 11 bases (DR1 e DR2), importantes para a replicação do genoma do *VHB* (Focaccia *et al.*, 2003).

A totalidade do genoma do VHB é codificante, apresentando quatro fases de leitura aberta designadas de pré-S/S, pré-C/C, P e X. Todos os genes são codificados pela fita longa e possuem pelo menos uma região de sobreposição a outro gene. O gene pré-S/S codifica as proteínas do envelope do vírus (HBsAg); o gene pré-C/C codifica uma proteína solúvel (HBeAg) e a proteína do nucleocapsídeo (HBcAg); o gene P codifica a polimerase viral que apresenta três funções distintas (DNA polimerase, Transcriptase reversa e RnaseH) e o gene X codifica uma proteína regulatória, chamada de proteína X (Lau & Wright, 1993).

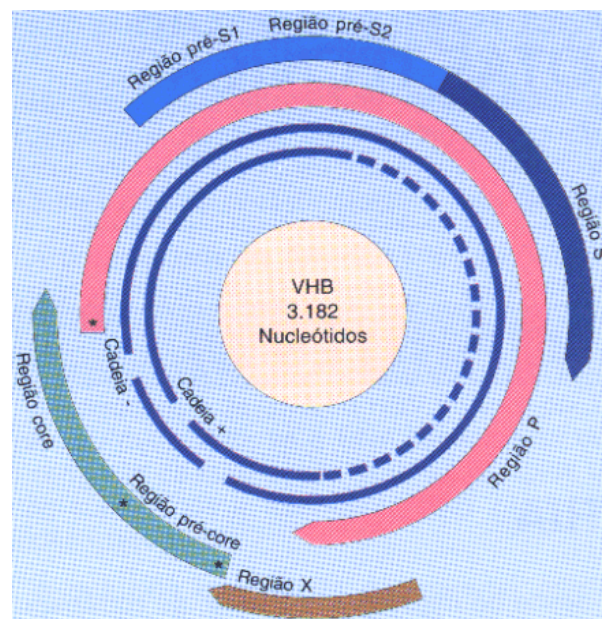


Figura 3 – Organização genômica do VHB (Fonte: <http://labmed.pt/webmail/>)

O genoma do HIV-1 é constituído de aproximadamente 9.200 nucleotídeos (9,2 kb) e consiste em três genes estruturais *gag*, *pol* e *env*, os quais são

característicos de todos os retrovírus. O gene *gag* codifica as proteínas do capsídeo viral, o gene *env* codifica as proteínas do envelope, gp120 e gp41, essenciais para a ligação e entrada viral na célula hospedeira e o gene *pol* codifica as enzimas virais transcriptase reversa, integrase e protease. O HIV-1 ainda apresenta seis genes funcionais ou acessórios que são *tat*, *rev*, *nef*, *vpr*, *vpr* e *vif* (Sleasman & Goodenow, 2003; Figura 4).

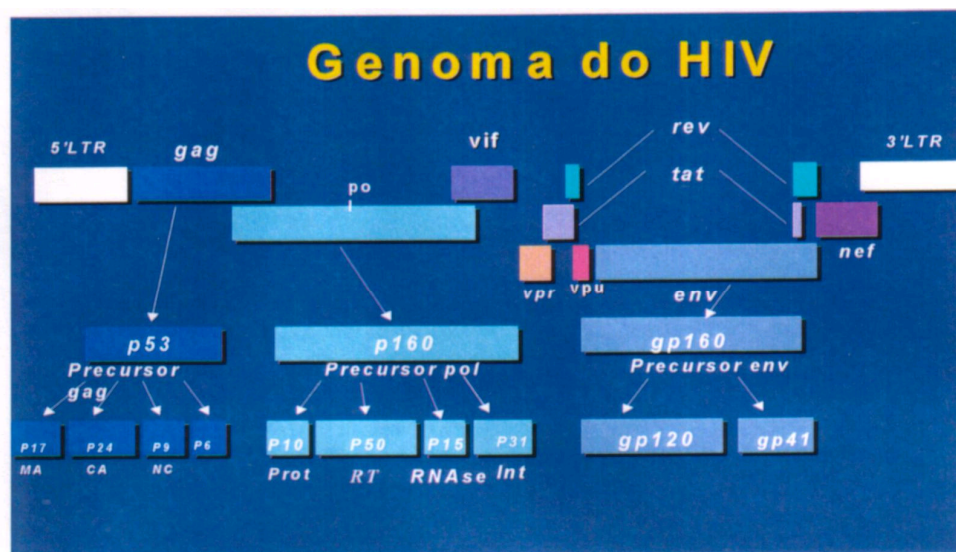


Figura 4 – Organização genômica do HIV-1(Fonte: Manual de carga viral do HIV-1)

1.2.3 Ciclo de replicação do VHB e do HIV -1

Até o momento, os eventos iniciais do ciclo replicativo do VHB incluindo adesão, entrada e liberação do genoma viral dentro do núcleo da célula, não são bem entendidos. Isto se deve, em parte, ao fato de não se conhecerem os receptores celulares para o VHB (Focaccia *et al.*, 2003).

Resumidamente, o início da replicação viral começa com a ligação e penetração do vírus à superfície da célula. Dentro do hepatócito, o genoma do VHB é

libertado para dentro do núcleo, onde se completa a síntese da cadeia positiva (incompleta) do DNA. O genoma viral é, assim, convertido numa cadeia circular fechada de DNA com ligações covalentes (cccDNA) pela DNA polimerase viral. O cccDNA é o modelo que origina o RNA mensageiro (RNAm) para a síntese das proteínas víricas e o RNA pré-genômico para a síntese do genoma viral. O RNA pré-genômico é transportado para o citoplasma, incorporado na nucleocápside e convertido na cadeia negativa do DNA pela transcriptase reversa. A síntese da cadeia positiva é então iniciada e as partículas do core, contendo DNA viral, são então envolvidas pelo envoltório viral (HBsAg). Este processo ocorre no retículo endoplasmático e complexo de Golgi e então os vírions são secretados para fora do hepatócito ou ainda podem ser transportadas para o núcleo. Onde se completa a síntese da cadeia positiva e se forma novamente o cccDNA (Feld & Locarnini, 2002; Figura 5).

Há assim, duas fontes de cccDNA: as novas partículas virais que entram no hepatócito e a translocação para o núcleo do DNA do VHB sintetizado de novo no citoplasma do hepatócito (Feld & Locarnini, 2002).

Apesar de todos os *Hepadnavirus* serem de DNA, eles replicam seu genoma pela transcrição reversa do RNA pré-genômico. Diferente dos retrovírus, eles não se integram ao genoma da célula do hospedeiro durante o curso normal de replicação (Summers & Mason, 1982; Ganem & Schneider, 2001).

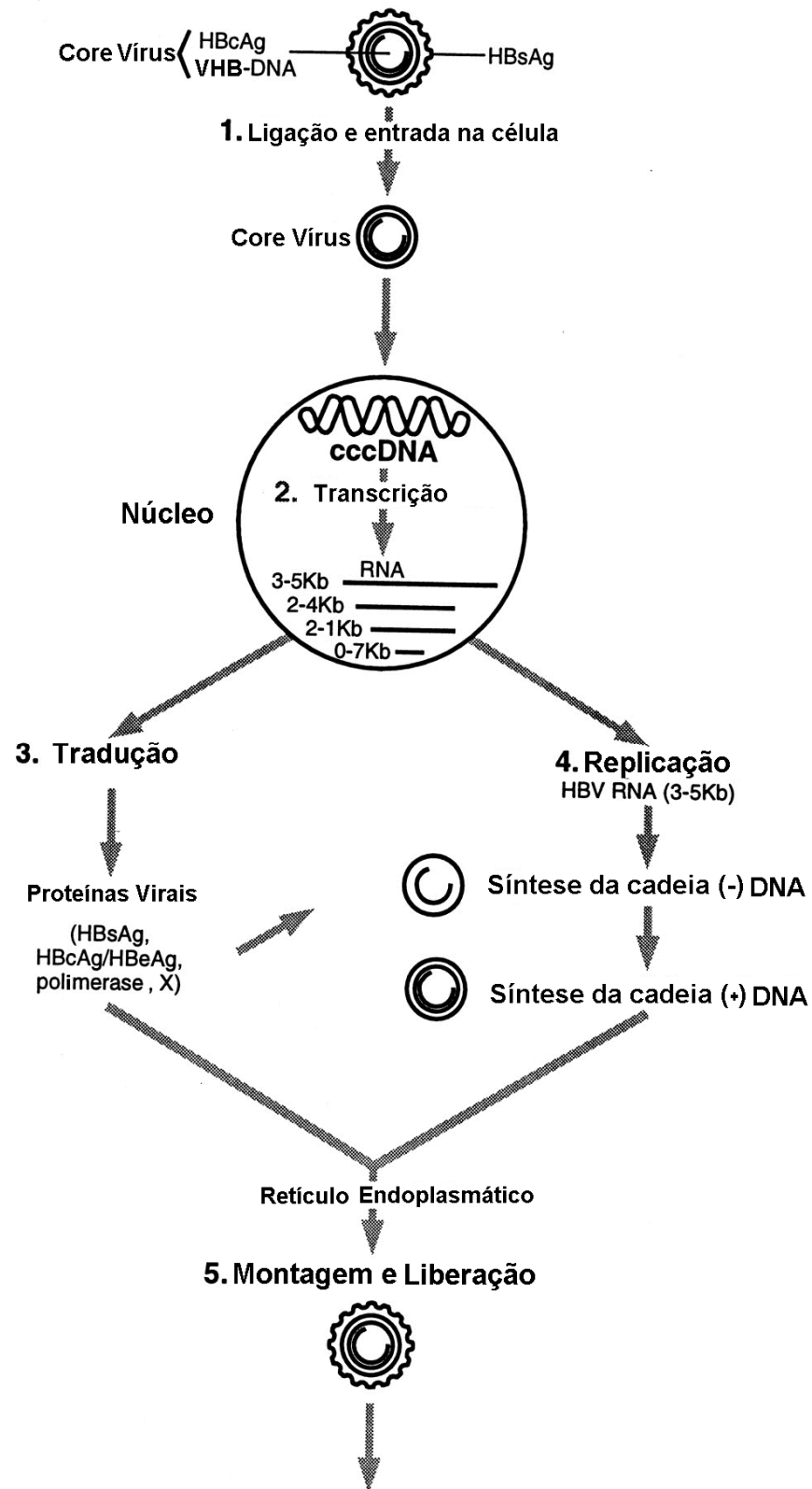


Figura 5 – Ciclo de replicação do VHB (Fonte: adaptado de Lau & Wright, 1993)

O ciclo de replicação do HIV-1 começa com a ligação da proteína do envelope viral g120 com a molécula CD4 expressada, predominantemente na superfície do linfócito T auxiliar, monócitos, macrófagos e microglia do cérebro (Schnittman & Fauci, 1994).

A entrada do vírus é facilitada por dois co-receptores CCR5 e CXCR4 (Levy, 1996). Após a ligação, o envelope viral funde com a membrana da célula alvo e o nucleocapsídeo viral entra no citoplasma. O RNA viral é transcrito em dupla fita de DNA pela TR. A recém sintetizada dupla fita de DNA viral migra para o núcleo, onde se integra ao DNA da célula hospedeira por meio da integrase. Uma vez integrado, o DNA viral na forma de provírus será replicado com o genoma celular toda às vezes que a célula entrar em divisão. Quando a célula infectada por HIV-1 é submetida à ativação ou estímulo, o provírus é reativado e ocorre a transcrição do DNA viral em RNA mensageiro o qual é então traduzido para RNA e proteínas virais. As proteínas virais são produzidas e quebradas em subunidades por meio das enzimas proteases; as proteínas virais produzidas regulam a síntese de novos genomas virais e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira. O vírion recém-formado é liberado para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluído extracelular ou infectar novas células (Schwartz & Madhavan, 1999, Figura 6).

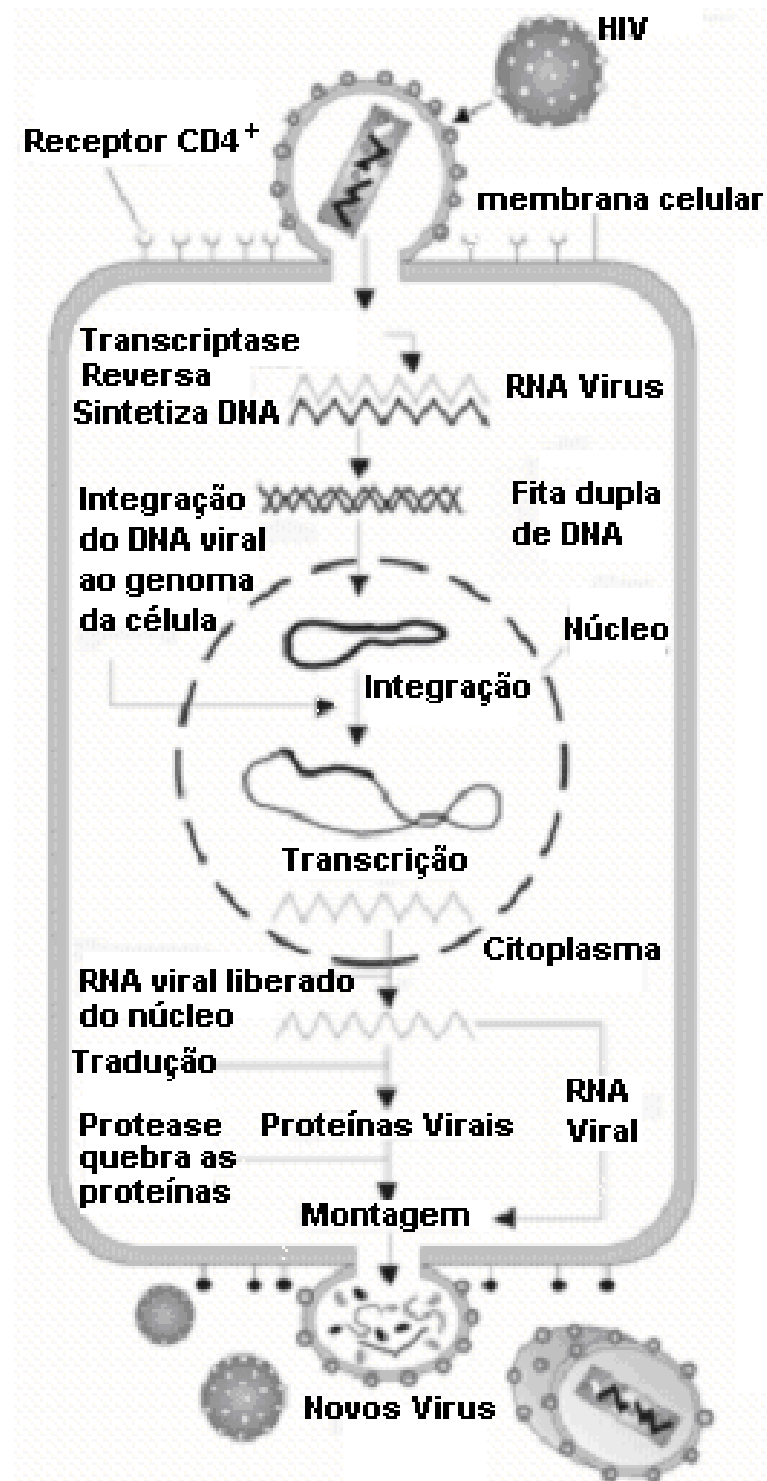


Figura 6 - Ciclo replicativo do HIV-1 (Fonte: [http:// em.wikipedia.org/wiki/hiv.](http://em.wikipedia.org/wiki/hiv.))

1.3 PATOGENIA DO VHB E DO HIV

O VHB é um vírus não citopático e a infecção com este agente está associada a largo espectro de dano hepático que varia de clareamento viral assintomático à hepatite aguda fulminante (Lee, 1997).

A patogenia do VHB depende da interação deste com o hospedeiro, da virulência do vírus, da imunidade do hospedeiro, dos fatores genéticos e das condições individuais. Vários fatores predisõem ao desenvolvimento do estado de portador crônico do VHB destacando-se a idade, o sexo e o estado imunológico. Estudos indicam que a frequência dessa evolução varia entre 90% e 100% para recém-nascidos, 20% e 30% para crianças com menos de 5 anos e 5% e 10% para adultos (Hoofnagle & Alter, 1984).

Durante a infecção aguda pelo VHB, há necessidade de uma resposta imune eficiente e coordenada, tanto humoral como celular, para que ocorra a resolução da infecção e da doença hepática associada (Focaccia *et al.*, 2003).

A resposta da célula T durante a hepatite B aguda autolimitada é caracterizada por ser vigorosa, policlonal e específica (Jung & Pape, 2002). As células T CD4⁺ exercem um papel central na resposta imune adaptativa uma vez que promovem a reatividade dos linfócitos T citotóxicos e auxiliam os linfócitos B vírus específicos a produzirem anticorpos neutralizantes contra a proteína do envelope. O mesmo não acontece na infecção crônica, onde a resposta imune celular é fraca, permitindo assim que a replicação continue elevada nos hepatócitos infectados. Embora a resposta imune nestes pacientes, seja incapaz de controlar a replicação viral, ela desempenha um importante papel para o dano da célula hepática durante o curso da infecção (Ferrari *et al.*, 2003).

O período de incubação varia de 30 a 180 dias, com média de 60 a 90 dias, seguida por uma doença aguda que permanece por algumas semanas a seis meses. O marcador sorológico HBsAg aparece antes mesmo do aparecimento dos sintomas e permanece positivo nos casos agudos por até 180 dias. Na fase inicial da infecção há o surgimento dos anticorpos da fração IgM contra o antígeno do *core* do vírus B (anti HbcIgM), este representa o primeiro sinal de resposta imune após infecção pelo VHB, visto que ele aparece antes da detecção do anti-HBs e anti-Hbe e sua presença serve para distinguir a infecção aguda da crônica. O anticorpo IgG contra o HBcAg também encontra-se presente na vigência da infecção aguda, quando aumenta progressivamente seus títulos no soro, permanecendo positivo em valores mais baixos, na maioria dos indivíduos pelo resto da vida. O anti-HBcIgG constitui o marcador clínico e epidemiológico mais importante da infecção pelo VHB. A presença do HBeAg é associado com a replicação viral ativa e o seu clareamento e conseqüente aparecimento do anticorpo respectivo (anti-HBe) é visto como marcador de parada da replicação viral (Jung & Pape, 2002; Khouri & Santos, 2004).

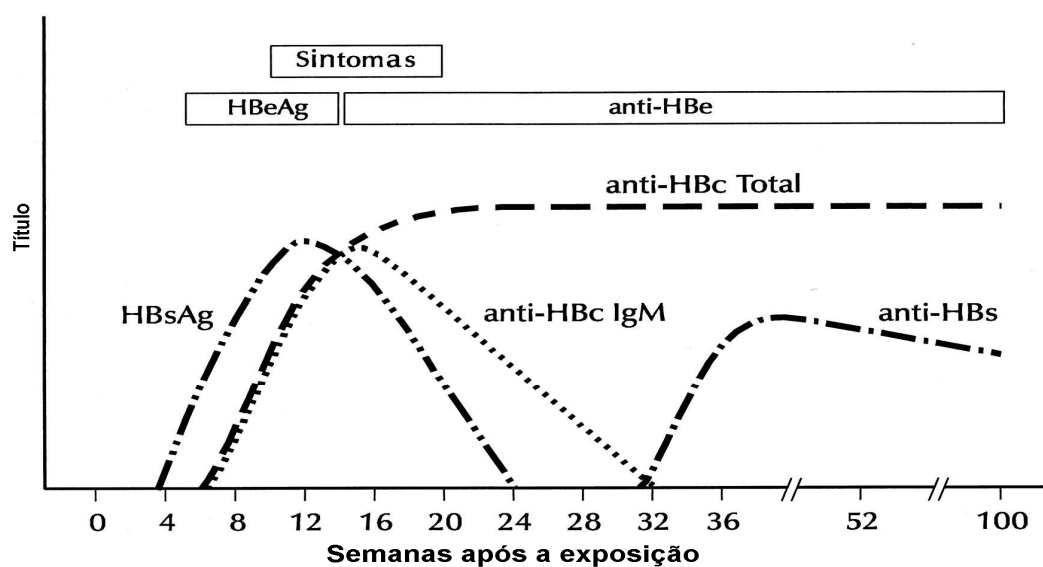


Figura 7 - Curso sorológico da hepatite B aguda (Fonte: adaptado de Mahoney, 1999).

Na hepatite B aguda autolimitada, o organismo produz anticorpos dirigidos contra o HBsAg (anti-HBs) que servem como anticorpos neutralizantes, importantes na prevenção da re- infecção viral. Este anticorpo é detectável em pacientes que se recuperaram da hepatite B aguda e em pessoas imunizadas com a vacina para o *VHB*. A permanência do marcador HBsAg por mais de 6 meses é indicativa de hepatite crônica. (Ferreira, 2000; Lok & McMahon, 2001; Jung & Pape, 2002).

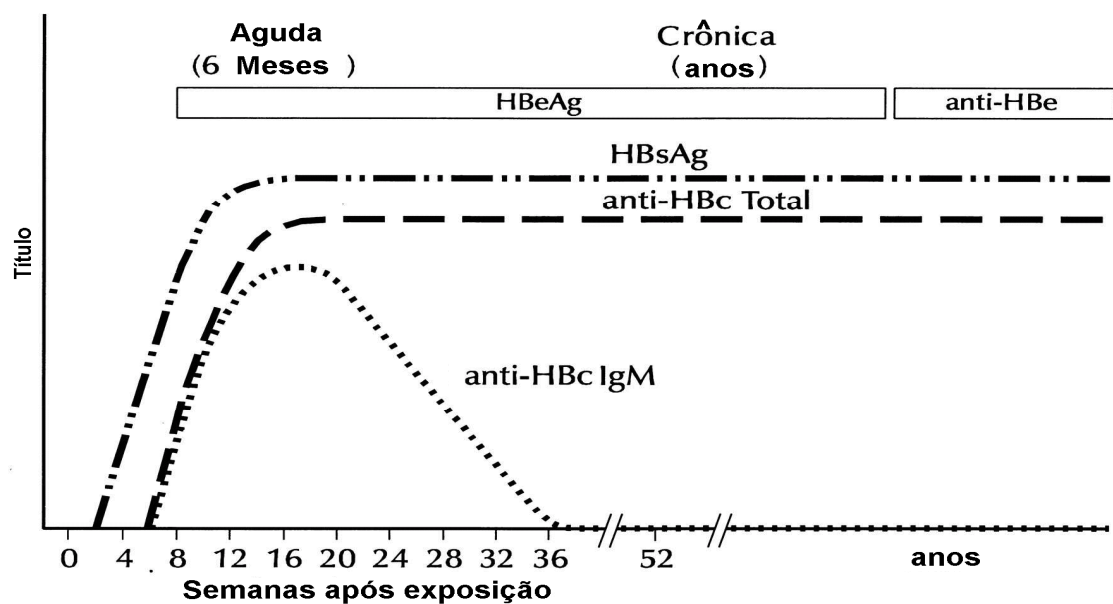


Figura 8. Curso sorológico da hepatite B crônica (Fonte: adaptado de Mahoney, 1999).

Os sinais clínicos da infecção pelo HIV-1 em pacientes variam de completa ausência de sintomas à doença aguda grave. Somente um terço dos pacientes infectados pelo HIV-1 apresentam sintomas de síndrome retroviral aguda definida como síndrome mononucleose-símile em, aproximadamente, três a seis semanas após a infecção primária, caracterizada por sinais e sintomas típicos que incluem febre, adenomegalia, faringite, exantema transitório e meningite asséptica. Estes fatos estão associados a elevados níveis de viremia, freqüentemente alcançando 10^6 cópias de

genoma viral /mL e uma significativa queda na contagem de células T CD4⁺ no sangue periférico (Sleasman & Goodenow, 2003).

A viremia aguda é seguida pela ativação de células T CD8⁺, o qual é uma resposta citotóxica para controlar a replicação viral eliminando as células infectadas. Durante este estágio, o HIV-1 é disseminado para os linfonodos e induz a uma rápida diminuição do número de linfócitos. A infecção pelo HIV-1 induz a outros mecanismos imunológicos do hospedeiro, incluindo ativação policlonal de linfócitos B, a produção de anticorpos neutralizantes, a síntese e a secreção de várias citocinas, a ativação de células Th-1 e a estimulação de resposta citotóxica por meio de células T e de células NK. Enquanto esses mecanismos podem reduzir significativamente a carga viral no sangue periférico, geralmente eles são incapazes de clarear completamente a infecção (Schwartz & Madhavan, 1999).

Esta fase inicial da infecção pelo HIV-1 é seguida por um estágio intermediário ou de latência clínica que pode durar vários anos (acima de 12 anos em alguns pacientes) e é caracterizada por uma deterioração gradual da resposta imune e depleção das células CD4⁺ periféricas (Schwartz & Madhavan, 1999). Quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ cai para menos de 200/mm³, a doença geralmente entra na fase sintomática, caracterizada por infecções oportunistas e outras condições definidoras de AIDS (Pantaleo *et al.*, 1993; Mosier, 1994; Lucas, 2001).

1.4 TRANSMISSÃO DO VHB E DO HIV-1

O VHB está presente no sangue, saliva, sêmen e secreções vaginais e em menor quantidade no suor, leite materno, lágrima e urina de indivíduos infectados. É um vírus muito resistente ao calor e outros agentes físicos, podendo sobreviver em

superfícies por muitas horas e é facilmente transmitido através de contato com fluidos corpóreos infectados (Khoury & Santos, 2004; Lavanchy, 2004).

As principais formas de contágio são as transmissões perinatal, as relações sexuais, a transfusão de sangue ou derivados, o uso de drogas intravenosas, os transplantes de órgãos ou tecidos e as lesões de pele ou acidentes com agulhas, principalmente entre profissionais da área de saúde (Alter, 2003).

Na infecção pelo VHB, não existe tendência sazonal, nem existe predileção específica para qualquer grupo etário, mas existem grupos definidos de alto risco, como os usuários de drogas injetáveis, os pacientes submetidos à hemodiálise, trabalhadores na área de saúde, recém-nascidos de mães infectadas, hemofílicos, imunodeprimidos e os que têm contato com portadores do VHB (Gayotto *et al.*, 2001).

A infecção com VHB durante a infância ocorre pela via horizontal por meio de contato domiciliar com pessoas cronicamente infectadas bem como pela via vertical, através de mães infectadas (Zampino *et al.*, 2002., Alter, 2003).

A transmissão do VHB por meio de transfusões de sangue e produtos derivados do plasma teve importante diminuição em muitos países desenvolvidos, devido a rotina de triagem de sangue para marcadores do VHB (Shiraki, 2001).

Em alguns países em desenvolvimento tais como a África sub-Sahariana, Indonésia, Índia, Ucrânia, Paquistão, Arábia Saudita, República Dominicana, a transmissão por meio de seringas e agulhas contaminadas ainda é um problema de saúde pública devido à dificuldade de se obter seringas e agulhas descartáveis (Simonsen *et al.*, 1999).

A transmissão do HIV-1 pode ocorrer por meio do contato com fluidos corpóreos contaminados. É correntemente assumido que fluidos corpóreos ricos em

células, tais como o sangue, o sêmen, a secreção vaginal e o leite materno são mais efetivos em transmitir o vírus do que fluidos deficientes em células tais como a saliva, a urina e a lágrima. A transmissão pode ocorrer através da mucosa ou da pele lesionada durante uma relação sexual (tanto heterossexual como homossexual), mas também pode ocorrer via exposição intravenosa, tais como compartilhamento de seringas e agulhas infectadas por usuários de drogas intravenosas, exposição ocupacional em profissionais de saúde ou tratamento com produtos sangüíneos (Schwartz & Madhavan, 1999).

A transfusão de sangue constituiu um importante mecanismo de transmissão do HIV-1 no início da epidemia. Com o passar dos anos e com a melhoria no diagnóstico e na qualidade do sangue, houve uma acentuada queda na transmissão por esta via (Leão, 1997). O risco de transmissão do HIV-1 de doadores de sangue durante o período de janela imunológica tem sido reduzido, significativamente, desde a introdução de ensaios combinando a detecção do antígeno p24 e ambos anti-HIV IgM e HIV-1 IgG. Em uma tentativa de reduzir ainda mais esse risco, a detecção de ácido nucléica do HIV-1 pelos testes de amplificação de ácido nucléico tem sido implementado em alguns países (Chamberland *et al.*, 2001).

A transmissão do vírus por agulhas e seringas contaminadas é também o mais eficiente meio de transmissão profissional entre trabalhadores da área de saúde (médicos, enfermeiros, pessoal de laboratório) ocorrendo durante a manipulação com instrumentos perfuro-cortantes contaminados (Ministério da Saúde/Funasa, 2002).

As crianças nascidas de mães infectadas se tornam infectadas devido à transmissão transplacentária ao feto, à infecção perinatal que ocorre perto do nascimento ou à infecção pós-parto através do aleitamento materno (Sleasman & Goodenow, 2003).

1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO VHB E DO HIV-1

Devido os sintomas clínicos da infecção pelo VHB serem indistinguíveis de outras formas de hepatite viral, o diagnóstico definitivo é dependente de testes sorológicos que buscam identificar no soro os antígenos (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (Anti-HBc, Anti-HBe e Anti-HBs) presentes nessa infecção (Ferreira, 2000).

Existem também os testes moleculares (pesquisa quantitativa e qualitativa do DNA do VHB) úteis em determinar a resposta ao tratamento da infecção crônica pelo VHB. A análise do seqüenciamento de ácido nucléico tem sido usada para identificar variantes genéticas e identificar fonte comum de surtos de infecção pelo VHB (Foccacia, 2003).

O sorodiagnóstico continua sendo o método primário para detectar a infecção pelo HIV-1 já estabelecida. A triagem é realizada principalmente por meio de ensaios imunoenzimáticos do tipo ELISA e confirmadas pela técnica de Western blot. Este teste detecta anticorpos para proteínas do HIV purificadas e separadas por eletroforese, entretanto, versões mais recentes deste método utilizam proteínas recombinantes do HIV (Machado & Costa, 1999; Lindbäck *et al.*, 2000).

Outros métodos estão disponíveis para o diagnóstico da infecção por HIV tais como o método da captura do antígeno p24 e técnicas moleculares para detecção e quantificação do genoma viral. As técnicas de quantificação de ácido nucléico e de quantificação de linfócitos T CD4⁺ no sangue periférico, são úteis na avaliação do prognóstico da doença e na avaliação do uso de drogas anti-retrovirais (Fields *et al.*, 1996; Sitnik & Pinho, 1998; Pilcher *et al.*, 2004).

1.6 TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VHB E DO HIV-1

Não existe tratamento específico para hepatite viral aguda. São considerados candidatos ao tratamento apenas indivíduos com infecção crônica pelo VHB (HBsAg – positivo > 6 meses) com replicação viral comprovada com HBeAg positivo e/ou DNA-VHB > 10^5 cópias/ml. Além disso, deve ser selecionado apenas pacientes com doença em atividade, evidenciado por elevados níveis de alanina aminotransferase (ALT) no soro e/ou doença hepática ativa na biópsia hepática (Lok & McMahon, 2001).

O objetivo do tratamento da hepatite B crônica é a supressão da replicação do VHB com conversão de alta para baixa fase replicativa, ou seja, soroconversão HBeAg para anti-HBe com associado declínio do VHB DNA para menos que $10^5 - 10^6$ cópias/ml (Davis & Gary, 2002). Atualmente, dois agentes terapêuticos encontram-se aprovados para uso na hepatite B crônica: o Interferon alfa ($IFN\alpha$) e a Lamivudina (LAM). O Adefovir dipivoxil é aprovado nos Estados Unidos e Europa (Lavanchy, 2004).

A abordagem clínica da infecção pelo HIV-1 e de suas complicações é bastante complexa. O principal objetivo da terapia anti-retroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada. O tratamento anti-retroviral é recomendado para todos os pacientes infectados pelo HIV-1 que sejam sintomáticos, independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$ e para aqueles assintomáticos com contagem de linfócitos T $CD4^+$ abaixo de $200/mm^3$ (Ministério da Saúde, 2004b).

Três classes de agentes anti-retrovirais estão comumente disponíveis tais como os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, os inibidores da

transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo e os inibidores da protease. Novas classes de drogas bem como variações de antigas drogas estão em desenvolvimento, aumentando assim as opções de tratamento (Gallant, 2002).

A lamivudina é um análogo nucleosídeo que suprime a replicação do HIV-1 e do *VHB* e por isso tem sido usada no tratamento de pacientes co-infectados, sozinha ou em combinação com outros retrovirais (Cooley & Sasadeusz., 2003). As vantagens do tratamento com lamivudina é que ela é administrada oralmente, apresenta uma excelente tolerância e pode ser usada em pacientes com cirrose descompensada. A maior desvantagem do tratamento com Lamivudina é o desenvolvimento de mutantes resistentes à droga (Rockstroh , 2003).

Adefovir dipivoxil é um análogo nucleotídeo que tem excelente atividade contra o *VHB* e o HIV-1. A droga tem sido avaliada para o tratamento da co-infecção HIV-1 e *VHB*, particularmente para indivíduos resistentes à lamivudina (Rockstroh, 2003).

1.7 EPIDEMIOLOGIA DO VHB E DO HIV-1

A frequência e os padrões de infecção pelo *VHB* variam marcadamente em diferentes países. Aproximadamente 45% da população do mundo mora em áreas onde a prevalência da infecção crônica pelo *VHB* é alta ($\geq 8\%$ da população é HBsAg positiva), 43% vivem em áreas onde a prevalência é moderada (2 a 7% da população é HBsAg positiva) e 12% vivem em áreas de baixa endemicidade ($<2\%$ da população é HBsAg positiva) (Alter, 2003).

A divisão do mundo em áreas de baixa, intermediária e alta endemicidade para o *VHB* baseia-se na prevalência de marcadores da infecção e nas

vias de transmissão primárias encontradas nas mais diversas regiões. As áreas de alta endemicidade, são aquelas onde grandes partes da população se infecta pelo VHB, com especial ênfase para a infecção adquirida no período perinatal e durante a infância (Foccacia, 2003).

Segundo a Organização Mundial de Saúde áreas de alta endemicidade incluem África sub-sahariana, partes da China, sudeste da Ásia, partes do Oriente médio, ilhas do Pacífico, partes da América do Sul tais como a Bacia Amazônica, República Dominicana e Haiti; áreas de intermediária endemicidade, onde ocorre um misto de transmissão na infância e adultos, inclui Leste Europeu, Mediterrâneo, Rússia, partes da América do Sul e América Central. Áreas de baixa endemicidade incluem Europa Ocidental, América do Norte e Austrália (World Health Organization/WHO, 2003). Nestas regiões, a transmissão perinatal e na infância é relativamente incomum. A maioria das infecções ocorre entre adultos por via de transmissão sexual, uso de drogas injetáveis ou exposição ocupacional a sangue e material contaminado (Foccacia, 2003).

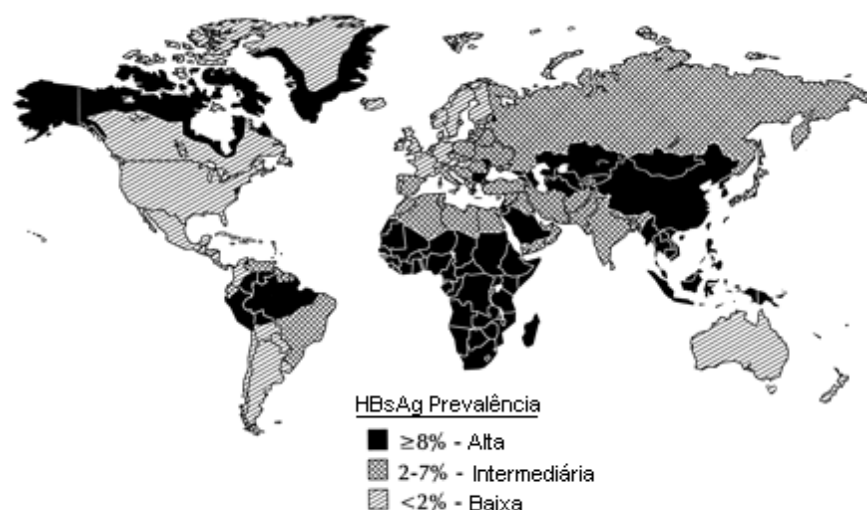


Figura 9 – Distribuição Geográfica Mundial da infecção pelo VHB (Fonte: Ferreira, 2000)

Na América Latina, a distribuição da infecção é heterogênea, havendo regiões classificadas dentro de todos os níveis endêmicos. Em um estudo realizado por Silveira *et al.*(1999), em seis países da América Latina, as mais altas prevalências foram encontradas na República Dominicana (21,4%) e no Brasil (7,9%), seguido pelo Venezuela (3,2%) e Argentina (2,1%). As mais baixas prevalências foram encontradas no México (1,4%) e Chile (0,6%). Essas prevalências contrastantes se devem a diferenças geográficas, climáticas, socioeconômicas, grau de urbanização e origem étnica.

No Brasil, existem muitas diferenças em termos geográficos, climáticos, econômicos e na origem étnica da população e todas essas diferenças interferem na epidemiologia das doenças (Clemens *et al.*, 2000).

Estudo de soroprevalência da hepatite B realizado em quatro capitais brasileiras mostrou uma taxa geral de 7,9% de anti-HBc positivo. Sendo que a mais alta prevalência foi observada na região norte (Manaus) que foi de 21,4% e a mais baixa no nordeste (Fortaleza) que foi de 1,2% (Clemens *et al.*, 2000).

Em alguns locais da região Amazônica, no Estado do Espírito Santo e no oeste do Estado de Santa Catarina, há áreas consideradas de alta endemicidade (Paula *et al.*, 2001; Chávez *et al.*, 2003; Mazzuco *et al.*, 2003; Braga *et al.*, 2004; Khouri *et al.*, 2005).

No estado do Amapá, os dados sobre a prevalência da hepatite B são escassos, não existem trabalhos de soroprevalência publicados nessa região. Entretanto, segundo dados obtidos pela Coordenação Estadual de Vigilância Epidemiológica foram notificados 73 casos de positividade para o marcador HBsAg no ano de 2004 e 92 para o ano de 2005 (Sistema Nacional de Notificações e Agravos, 2005).

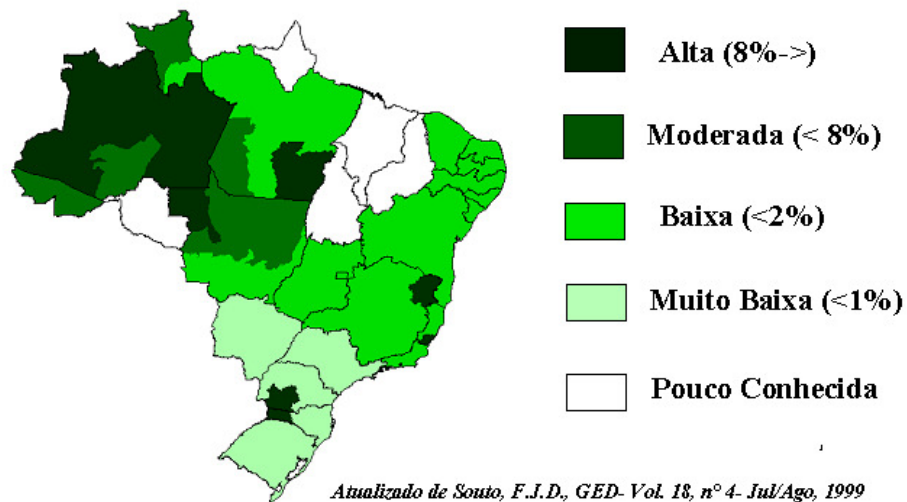


Figura 10: Prevalência da hepatite B no Brasil (Fonte: Atualizado de Souto, 1999).

A epidemia da infecção pelo HIV-1 representa fenômeno global, dinâmico e instável, o modo como ela ocorre em diferentes regiões do mundo depende entre outros fatores, do comportamento humano individual e coletivo (Brito *et al.*, 2000).

Segundo a UNAIDS, estima-se que até o final de 2005, 40,3 (36,7 – 45,3) milhões de pessoas em todo mundo estavam vivendo com o HIV, sendo que cerca de 4,9 milhões de pessoas adquiriram o HIV em 2005. A África sub-Sahariana continua sendo a região mais afetada com 70% das pessoas vivendo com HIV/AIDS. Um terço das pessoas vivendo com HIV-1 são pessoas jovens com idade entre 15-24 anos. As novas infecções incluem um número estimado de 700.000 menores de quinze anos e o número estimado de adultos e crianças que morreram de AIDS em 2005 foi cerca de 3,1 milhões (UNAIDS/WHO, 2005).

Dos 39,4 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, 25,8 milhões vivem na África sub-Sahariana, 7,4 milhões no sul e sudeste da Ásia, 1,8 milhões na América Latina, 300.000 mil no Caribe, 1,6 milhões na Europa Oriental e Ásia Central, 870.000 mil no leste da Ásia , 510.000 mil no norte da África e Oriente Médio, 720.000 mil na Europa Ocidental e central, 74.000 mil na Oceania e 1,2 milhões na América do Norte (UNAIDS/WHO, 2005).



Figura 11- Distribuição Mundial da infecção causada pelo HIV-1 (Fonte: UNAIDS, 2005).

Desde que o primeiro caso de AIDS no Brasil foi notificado na cidade de São Paulo em 1980 até dezembro de 2004, a epidemia não pára de crescer. O Ministério da Saúde notificou 362.364 casos de AIDS, desse total 251.050 foram em homens e 111.314 em mulheres (Ministério da Saúde, 2004a).

Os segmentos populacionais mais afetados no início da epidemia foram os homossexuais masculinos, os hemofílicos e outras pessoas que receberam sangue e hemoderivados. Inicialmente, a epidemia se restringiu aos grandes centros urbanos e era predominantemente masculina (Brito *et al.*, 2000).

Atualmente, devido a profundas desigualdades da sociedade brasileira, a infecção pelo HIV-1 tem sofrido profundas transformações epidemiológicas. A epidemia deixou de estar restrita a grandes centros urbanos e avança em direção aos municípios de médio e pequeno porte. Também houve aumento significativo na transmissão por via heterossexual, o que implica no aumento de casos em mulheres (Brito *et al.*, 2000).

Em estudo recente, Szwarcwald *et al.*, (2000) caracterizaram a evolução temporal da epidemia da AIDS no Brasil. Constatou-se que apesar de registrar as maiores taxas de incidência, a região sudeste apresenta atualmente o menor ritmo de crescimento e a maior tendência à estabilidade. Analisando as taxas médias de incidência e tamanho dos municípios, observa-se que os maiores ritmos de crescimentos ocorreram entre os municípios pequenos com menos de 50.000 habitantes. Por outro lado se observa que há desaceleração da velocidade de crescimento nas cidades grandes com mais de 500 mil habitantes, com exceção da região sul.

Quanto à distribuição dos casos de AIDS por categoria de exposição nas grandes regiões observam-se padrões regionais distintos. As regiões Norte e Nordeste são caracterizados pelo predomínio da transmissão sexual para ambos os sexos, com baixas proporções de casos registrados em usuários de drogas injetáveis (UDI). Diferentemente, na região Sul e Sudeste, se destacam a transmissão por UDI com percentuais semelhantes aos de transmissão heterossexual (Szwarcwald *et al.*, 2000).

No Estado do Amapá, desde o ano de 1988 até 2005, foram notificados 371 casos de AIDS, sendo que desse total 249 são do sexo masculino e 122 são do sexo feminino. Como o que acontece no resto do país, percebe-se uma tendência de crescimento dos casos nas mulheres. A faixa etária mais acometida é de 20-34 anos para

ambos os sexos, seguidos do grupo de 35-49 anos. O maior número de casos encontra-se na capital do Estado, Macapá, com 291 casos (Sistema Nacional de Notificações e Agravos, 2003).

1.8 PREVENÇÃO E CONTROLE DA INFECÇÃO PELO VHB E PELO HIV-1

A imunização com vacina para hepatite B é o mais eficiente meio de prevenir a infecção pelo VHB e suas conseqüências (Kao & Chen, 2002). A OMS recomendou que a vacina para hepatite B fosse incorporada no programa de imunização de crianças em países com taxas de portadores maiores que 8% em 1995 e para todos os países em 1997, prevenindo dessa forma a transmissão vertical (Kane, 1995).

No que diz respeito ao HIV, ainda não está disponível, até o momento, uma vacina. O desenvolvimento de uma vacina contra o HIV tem sido impedido por diversos fatores tais como a variabilidade genômica do vírus, a falta de um modelo animal, a falta de marcador de imunidade protetora, o modo intracelular de transmissão do HIV-1 e a natureza persistente da infecção. Apesar disso, os esforços continuam para o desenvolvimento de uma vacina (Schwartz & Madhavan, 1999).

A triagem sorológica de doadores de sangue tem melhorado a qualidade do sangue e dos órgãos doados para transfusão e transplantes, diminuindo assim o risco de transmissão do HIV e do VHB por esta via (Chamberland *et al.*, 2001).

A interrupção da transmissão perinatal do VHB e do HIV pode ser conseguida pelo tratamento com agentes antivirais nas mães infectadas (Sperling *et al.*, 1996; Van Nunen *et al.*, 2000). No caso da hepatite B, outra estratégia de prevenção e controle inclui imunização passiva pela imunoglobulina a recém-nascidos cuja mãe é HBsAg positiva (Van Nunen *et al.*, 2000).

Os profissionais da área de saúde têm um aumentado risco de exposição ao HIV-1 e VHB. A transmissão ocupacional pode ser evitada por se adotar normas de precauções universais ao lidar com fluídos orgânicos tais como o uso de luvas de látex, protetores faciais, não recapeamento de agulhas assim como o descarte e a esterilização correta de materiais contaminados (CDC, 1988).

Visto que as infecções por VHB e HIV são transmitidas pela via sexual, um vigoroso programa educacional para promover a prática do sexo seguro é essencial para reduzir o risco de transmissão por esta via (Roper *et al.*, 1993).

1.9 A CO-INFECÇÃO VHB E HIV-1

1.9.1 Epidemiologia da co-infecção VHB/HIV

O fígado é um sítio comum de patologias nos indivíduos infectados com o *Vírus da imunodeficiência humana*, sendo que hepatomegalia e provas de função hepática anormal têm sido visto com freqüência em alguns pacientes. Indivíduos imunodeprimidos pelo HIV estão sob risco de uma ampla variedade de doenças, incluindo doenças oportunistas que podem envolver o fígado, usualmente como parte da disseminação da doença (Goldin & Lloyd, 2002).

Desde o advento da terapia anti-retroviral, a infecção pelo HIV em alguns países sofreu uma mudança dramática. No passado, a doença causada pelo HIV era universalmente fatal devido às infecções oportunistas ou neoplasia, agora com a terapia retroviral, o infectado pode persistir com a doença crônica por décadas sem doenças oportunistas. Como resultado, o espectro da doença hepática visto na infecção pelo HIV têm mudado (Goldin & Lloyd, 2002).

Pacientes co-infectados com hepatites virais recebendo terapia anti-retroviral, que geralmente apresentam mínima imunossupressão, têm apresentado aumentada morbidade e mortalidade. Adicionalmente, muitas das drogas usadas no tratamento do HIV têm efeitos hepatotóxicos. Doença hepática terminal é agora uma das principais causas de morte na população de HIV positivos (Salmon-ceron., 2005).

O HIV e o *Vírus da hepatite B* apresentam as mesmas vias de transmissão o que explica o alto índice de co-infecção (Kottiril *et al.*, 2005).

Portanto, um UDI poderia facilmente se tornar co-infectado pelo VHB e HIV, seja simultaneamente ou seqüencialmente, devido ao fator comum de transmissão parenteral. Nestes casos é difícil determinar qual infecção o paciente adquiriu primeiro. Esses fatores podem determinar o curso da doença no paciente e dificultam a comparação de estudos publicados (Spaulding *et al.*, 1999).

Não existem números exatos publicados de pacientes co-infectados VHB e HIV-1, contudo, estima-se que 70-90% dos pacientes infectados pelo HIV-1 tem marcadores sorológicos de infecção pregressa pelo VHB, dependendo dos fatores de risco prevalentes em uma dada população (Sud *et al.*, 2001).

Os grupos populacionais com as maiores prevalências de co-infecção são homossexuais masculinos, usuários de drogas injetáveis e pacientes provenientes de áreas endêmicas para a hepatite B, outros grupos de risco apresentam taxas mais baixas (Solomon *et al.*, 1990).

Em um estudo de exposição ao VHB em 295 pacientes Cubanos infectados pelo HIV encontrou-se prevalência de 45,5% de anti-HBc e 5,1% para HBsAg (Rodriguez *et al.*, 2000).

Entre os UDI, 90% dos indivíduos soropositivos para o HIV apresentaram positividade para o anti-HBc e 60% para o anti-HBs (Rodriguez-Mendez *et al.*, 2000).

Em um estudo de coorte em indivíduos gregos infectados pelo HIV, de diferentes grupos de risco, foi observada uma prevalência de VHB de 67,4%. Sendo que 71,8% em homo/bissexuais, 35,3% em heterossexuais, 91,7% em UDI'S e 90,9% em receptores de transfusão de sangue (Dimitrakopoulos *et al.*, 2000).

No Brasil, em um estudo de prevalência de hepatite B e C em pacientes infectados pelo HIV em São Paulo, dos 1.693 indivíduos investigados, 654 (38,6%) eram anti-HBc positivo e 96 (5,7%) apresentaram positividade para o HBsAg (Mendes-Corrêa *et al.*, 2000).

Estudos de marcadores sorológicos do VHB em usuários de um Centro de Testagem para o HIV, na cidade de Ribeirão Preto, mostraram índices de positividade de 42,9% (Monteiro *et al.*, 2001).

Pavan *et al.*, (2003) realizaram um estudo de prevalência de marcadores de hepatites virais em 232 pacientes provenientes da cidade de Campinas, SP, soropositivos para o HIV e demonstrou que 5,3% eram HBsAg positivo e 44,2% eram anti-HBc positivo. No presente estudo, não houve diferença significativa na prevalência de anti-HBc em UDI (40%) e homossexuais (44%), mas quando se relacionou a presença de anti-HBc e o modo de transmissão foi analisada, encontrou-se que pacientes HIV positivo que tinham sido contaminados pela via sexual tiveram uma

prevalência significativa de anti-HBc tendo sido maior que aqueles contaminados por sangue. Esses resultados refletem a importância da transmissão sexual do VHB.

Souza *et al.*, (2004) em um estudo de prevalência e fatores de risco da co-infecção HIV/VHB, encontraram prevalência total de 40,9% e as variáveis que mostraram associação com a infecção pelo VHB foram idade, nível superior de escolaridade, antecedente de icterícia, tempo passado como presidiário, existência de parceria homossexual e positividade para o *Vírus da hepatite C* (VHC).

Em uma investigação de marcadores de hepatite B em uma população de portadores do HIV na cidade de Belém, Pará foi encontrado uma prevalência global de 51%, sendo que a prevalência mais elevada foi encontrada em indivíduos que referiram comportamento homossexual quando comparados com os que referiram comportamento heterossexual. Na análise da situação conjugal, a categoria com companheiro fixo/casado apresentou frequência de 31% e a frequência no grupo sem companheiro fixo foi de 58,7% (Monteiro *et al.*, 2004).

1.9.2 O impacto do HIV na progressão da infecção pelo VHB

Existem muitas evidências que a co-infecção com o HIV modifica a história natural da infecção pelo VHB (Horvath & Raffanti, 1994; Colin *et al.*, 1999; Chung & Kinm, 2001). Pacientes soropositivos para o HIV-1 tem imunidade celular diminuída, possibilitando o aumento da replicação viral do VHB evidenciado pelo aumento na frequência de marcadores de replicação viral, ou seja, HBeAg e VHB-DNA positivo (Mai *et al.*, 1996).

A resolução da infecção causada pelo VHB depende de uma eficiente resposta celular. Visto que a infecção pelo HIV leva à diminuição gradativa de

linfócitos T CD4⁺, o sistema imune do hospedeiro não responde plenamente e o curso natural da infecção pelo VHB pode ser alterado (Poles & Dieterich, 2002).

A persistência da infecção pelo VHB é mais comum entre indivíduos infectados com o HIV-1 sendo a prevalência de infecção crônica maior quando comparados com aqueles que são soronegativos para o HIV (Hyams, 1995).

Vários estudos de acompanhamento realizados em homossexuais masculinos, portadores crônicos do VHB, demonstraram um significativo aumento nos níveis de replicação viral evidenciado pela presença de HBeAg, HBcAg, VHB-DNA e DNA polimerase no soro e nos hepatócitos nos indivíduos co-infectados pelo HIV quando comparados com os infectados só pelo VHB. Embora a replicação viral esteja aumentada, a atividade inflamatória da doença hepática e os níveis de aminotransferases estavam diminuídos nesses indivíduos, sugerindo que a hepatite B crônica pode ser menos severa quando acompanhadas com a infecção pelo HIV (McDonald *et al.*, 1987; Bodsworth *et al.*, 1989; Mills *et al.*, 1990; Gilson *et al.*, 1997).

Esses estudos demonstram que o VHB não é citopático, visto que a replicação viral não está diretamente associada com o grau de atividade histológica e confirmam a importância da resposta imune na patogênese da hepatite B. Isso explicaria porque nos indivíduos co-infectados com o HIV, com imunossupressão, apresentem uma diminuição na severidade da doença hepática (Gilson *et al.*, 1997; Ferrari *et al.*, 2003).

Por outro lado, estudo de acompanhamento realizado em indivíduos com infecção crônica pelo VHB, mostrou que a co-infecção pelo HIV-1 está associada com um alto nível de replicação do VHB e um alto risco de desenvolvimento para cirrose

hepática, principalmente naqueles com baixa contagem de linfócitos T CD4⁺ (Colin *et al.*, 1999; Martino *et al.*, 2002).

Thio *et al.*, (2002) em um estudo prospectivo de coorte realizada em homossexuais masculina observaram que a taxa de mortalidade por doença hepática foi mais elevada em homens com HIV e HBsAg do que naqueles somente com infecção pelo HIV-1 ou somente com o HBsAg. Nos indivíduos co-infectados, a mortalidade por doença hepática foi mais elevada naqueles que apresentaram baixa contagem de linfócitos T CD4⁺ e era duas vezes mais elevada após 1996 quando a terapia anti-retroviral foi introduzida.

Em um estudo recentemente realizado com pacientes infectados pelo HIV-1 que morreram de doença hepática revelou que a mesma estava associada com vírus hepatotrópicos. Sendo que doença hepática foi a causa mais freqüente de morte entre pacientes co-infectados com VHB ou VHC. O carcinoma hepatocelular estava presente em 15% dos pacientes que morreram de doença hepática e estava associado com a co-infecção pelo VHB (Salmon-eron, 2005).

Esses dados, aparentemente contraditórios, sobre a gravidade da doença hepática nos indivíduos co-infectados podem estar relacionados à diferença na prevalência de genótipos do VHB e de linhagens mutantes HBeAg defectivo bem como a diferentes graus de imunossupressão e prevalência de co-fatores associados com dano hepático tais como o uso de drogas hepatotóxicos, uso de terapia antiretroviral, uso de álcool, co-infecção com *Vírus da hepatite C* e *Vírus da hepatite delta* (Puoti *et al.*, 2002).

1.9.3 O impacto do VHB na progressão da infecção pelo HIV

Nos últimos 15 anos, vários estudos têm sido realizados para avaliar o impacto da co-infecção do VHB na progressão da doença causada pelo HIV-1 (Puoti *et al.*, 2002).

Os dados são conflitantes, alguns estudos revelam uma taxa aumentada de progressão para AIDS ou reduzida sobrevivência entre indivíduos com AIDS terminal que eram co-infectados pelo VHB (Eskild *et al.*, 1992; Ockenga *et al.*, 1997). Por outro lado, estudos longitudinais não mostraram nenhum impacto da co-infecção na depleção de linfócitos T CD4⁺, na progressão para AIDS ou na AIDS, induzindo a mortalidade (Gilson *et al.*, 1997; Sinicco *et al.*, 1997; Lincoln, 2003).

Estudos têm sido conduzidos para investigar a interação molecular entre os dois vírus. Um estudo tem demonstrado que a proteína VHB-X (HBxAg) induz a replicação do HIV e a transcrição das longas terminações repetidas (LTR) do HIV-1. Esses resultados obtidos *in vitro* sustentam a hipótese que o HBxAg poderia contribuir para a mais rápida progressão para AIDS em indivíduos co-infectados (Gomes-Gonzalo *et al.*, 2001).

Dimitrakopoulos *et al.*, (2000) em um estudo retrospectivo examinaram a prevalência do VHB em uma coorte de 181 indivíduos gregos infectados pelo HIV de diferentes grupos de risco. Os indivíduos que eram HBsAg positivo tinham uma média de sobrevivência de 22 meses, ao passo que os HBsAg negativo apresentavam uma média de 26 meses de sobrevivência, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Concluindo, portanto, que o tempo de sobrevivência à AIDS não foi afetado pela presença da co-infecção. Resultados similares foram obtidos em um estudo longitudinal realizado na Austrália, onde se evidenciou que a infecção causada pelo

HIV-1 não foi afetada adversamente pela co-infecção com o VHB (Lincoln *et al.*, 2003).

Em um outro estudo de acompanhamento, 472 indivíduos foram divididos em quatro subgrupos: HIV/VHB, HIV/VHC, múltiplas hepatites e só HIV, dentre os quais cento e trinta e quatro desses morreram durante o acompanhamento. Mortalidade por doença hepática foi observada em 55 indivíduos, sendo que a mesma era mais freqüente naqueles co-infectados com hepatite B ou C do que nos indivíduos que eram só HIV positivo. Por outro lado, mortes pelo HIV eram similares em indivíduos co-infectados e não co-infectados pelo VHB, mostrando assim que a co-infecção com VHB não propicia nenhuma desvantagem em termos de sobrevivência à AIDS (Bonacini *et al.*, 2004).

Recentemente, resultados similares foram obtidos em uma coorte realizada na Europa na qual foram investigados prevalência da hepatite B, sobrevivência, progressão clínica, supressão do HIV e recuperação dos linfócitos T CD4⁺ após terapia retroviral, de acordo com o status HBsAg / HIV. A co-infecção com VHB não influenciou na resposta imunológica e virológica à terapia anti-retroviral, mas aumentou significativamente a mortalidade relacionada a problemas hepáticos (Konopnicki *et al.*, 2005).

Essas investigações, entretanto, sofrem muitas limitações, tais como o pequeno número de amostras, a falta de informações do número de linfócitos TCD4⁺, a representação incompleta de categorias de transmissão, o desconhecimento da data da infecção pelo HIV e hepatite B e o conhecimento parcial de marcadores para o VHB (Puoti *et al.*, 2002).

1.10 OBJETIVOS

1.10.1 Objetivo geral

Descrever a epidemiologia da co-infecção pelo VHB em indivíduos portadores do HIV-1 e / ou com SIDA/AIDS na cidade de Macapá, Amapá.

1.10.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar a prevalência de marcadores sorológicos para a hepatite B em um grupo de portadores do HIV e / ou com SIDA/AIDS.
- 2) Analisar possíveis fatores de risco e relacioná-los com a co-infecção.
- 3) Verificar a associação da co-infecção HIV / VHB e os níveis de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T CD8⁺.
- 4) Verificar a associação da co-infecção HIV / VHB e os níveis de carga viral plasmática do HIV-1.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 OBTENÇÃO E COLETA DAS AMOSTRAS

Foram coletadas 129 amostras de sangue em indivíduos soropositivos para HIV provenientes do Serviço de Assistência Especializada (SAE-AP) no período de janeiro a outubro de 2004, para a realização de quantificação de carga viral, contagem de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ e sorologia para a hepatite B. A coleta foi aleatória de uma amostra de conveniência. Os pacientes assinaram um Termo de consentimento livre e esclarecido, concordando em participar na pesquisa. Para obtenção das informações relativas às características individuais e aos fatores de risco para hepatite B foi aplicado a cada participante um questionário padrão (anexo). Foram coletadas por punção venosa cerca de 10 mL de sangue em 2 tubos *Vacutainer* (*Becton Dickson*), sendo que um continha EDTA como anticoagulante (*Becton Dickson*), para as análises de linfocitometria (sangue total) e de quantificação de carga viral do HIV-1 (plasma), e em tubos sem anticoagulante para a obtenção do soro para análise sorológica para a hepatite B.

2.2 SOROLOGIA PARA A HEPATITE B

Na pesquisa da infecção pelo VHB foram investigados os seguintes marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBc Total e anti-HBs. Para a detecção destes marcadores, todas as amostras de soro foram submetidas a ensaios imunoenzimáticos executados no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Amapá (LACEN-AP). Estes ensaios foram realizados com reagentes da linha *Hepanostika* (HBsAg *uniform II*, *anti-HBs New*, *anti-HBc uniform*), fabricados pela *Bio-Mérieux*. Para leitura dos resultados utilizou-se a leitora de ELISA da *Organom Teknika* (*Microwell System-*

Reader 230). Os procedimentos técnicos referentes aos testes imunológicos foram realizados de acordo com as especificações do fabricante.

2.2.1 Pesquisa de HBsAg no soro

O ensaio imunoenzimático (ELISA) para a determinação qualitativa do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), subtipos *ad* e *ay* em soro ou plasma humano é baseado no princípio de “sanduíche” em uma etapa. Os anticorpos dirigidos contra o HBsAg (anti-HBs) marcados com peroxidase agem como conjugado e a TMB (tetrametilbenzidina) como substrato. A presença de HBsAg se traduz por uma coloração ao final do teste; a ausência de cor ou o desenvolvimento de cor leve sugerem a ausência de HBsAg.

As análises foram realizadas de acordo com o seguinte protocolo: Pipetar 100 µL de amostra ou controle (sem diluir) nas cavidades designadas. Em seguida, deve-se agitar e incubar as tiras por 90 minutos a 37 °C; decorrido este tempo, deve-se lavar e preencher cada cavidade quatro vezes com tampão fosfato. Pipetar 100 µL de substrato TMB em cada cavidade e em seguida incubar as tiras à 15-30 °C durante 30 minutos ao abrigo da luz. Decorrido este tempo, parar a reação com 100 µL de ácido sulfúrico 1 mol/L em cada cavidade e fazer a leitura da absorbância da solução de cada cavidade com o filtro de 450 nm e 620 – 700 nm como referência. Se a bateria de testes for válida, calcular o valor de cut-off somando-se a média dos controles negativos mais 0,050 (CNx + 0,050).

2.2.2 Pesquisa de anti-HBcT no soro

O ensaio imunoenzimático para a detecção de anticorpos contra o antígeno do *core* da hepatite B (anti-HBc) no soro é baseado no princípio da inibição competitiva de fase única. O teste foi realizado seguindo o seguinte protocolo: Pipetar 100µL das amostras e controles nas cavidades designadas. Em seguida pipetar 50 µL de conjugado em cada cavidade com amostra ou controle. Incubar à 37°C durante 90 minutos. Decorrido este tempo lavar a placa quatro vezes com tampão fosfato. Em seguida pipetar 100 µL de substrato TMB em cada cavidade e incubar a 15-30°C durante 30 minutos. Parar a reação com 100 µL de ácido sulfúrico 1 mol em cada cavidade. Ler a absorbância da solução em filtro 450 nm. O valor do *cut-off* é calculado pela seguinte fórmula: $0,25(N+3p)$

2.2.3 Pesquisa do anti-HBs no soro

O ensaio imunoenzimático (ELISA) para a detecção de anticorpos contra o antígeno de superfície do VHB é baseado no princípio de “sanduíche”. As amostras foram realizadas seguindo o protocolo abaixo: pipetar 100 µL das amostras e dos controles nas cavidades designadas e em seguida incubar as tiras a 37 °C por 60 minutos. Durante a incubação preparar o conjugado, para cada 6 tiras, adicionar 5,6 mL do diluente do conjugado a um frasco que contém conjugado liofilizado e homogeneizar. Após o período de incubação, lavar as tiras quatro vezes com tampão de lavagem e pipetar 100 µL da solução de conjugado a cada cavidade e em seguida incubar a 37°C durante 60 minutos. Durante o intervalo da incubação preparar o substrato, para cada 6 tiras, preparar 5,6 mL de solução de substrato como segue: adicionar 0,5 mL de peróxido/tampão substrato a 5 mL de água destilada e 100 µL de

solução TMB e misturar. Após os 60 minutos lavar as cavidades quatro vezes com tampão de lavagem e em seguida pipetar 100 μ L da solução substrato a cada cavidade. Incubar a 20 a 25°C durante 30 minutos. Parar a reação com 100 μ L de ácido sulfúrico 1 mol em cada cavidade e fazer a leitura da absorbância usando filtro de 450 nm. Se a bateria de testes for válida, calcular o *cut-off* somando-se a média da absorbância dos controles negativos mais a média das absorbâncias dos controles positivos baixos e multiplicando por 0,5 (N+P_b).

2.3 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL DO HIV-1

A quantificação dos níveis de carga viral do HIV-1 foi baseada na metodologia NASBA usando o Kit da *NucliSensTM Nasba Diagnostics*. O NASBA é um teste de amplificação de ácido nucléico utilizado para a quantificação de RNA de HIV-1 em plasma ou soro humano. Consiste em uma reação de amplificação isotérmica que ocorre a 41°C e pode gerar um fator de 10⁹ cópias de RNA em 90 minutos. A seqüência da metodologia para a quantificação da carga viral foi realizada de acordo com o manual de instruções do fabricante (Organom Teknika, Boxtel, Netherland), conforme descrito resumidamente a seguir.

A reação começa com a adição da amostra clínica a um tampão de lise contendo Tiocianato de Guanidina e detergente Triton X-100, fazendo assim que o ácido nucléico seja liberado. Ao tampão de lise contendo ácido nucléico liberado são adicionados três calibradores sintéticos de RNA (Q_a , Q_b , Q_c) de concentração conhecida alta (10⁶), média (10⁵) e baixa (10⁴). Cada calibrador contém uma pequena seqüência única de 20 nucleotídeos no centro da região a ser amplificada que difere do HIV-1 (tipo selvagem).

Após a adição de partículas de sílica, as seqüências de RNA do HIV-1 e dos calibradores são co-amplificados por se incubar os produtos da extração com os primers e a mistura de enzimas (Transcriptase reversa, Rnase H e T7-RNA polimerase) a 41⁰C por 90 minutos.

Na fase de detecção, alíquotas da amostra amplificada são adicionadas a quatro tubos contendo uma quantidade padrão de sondas específicas e genéricas. Em cada tubo ocorrerá uma reação de hibridização entre as sondas e o ácido nucléico, a sonda genérica é ligada a esferas magnéticas através do complexo biotina-estreptoavidina. Estas partículas são imobilizadas na superfície de um eletrodo que contém um imã, durante o processo de quantificação do ácido nucléico.

As sondas específicas são sintetizadas de acordo com cada seqüência dos 20 nucleotídeos internos dos RNAs (WT, Qa, Qb e Qc) e são marcadas com um átomo de rutênio (Ru⁺⁺). O Rutênio na presença de um composto chamado tripropilamina (TPA), sofre uma reação de eletroquimioluminescência (ECL) desencadeada após uma tensão elétrica gerada pelo eletrodo. Como consequência desta reação, ocorre a emissão de um photon de maneira que a quantidade de luz emitida por esta reação é proporcional à quantidade de amostra amplificada. Após a emissão de um sinal digital, o computador traça uma curva padrão utilizando os três calibradores. A partir dessa curva é calculada a concentração do RNA viral alvo (WT) e o resultado é fornecido em número de cópias por mililitro (cópias/mL).

2.4 LINFOCITOMETRIA

Amostras de sangue foram processadas até 4 horas após a coleta e a contagem de linfócitos T CD4⁺ e TCD8⁺ será determinada por meio de citometria de

fluxo (*FacsCount*, *Becton & Dickinson*, USA) usando o kit da *FacsCount™ Reagents* de acordo com o protocolo do fabricante (*Becton Dickinson*, USA).

A citometria de fluxo é uma tecnologia que permite a contagem, identificação e classificação de uma célula ou partícula, quanto ao tamanho, granularidade e intensidade de fluorescência.

Essas análises são feitas quando as células ou partículas em suspensão num líquido isotônico passam alinhadas uma a uma, por um feixe de luz (raio laser). A interação das células ou partículas com o raio luminoso gera sinais que são levados a detectores adequados.

A informação produzida pode ser agrupada em dois tipos fundamentais: a gerada pela dispersão de luz e a relacionada com a emissão de luz pelo fluorocromo presente nas células ou partículas ao serem excitados pelo raio luminoso. Os sinais luminosos detectados se transformam em pulsos elétricos que são amplificados e convertidos em sinais digitais os quais são processados pelo computador.

Para fazer a contagem é preciso identificar e classificar as células. A identificação e a classificação, por meio de citometria, são feitas com base nas seguintes características: tamanho, granularidade ou complexidade interna e imunofenotipagem.

As variações no tamanho e na complexidade interna permitem a classificação dos leucócitos em linfócitos, monócitos e granulócitos. A imunofenotipagem consiste na identificação de populações de células pelos seus marcadores de superfície (CD). Nesse procedimento, são utilizados anticorpos monoclonais específicos ligados a compostos químicos fluorescentes, chamados fluorocromos, os quais durante a análise permitirão ao equipamento detectar a fluorescência emitida por estas células marcadas. Os marcadores presentes na superfície

das células poderão ter fluorescência diferente, porém todas as células marcadas com a mesma fluorescência serão identificadas e contadas pelo citômetro de fluxo.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A abordagem estatística inicial consistiu em estatística descritiva para obtenção da média, mediana, desvio padrão, estimativa dos parâmetros da média.

Para análise da diferença entre os valores da contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e carga viral dos co-infectados ou não pelo VHB foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou Teste U para duas amostras independentes.

Para verificar a associação entre possíveis variáveis independentes e a presença dos respectivos marcadores sorológicos para o VHB foi utilizado o teste do Qui-quadrado para duas amostras independentes, entretanto nas análises onde o valor esperado era menor que 5 utilizou-se o Teste exato de Fisher. As variáveis que na análise univariada mostraram um valor de p menor ou igual a 0,25 foram submetidas a uma análise multivariada usando regressão logística múltipla. Em todas as situações, o limite adotado de significância estatística foi igual a 0,05.

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa BioEstat 3.0 (Ayres *et al.*, 2003).

3. RESULTADOS

Dentre os 129 indivíduos positivos para o HIV-1 testados para marcadores sorológicos do VHB, 69 (53,5%) eram homens e 60 (46,5%) eram mulheres, com idades variando entre 17 e 64 anos. A média de idade da população investigada foi de 33,1 anos, com desvio padrão de 9,91 e mediana de 31 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil do grupo populacional de infectados pelo HIV-1 testados para a co-infecção pelo VHB, de acordo com a faixa etária e sexo.

Faixa etária Anos	Homem		Mulher		Total	
	N	%	N	%	N	%
17 – 24	07	27,0	19	73,0	26	20
25 – 34	31	58,5	22	41,5	53	41
35 – 44	21	65,7	11	34,3	32	25
45 – 54	09	64,2	05	35,8	14	11
55 – 64	01	25,0	03	75,0	04	3
TOTAL	69		60		129	100

A Tabela 2 revela que o marcador sorológico anti-HBc total considerado o mais representativo marcador de exposição para o VHB, fez-se presente em 35 participantes resultando em uma prevalência de infecção de 27,1% (IC_{95%} : 19,5% – 34,8 %). A presença de anti-HBs foi detectada em 47 indivíduos (36,4%) e o marcador HBsAg foi observado em 4 indivíduos (3,1%).

Tabela 2. Prevalência dos diferentes marcadores sorológicos de infecção pelo VHB segundo a faixa etária.

Faixa etária (anos)	VHB						
	Anti-HBc +		Anti-HBs +		HBsAg +		Total
	N	%	N	%	N	%	N
17 – 24	05	19,2	09	34,6	01	0,26	26
25 – 34	14	26,4	21	39,6	01	0,53	53
35 – 44	11	34,3	12	37,5	01	0,32	32
45 – 54	04	28,5	04	21,0	01	0,14	14
55 – 64	01	25,0	01	25,0	-	-	04
TOTAL	35	27,1	47	36,4	04	3,1	129

O Quadro 1 descreve o perfil dos marcadores sorológicos nos portadores do HIV-1 testados para hepatite B. O marcador HBsAg foi observado em 4 participantes sendo que em dois veio acompanhado de anti-HBc e em dois foi detectado isoladamente. A detecção de ambos (anti-HBc e anti-HBs) foi encontrado em 24 indivíduos resultando em uma prevalência de 18,6% (IC_{95%} : 11,9% - 25,3%). A presença de anti-HBc e anti-HBs isoladamente foi mostrada em 9 participantes (7,0%, IC_{95%} : 2,6% - 11,4%), e 23 (17,8%) dos participantes (IC_{95%} : 11,2% - 24,4%), respectivamente. Considerando a presença de qualquer marcador do VHB, a prevalência foi de 46,5% (IC_{95%}: 37,9% - 55,1%). O restante da população estudada, ou seja, 69 (53,5%) não apresentaram marcadores sorológicos para o VHB (IC_{95%}: 44,9% – 62,1%).

Quadro 1: Distribuição dos marcadores sorológicos da infecção para hepatite B em portadores do HIV-1, Macapá, Amapá.

Anti-HBs	Anti-HBc Total	HBsAg	Total
+	-	-	23*
-	+	-	09
+	+	-	24
-	+	+	02
-	-	+	02
-	-	-	69

* Quatorze indivíduos declaram ser vacinados contra Hepatite B

A distribuição da positividade a qualquer marcador mostrou que há uma tendência de crescimento atingindo um nível máximo de prevalência na faixa etária de 25 a 34 anos e então há um declínio nas faixas etárias mais elevadas (Figura 12).

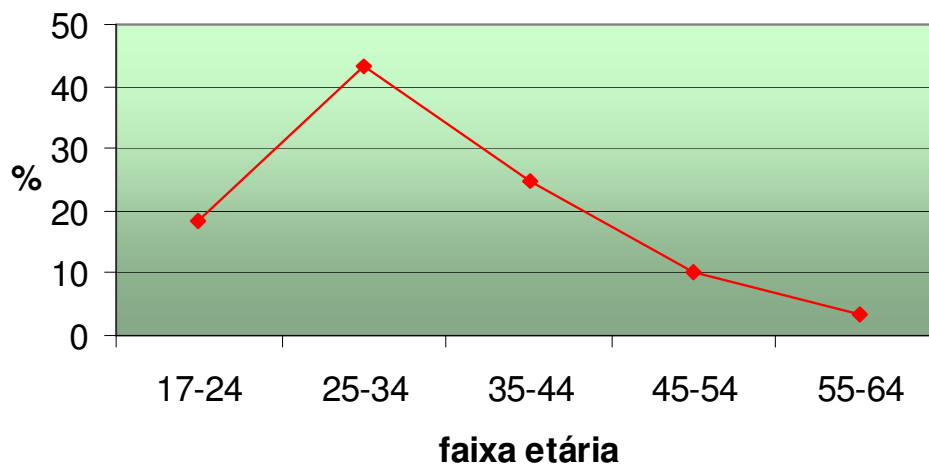


Figura 12. Distribuição da positividade para marcadores de hepatite B segundo a faixa etária.

Considerando todos os indivíduos que apresentaram positividade para o anti-HBc total e os que apresentaram HBsAg isolado, a prevalência total da infecção para o VHB foi de 28,7%. De acordo com o sexo, a prevalência foi de 39,1% no sexo masculino e 16,6% no sexo feminino (χ^2 Yates corrigido: 6.857; $p=0.0088$). A Figura 13 mostra a positividade dos marcadores sorológicos para VHB de acordo com o sexo.

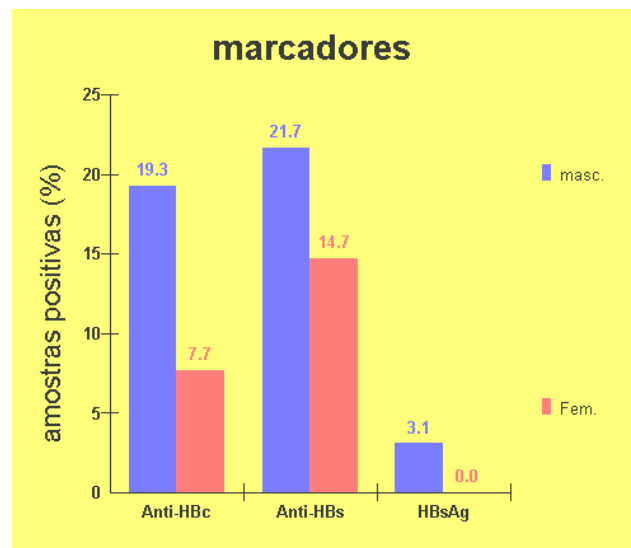


Figura 13 - Prevalência dos marcadores sorológicos de hepatite B de acordo com o sexo.

A análise estatística dos valores absolutos da contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ obtidos dos indivíduos co-infectados ou não podem ser visualizados na Tabela 3.

Tabela 3. Contagem em valores absolutos de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ entre os indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.

Sub-populações de Linfócitos T	Indivíduos VHB positivo	Indivíduos VHB negativo
Linfócitos T CD4 ⁺	N = 37	N = 92
Mínimo - Máximo	16 - 827	6 - 972
Mediana	230	298
Média aritmética	264	320
Desvio padrão	196	192
Linfócitos T CD8 ⁺	N = 37	N= 92
Mínimo - Máximo	317 - 1536	95 - 1798
Mediana	775	651
Média aritmética	824	757
Desvio padrão	342	369

A comparação das contagens de linfócitos T CD4⁺ entre os indivíduos co-infectados ou não pelo VHB (Figura 14) foi realizada utilizando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para duas amostras independentes, o resultado não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p= 0,0672$). O mesmo foi realizado com os valores da contagem de linfócitos T CD8⁺ e o resultado obtido também não revelou diferença estatisticamente significativa ($p= 0,2310$, Figura 15).

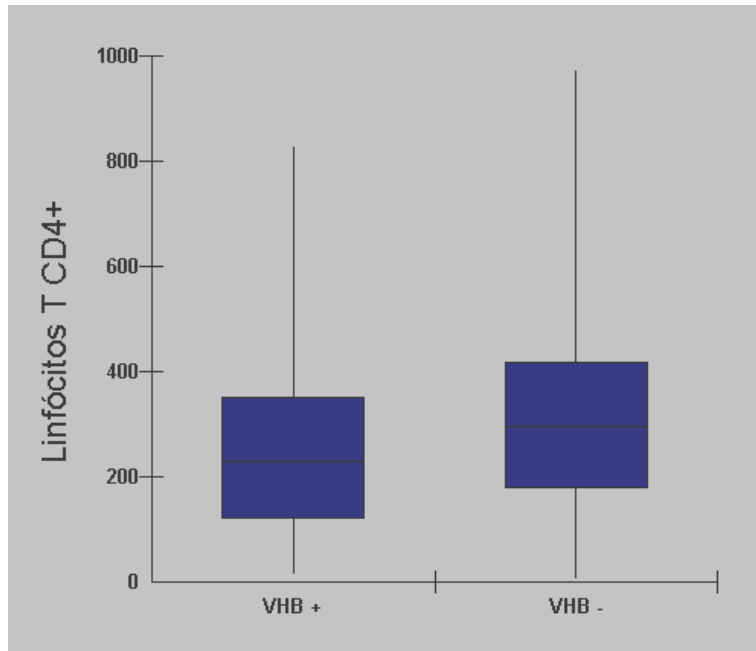


Figura 14: Comparação da contagem de linfócitos T CD4⁺ dos indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.

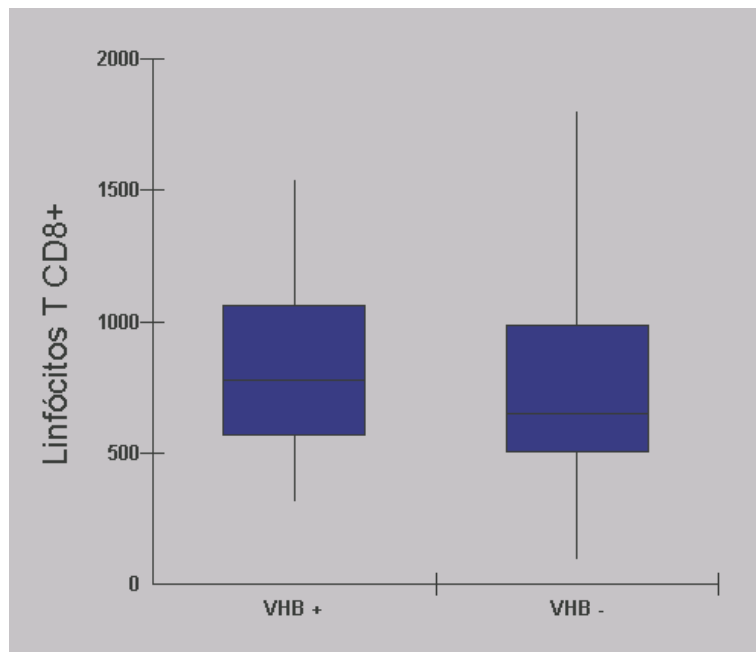


Figura 15: Comparação da contagem de linfócitos T CD8⁺ dos indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.

Para a avaliação da carga viral plasmática do HIV-1 associada com a infecção ou não com o VHB, foi feita também a transformação logarítmica dos dados brutos obtidos em cópias / ml a fim de reduzir a variabilidade. A Tabela 4 mostra os resultados obtidos da carga viral em cópias p/ ml e \log_{10} /ml dos indivíduos co-infectados e não co-infectados

Tabela 4. Carga viral em cópias/ mL e em Log_{10} cópias/mL entre os indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.

Carga viral do HIV	HIV⁺/ VHB⁺	HIV⁺/ VHB⁻
Número de cópias/ml	N = 37	N = 92
Mínimo - máximo	80 – 370.000	80 – 5.600.000
Mediana	3.400	4.300
Média aritmética	35.980	98.915
Desvio padrão	83.330	584.463
Log_{10} cópias/ml	N = 37	N = 92
Mínimo - máximo	0,00 – 5,57	0,00 – 6,75
Mediana	3,53	3,63
Média geométrica	4,04	4,11
Desvio padrão geométrico	2,16	2,11

A comparação dos valores da carga viral do HIV em Log_{10} cópias /ml dos indivíduos co-infectados ou não pelo VHB foi realizado utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney, sendo que não se observou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,2787$) (Figura 16).

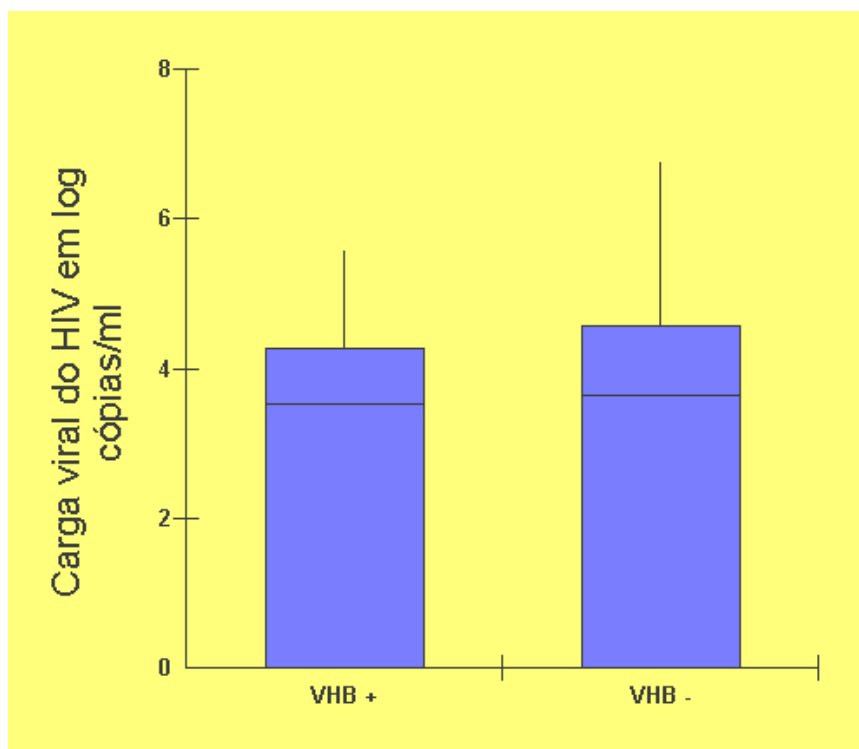


Figura 16 - Comparação da carga viral plasmática do HIV-1 dos co-infectados ou não pelo VHB.

Dentre os 129 participantes, de 104 foi possível obter informações epidemiológicas completas. Nestes indivíduos foi possível relacionar a presença de positividade para marcadores de VHB e os diferentes fatores de risco por meio de uma análise univariada, utilizando o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fisher para as análises cujo valor esperado era menor que cinco, o resultado encontra-se na tabela 5.

Tabela 5. Distribuição da positividade para os marcadores de hepatite B de acordo com a presença de fatores de risco.

Fator	Resultado HBV	Positivo		Negativo		p
		N	%	N	%	
Preferência sexual	Homo/Bissexual	15	14,4	11	10,6	0.0008
	Heterossexual	16	15,4	62	59,6	
Tatuagem	Sim	10	9,6	18	17,3	0.4777
	Não	21	20,2	55	52,9	
Antecedente de DST	Sim	11	10,6	28	26,9	0.9559
	Não	20	19,2	45	43,3	
Uso de drogas ilícitas injetáveis	Sim	04	3,8	06	5,8	0,4799
	Não	27	26,0	67	64,4	
Transfusão de sangue	Sim	10	9,6	18	17,3	0.5771
	Não	21	20,2	55	52,9	
História de cirurgia	Sim	10	9,6	23	22,1	0.8768
	Não	21	20,2	50	48,1	
Contato com portador de VHB	Sim	01	1,0	05	4,8	0,6665
	Não	30	28,8	68	65,4	
Acidente percutâneo	Sim	02	1,9	05	4,8	1,000
	Não	29	27,9	68	65,4	
Escolaridade	Fundamental	19	18,3	35	33,6	0.0597
	Médio	11	10,6	25	24,0	
	Superior	01	1,0	13	12,5	
TOTAL		31	100,0	73	100,0	

Na investigação quanto ao comportamento sexual, observou-se que nos 104 indivíduos pesquisados, a prevalência de marcadores de VHB foi de 15,4% naqueles que referiram comportamento heterossexual e 14,4% nos que referiram comportamento homo/bissexual. A comparação entre as duas categorias heterossexual e homo/bissexual revelou uma diferença estatisticamente significativa (χ^2 Yates corrigido: 11,167; $p=0,0008$).

Na análise da escolaridade, a maior taxa de infecção pelo VHB, ou seja, 18,3% foi encontrada no grupo que possuía só o ensino fundamental (primeiro grau completo ou incompleto), 10,6% no grupo que referiu ter cursado o ensino médio (segundo grau completo ou incompleto) e 1% entre os que cursavam ou já haviam terminado o nível superior (Figura 17).

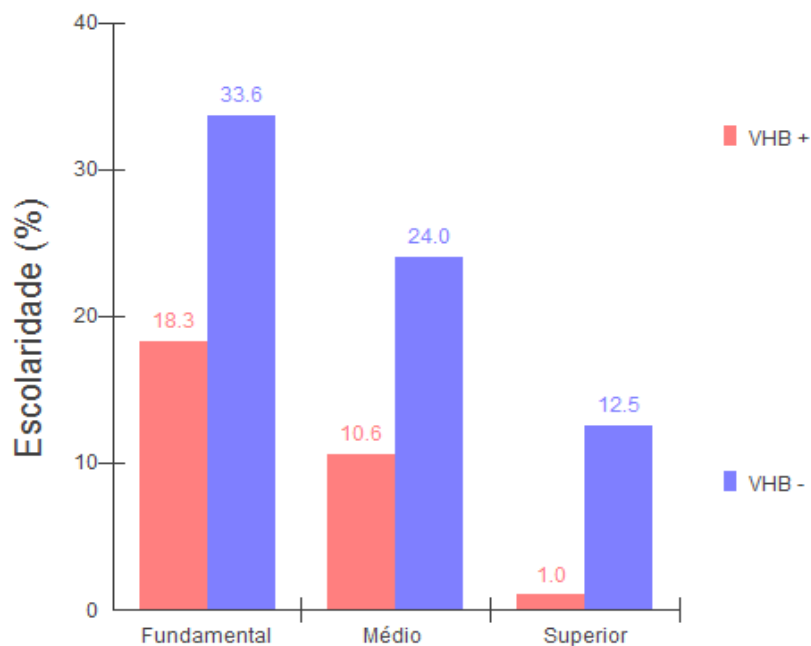


Figura 17: Comparação do nível de escolaridade dos indivíduos co-infectados ou não pelo VHB.

Agrupando os que cursaram o ensino médio e superior em uma só categoria e confrontando com os que tinham apenas o nível fundamental, as prevalências obtidas foram 11,5% e 18,3%%, respectivamente ($p=0.3023$). O agrupamento dos que possuía o ensino fundamental com os que possuíam o nível médio em uma única categoria e comparando com os que tinham o nível superior de escolaridade, mostraram as prevalências de 28,8% e 1.0%%, respectivamente ($p=0,0597$).

Outras variáveis foram investigadas, entretanto, não foi encontrada associação estatística significativa, para variáveis que incluíram a presença de tatuagem (χ^2 Yates corrigido : 0,504, $p= 0,4777$), uso presente ou anterior de drogas injetáveis ($p= 0,4799$), antecedente de doenças sexualmente transmissível ($p= 0,9559$), histórico de transfusão sanguínea (χ^2 Yates corrigido : 0,311, $p= 0,5771$), história de cirurgia ($p=0,8768$), contato com portador de VHB ($p= 0,6665$) e acidente percutâneo ($p= 1,000$).

Todas as variáveis que na análise univariada mostraram um valor de “ p ” igual ou inferior a 0,25 juntamente com a variável sexo, foram posteriormente submetidas à análise multivariada pela aplicação de um modelo de regressão logística múltipla, segundo a apresentação mostrada na Tabela 6.

Tabela 6. Variáveis selecionadas para a análise de regressão logística e tipo de apresentação das mesmas.

Variável	Apresentação
Idade	Contínua
Sexo	Masculino = 1; feminino = 0
Preferência Sexual	Heterossexual = 1; Homossexual = 0
Escolaridade	Fundamental = 2; Médio = 1; superior = 0

A Tabela 7 permite ver que as variáveis sexo, preferência sexual e escolaridade, mantiveram associação estatística com a presença de marcadores sorológicos para hepatite B na população estudada.

Tabela 7. Resultado da análise do modelo final de regressão logística.

Variável	Odds Ratio	IC 95%	<i>P</i>
Idade	0,9851	0,936 – 1,037	0,5671
Sexo	3,0884	0,985 – 9,679	0,0530
Preferência Sexual	0,1660	0,050 – 0,552	0,0034
Escolaridade	2,9224	1,235 – 6,918	0,0147

4. DISCUSSÃO

O perfil do grupo de infectados pelo HIV-1 testado para a infecção pelo VHB foi composto na sua grande maioria por indivíduos jovens com idade variando entre 17 e 44 anos de idade. Este perfil se assemelha ao que foi observado em outros estudos realizados nas cidades de São Paulo e Belém, regiões sudeste e norte do Brasil (Monteiro *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2004).

A proporção encontrada entre homem e mulher neste estudo foi de 1: 1 este resultado está de acordo com os dados oficiais do Ministério da Saúde onde no total de casos de AIDS notificados no Brasil em 2004, a razão entre o sexo masculino e feminino foi de 1,5 (Ministério da Saúde, 2004c).

A infecção pelo VHB é um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A frequência com que esta infecção ocorre depende de fatores relacionados ao hospedeiro, ao vírus e ao meio ambiente. Áreas de moderada endemicidade são aquelas onde a prevalência de infecção se situa entre 20 e 60% (anti-HBc IgG+) e a prevalência do marcador HBsAg se situa entre 2 e 7% (Alter, 2003). Neste estudo, a positividade para o marcador HBsAg foi de 3,1% e do anti-HBc total foi de 27,1%, o que coloca a população em estudo como sendo de moderada endemicidade.

A co-infecção VHB/HIV ocorre em um número considerável de indivíduos devido a vias de transmissão comuns a estes dois vírus, basicamente sexual, vertical e parenteral. Entretanto, a frequência com que esta associação ocorre depende dos fatores de risco predominantes nos grupos estudados. Nesta população investigada, levando em consideração todos os indivíduos reativos ao marcador anti-HBc total e os dois indivíduos que apresentaram positividade ao marcador HBsAg isoladamente, a prevalência global foi de 28,7%, sendo mais baixa que a encontrada em estudo realizado

em Belém (51%), São Paulo (40,9%), Cuba (45,5%). Entretanto, vale ressaltar que na população investigada em Belém e em Cuba a grande maioria dos participantes referiu comportamento homo/bissexual o que talvez explique a alta frequência encontrada. Quanto a população estudada em São Paulo, apresentava as mesmas características somado a um grande número de participantes terem referido uso anterior ou presente de drogas injetáveis, o que contribuiu para a alta frequência de VHB nesta população (Rodriguez *et al.*, 2000; Monteiro *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2004).

O marcador anti-HBc é muito utilizado em estudos epidemiológicos, visto ser um marcador de longa duração, presente nas infecções passadas e crônicas, a sua positividade representa contato prévio com o vírus. Sendo assim, em trabalhos de determinação de prevalência, o acréscimo deste marcador permite ampliar de maneira considerável o conhecimento da situação da hepatite B na população de estudo, fornecendo certamente uma imagem mais aproximada da transmissão e circulação do agente infeccioso em uma comunidade (Passos *et al.*, 1992).

A positividade do anti-HBc encontrado neste estudo (27,1%) foi similar ao encontrado por Reiche *et al.*, 2003 que pesquisou o marcador anti-HBc em doadores de sangue que tiveram sorologia positiva para HIV, na cidade de Londrina, Paraná.

Em 24 (18.6%) dos indivíduos pesquisados, o anti-HBc veio acompanhado do marcador anti-HBs sugerindo infecção passada com recuperação sorológica, entretanto, em 9 (7,0%) dos participante apresentaram anti-HBc isoladamente. A detecção do anti-HBc isoladamente pode ser interpretado de diversas maneiras tais como: resultado falso-positivo, consequência da transferência passiva por transmissão vertical ou por transfusão sangüínea, período de janela imunológica onde o anti-HBc é o único marcador sorológico detectado em infecção presente ou passada pelo

VHB ou nos casos de variantes do VHB onde não é possível detectar a presença do HbsAg (Sáez-Alquézar *et al.*, 2001).

Em indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência adquirida, a interpretação dos marcadores sorológicos é frequentemente complicada. Têm se observado nesses pacientes uma significativa proporção de hepatite B oculta, definida por uma persistente viremia e m pacientes HbsAg negativo com ou sem marcador de infecção prévia (anti-HBc). Por meio de técnicas de biologia molecular, têm se detectado HBV DNA nesses indivíduos com anti-HBc isolado, podendo estar associados com mutações que podem alterar a expressão do HbsAg ou uma baixa, mais persistente replicação do VBH em possíveis reservatórios tais como fígado ou leucócitos. Este fato poderia explicar os casos de exacerbação da hepatite B observado em alguns pacientes infectados pelo HIV, sendo, portanto importante detectar e entender os mecanismos de tais infecções ocultas nesses pacientes (Hofer *et al.*, 1998; Wagner *et al.*, 2004; Kottilil *et al.*, 2005).

Neste estudo foi encontrado uma prevalência de 36,4% do marcador anti-HBs, valor superior ao encontrado para o anti-HBc total. Isto constitui um achado incomum, visto que dados da literatura em estudos abrangendo amostras populacionais apontam para valores mais elevados para o anti-HBc total (Hadler *et al.*, 1987; Passos *et al.*, 1992; Coimbra, 1996).

Dentre esses indivíduos reativos ao anti-HBs, 23 deles apresentaram o marcador isoladamente. Esse perfil pode ser encontrado em indivíduos vacinados, como anticorpos passivos e em indivíduos não respondedores ao anti-HBc. É provável que a maioria desses casos se deva à vacinação prévia, visto que no local onde é realizado o acompanhamento e a assistência médica ao portador de HIV, funciona um centro de

referência de imunobiológicos especiais que realiza a vacinação adequada desses pacientes além do mais no questionário aplicado a esses indivíduos, quatorze deles referiram terem sido vacinados para hepatite B.

Após a infecção pelo VHB, o primeiro marcador sorológico a ser detectado no sangue, ainda na fase prodrômica, é o HbsAg. Os títulos de HbsAg são elevados na fase aguda da doença. Nos casos de evolução normal, para a cura, o HbsAg desaparece do sangue em período inferior a seis meses. Quando o HBsAg persiste após esse período, geralmente a evolução se dá para a forma crônica (Sáez-Alquézar *et al.*, 2001).

Dos indivíduos pesquisados, 4 (3,1%) apresentaram positividade para o marcador HbsAg sendo que em dois deles isoladamente, esse perfil é pouco freqüente e quando ocorre deverá ser confirmado para se ter certeza de que não se trata de um resultado falso-positivo. Esses dois casos apresentaram no ensaio imunoenzimático (ELISA), um valor de absorvância muito superior ao valor do *cut-off*, além disso, essas amostras foram retestadas por meio de ensaio de micropartículas (MEIA) e se mostraram reagentes, o que leva a crer que se trata de positivo verdadeiro. Esse tipo de perfil pode ser um achado da fase prodrômica, em que o único marcador presente é o HBsAg ou pode se tratar de algumas variantes do VHB que não produzem anti-HBc (Sáez-Alquézar *et al.*, 2001).

Quanto à análise dos fatores de risco envolvidos na co-infecção, observou-se neste estudo a prevalência do VHB mais elevada em indivíduos do sexo masculino, o que foi confirmado na análise pelo modelo de regressão logística múltipla que demonstrou que o sexo é um fator de risco para a infecção pelo VHB. O mesmo predomínio do sexo masculino foi observado em estudos realizados em Portugal, Cuba,

Índia, Rio de Janeiro e na Turquia (Costa, 1999; Rodríguez *et al.*, 2000; Sud *et al.*, 2001; Lewis Ximenez *et al.*, 2002; Mehmet *et al.*, 2004).

Por outro lado, estudo realizado em uma população rural do Brasil e em Ribeirão Preto não evidenciou diferenças significativas entre os sexos (Souto *et al.*, 2001; Monteiro *et al.*, 2001; El Khoury *et al.*, 2005).

A maior prevalência entre os membros do sexo masculino não se deve a uma maior susceptibilidade desse sexo à infecção pelo VHB, mas provavelmente reflete à maior exposição a fatores de risco incluindo multiplicidade de parceiros, homossexualismo, hemofilia, maior risco de acidente com necessidade de transfusão, compartilhamento de lâminas de barbear etc (Lewis-Ximenez *et al.*, 2002; Szwarcwald *et al.*, 2005).

Os heterossexuais que fazem sexo sem proteção com múltiplos parceiros e homo/bissexuais masculinos são grupos de alto risco para transmissão sexual do VHB (Margolis *et al.*, 1991).

Oliveira *et al.* (2001) encontraram prevalências de VHB cerca de três vezes mais freqüentemente em homo/bissexuais do que em heterossexuais.

Quando a epidemia global de AIDS surgiu no início de 1981, nos Estados Unidos, os grupos populacionais mais afetados foram os homossexuais masculinos. Com o passar do tempo verificou-se uma tendência de decréscimo na proporção de casos em homo/bissexuais e houve aumento na transmissão heterossexual (Focaccia, 2003).

Entretanto depois do advento da terapia antiretroviral com a melhoria do estado de saúde do paciente e a redução de carga viral levaram à sensação de diminuição da necessidade de práticas seguras e a adoção de práticas sexuais de maior

risco (Silveira & Santos, 2005). A presença do VHB no sêmen e microtraumatismo da mucosa peniana e retal favorecem a transmissão do vírus através das relações sexuais anais. Associado a isto, a promiscuidade sexual presente neste grupo, torna esta população de alto risco tanto para o HIV quanto para o VHB (Schreeder *et al.*, 1982; Dimitrakopoulos *et al.*, 2000).

Estudo realizado entre homossexuais em áreas metropolitanas nos Estados Unidos encontrou uma prevalência de 7,2% de HIV e menos de 20% dos infectados sabiam que estavam infectados antes do estudo e 41% admitiram ter tido sexo anal desprotegido durante os últimos meses (Valleroy *et al.*, 2000).

Estudo realizado em sete países da América do Sul durante os anos de 1999-2002 revelou alta prevalência de HIV em homossexuais masculinos (Bautista *et al.*, 2004).

Nesta investigação, a análise multivariada revelou forte associação entre a infecção pelo VHB e histórico de parceria homossexual. Esse achado coincide com o que foi observado em outros estudos, no qual a homossexualidade está associada com a infecção pelo VHB em indivíduos portadores de HIV (Dimitrakopoulos *et al.*, 2000; Rodríguez *et al.*, 2000; Monteiro *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2004).

Quanto à escolaridade, observou-se neste estudo um aumento da positividade à infecção pelo VHB inversamente proporcional ao grau de escolaridade, isto foi confirmado na análise pelo modelo de regressão logística. A menor prevalência foi encontrada no grupo de indivíduos que referiram ter curso superior completo ou incompleto.

Em várias investigações tem sido mostrado que a infecção pelo VHB é mais freqüente entre indivíduos de baixa escolaridade. Silveira *et al.*, em um estudo

realizado em países da América Latina não evidenciou diferença na prevalência em grupos sócio-econômico distintos da Argentina e no México. Entretanto, no Brasil a soropositividade foi mais elevada no grupo sócio-econômico mais baixo. Esta tendência foi observada em um estudo realizado em quatro capitais do Brasil. (Clemens *et al.*, 2000).

A frequência da infecção pelo VHB é mais elevada nos indivíduos de baixa escolaridade em função da dificuldade de se obter informações e acesso à medidas de prevenção incluindo vacinação, acesso restrito a serviços de saúde, baixas condições sócio-econômicas, reduzido padrão de higiene com consideráveis chances de transmissão através da pele lesionada com fluídos infectantes como secreções e saliva bem como compartilhamento de objetos para uso pessoal como escovas de dentes e lâminas de barbear (Passos *et al.*, 1993; Kiire. 1996; Motta-castro *et al.*, 2003; Mehmet, 2005).

Por outro lado, Souza *et al.* (2004) em estudo realizado na região de Ribeirão Preto, São Paulo, observou prevalência mais elevada entre os indivíduos que chegaram ao 3^o grau de escolaridade, possivelmente devido ao comportamento mais liberal daquela população, potencializando o risco de infecção pelo VHB por via sexual ou através da utilização de drogas injetáveis. Estes fatos mostram que condições culturais, econômicas e sanitárias influenciam, mas não determinam isoladamente a disseminação do VHB.

Os usuários de drogas (UDI) constituem um grupo de freqüente exposição a muitas infecções virais, visto que eles usualmente se envolvem em comportamento de alto risco. A prevalência dos diferentes agentes varia de acordo com os diversos comportamentos de risco deste segmento, entre as quais freqüência das

injeções e de compartilhamento dos equipamentos usados, número de parceiros com que partilha e práticas sexuais (Caiaffa & Bastos, 1998).

Aproximadamente, um milhão de pessoas no Brasil ingere algum tipo de substância psicoativa, principalmente cocaína, a maioria vive nos Estados do sul e sudeste (Rodriguez *et al.*, 2002).

O segmento dos usuários de drogas injetáveis, no início da epidemia de AIDS, ocupou uma posição de destaque nos casos de transmissão sangüínea. Recentemente, o aumento no tráfico e consumo de cocaína tem contribuído para o surgimento de sub-epidemias de HIV entre os UDI na costa e nos estados distantes do sul (Bastos, 2000). Apesar de a prevalência ser alta, tem havido uma diminuição progressiva de casos de AIDS nesta população. Na região norte, incluindo o estado do Amapá, há predomínio da transmissão sexual para ambos os sexos, com baixas proporções de casos registrados em UDI (Mesquita *et al.*, 2001).

Estudos realizados em diferentes lugares obtiveram as seguintes prevalências: Rio de Janeiro (55,8%), São Paulo (55,6%), Índia (39,5%), Tailândia (63%), evidenciando a forte associação entre o uso de drogas injetáveis e a positividade para o VHB (Oliveira *et al.*, 1999; Monteiro *et al.*, 2001; Baveja *et al.*, 2003; Taketa *et al.*, 2003).

No presente estudo, não houve associação estatística significativa entre o uso de drogas injetáveis e a positividade para o VHB, isso talvez possa ser explicado pelo pequeno número de participantes (9,6%) referirem ter feito uso passado ou presente de uso de drogas.

O VHB e o HIV circulam em altas concentrações no sangue dos infectados, maior que em quaisquer outros fluídos corpóreos, mesmo antes de

aparecerem os primeiros sintomas da doença. A transfusão de sangue e hemoderivados introduzem o vírus diretamente na corrente sanguínea, o que torna este tipo de transmissão bastante eficiente (Focaccia, 2003; Ferreira & Silveira, 2004).

Antes da disponibilidade dos testes de triagem para o HIV em bancos de sangue, a transmissão sanguínea foi responsável por um grande número de caso de AIDS. A disponibilidade de testes sorológicos eficazes para a detecção de anticorpos contra o HIV, a introdução de testes sorológicos para o VHB (HBsAg e anti-HBc) a partir de 1989 e 1993 (Portaria nº 721 e Portaria nº 1376), reduziram consideravelmente o risco transfusional residual para hepatite B e o HIV na década de 90 embora não tenha eliminado completamente (Kupek, 2004).

O risco residual de transmissão do HIV e VHB por meio de transfusões sanguíneas se devem à possibilidade da existência de doadores que estejam na “janela imunológica”, ou seja, quando indivíduos recentemente infectados ainda não produziram anticorpos detectáveis nos testes sorológicos (Focaccia, 2003). Além disso, o risco residual embora baixo, permanece porque um pequeno grupo de doadores usa a doação de sangue para verificar a sua situação sorológica (Kupek, 2004).

Este estudo bem como outros recentemente não encontraram associação entre história de transfusão de sangue e a positividade para o VHB evidenciando assim a melhoria na qualidade do sangue transfundido (Monteiro *et al.*, 2001; Monteiro, 2004).

Mais de vinte tipos diferentes de doenças são transmitidos através do contato sexual e representam grave problema de saúde pública por suas repercussões médicas, sociais e econômicas (Dallabetta *et al.*, 1997).

Até a década de 50, as doenças sexualmente transmissíveis (DST) conhecidas eram a sífilis, a gonorréia, o cancro mole, a donovanose e o linfogranuloma

venéreo. A partir da década de 60 foram incluídas como DST a *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* e Hepatite B (Belda, 1985). Na década de 80, foi incluída na lista das DST, a Síndrome da imunodeficiência humana, visto que a forma mais comum de transmissão é a relação sexual vaginal ou anal sem proteção.

As doenças sexualmente transmissíveis ocorrem com maior frequência nos países em desenvolvimento, onde constituem a segunda maior causa de perda de vida saudável entre mulheres de 15 a 45 anos (Dallabetta *et al.*, 1997). Atualmente, têm sido ressaltada sua associação com maior risco de infecção pelo HIV, visto que a maioria das DST provoca inflamação e/ou ulceração genital da pele ou mucosas facilitando a transmissão do HIV de uma pessoa infectada para o seu parceiro durante a relação sexual (CDC, 1998).

É comum o mesmo indivíduo ser infectado por mais de um patógeno. Gir *et al.* (1994) avaliaram a frequência de outras DST em pacientes portadores de HIV e observou que 42,5% desses indivíduos apresentaram alguma DST, dentre as quais, as mais prevalentes foram hepatite B, sífilis e gonorréia. Lopes *et al.* (2001) realizaram estudo em 262 mulheres em uma penitenciária feminina na cidade de São Paulo, observou associação de HIV, papilomavírus e sífilis. Campos *et al.* (2005) observaram que as mulheres soropositivas pelo HIV apresentaram maior prevalência de DNA-HPV na cérvix uterina em relação às soronegativas .

No presente estudo, os indivíduos foram investigados quanto a existência prévia de DST, 28,2% dos co-infectados referiram histórico de DST. Esse grupo foi comparado com os não co-infectados, e o resultado não se mostrou estatisticamente significativo na análise univariada. Na investigação de histórico de DST, nem sempre é

fácil obter resultados confiáveis, visto que as DST muitas vezes têm sido associadas à promiscuidade sexual, provocando estigma moral e social nas pessoas que as contraem, fazendo que os indivíduos relutem em procurar os serviços de diagnóstico e tratamento. Além disso, a dificuldade de se obter recursos de diagnóstico na rede pública, a falta de informações da população e o fato de que a maioria das DST apresenta-se como infecções sub-clínicas ou assintomáticas dificultam este tipo de investigação.

A idéia de tatuar a pele é muito antiga e tem sido quase universalmente praticada. Decorar a epiderme pode ter várias motivações: costumes de guerras, declarações amorosas, desafio à normas estabelecidas, manifestações de preferências sexuais diversas, arte decorativa, afiliação a algum grupo ou seita, moda sem significado especial etc. (Anderson, 1992; Soto & Morett, 2004).

Tatuar a pele não é uma prática isenta de riscos, dentre as quais se destaca: infecções, reações alérgicas e cicatrizes deformantes. Os instrumentais utilizados nas tatuagens, na grande maioria não são esterilizados em condições ideais nem as máquinas para misturar e esquentar as tintas. Além disso, a capacitação sanitária de quem se dedica a esta prática, como o emprego de luvas, gorro, máscara, medidas assépticas e anti-sépticas bem como a desinfecção do local e a correta disposição de resíduos carecem de medidas regulamentadoras favorecendo o aparecimento de sítios de infecção perigosos (Anderson, 1992; Rickman, 1994; Mayers *et al.*, 2002).

Alguns estudos têm revelado associação entre a presença de tatuagem no corpo realizada com instrumental impróprio e a infecção pelo vírus da hepatite B (Ko *et al.*, 1990; Martelli *et al.*, 1990). Neste estudo, não foi verificada associação estatística entre a presença de tatuagem e a infecção pelo VHB, concordando com outros estudos

que também não mostraram este tipo de associação (Souza *et al.*, 2004; Monteiro *et al.*, 2004).

Embora a infecção pelo VHB possa ocorrer em pessoas de qualquer profissão. Pessoas cuja atividade envolve contato ou manipulação de sangue e/ou derivados tais como os profissionais de saúde são considerados mais expostos ao VHB (Fernandes *et al.*, 1999; Lopes *et al.*, 2001; Carneiro & Daher, 2003; Silva *et al.*, 2005).

Os principais fatores de risco de infecção ocupacional pelo vírus da hepatite B são os tipos de atividade profissional exercida, tempo de exercício desta atividade, grau de exposição ao vírus, não utilização dos equipamentos de proteção e a resistência de alguns profissionais à vacinação (Fernandes *et al.*, 1999; Carneiro & Daher, 2003).

Fernandes *et al.* (1999) em estudo realizado em trabalhadores do serviço hospitalar, verificaram que os índices de prevalência foram maiores no pessoal do laboratório (24%) e enfermagem (23,6%) e menores nos indivíduos que trabalham no setor administrativo e em outras atividades que não tem contato direto com os pacientes. Em posições intermediárias situaram-se os médicos com 20,8% e o pessoal de limpeza com 18,2%.

Nesta investigação, o número de indivíduos que referiram ter sofrido acidente percutâneo em decorrência do exercício profissional foi pequeno e o fato de que estes eventos terem sido raros (contato casual) talvez explique o não encontro de associação estatística e a infecção pelo VHB.

Além das já conhecidas formas de transmissão, existem outras menos usuais associadas com cirurgias ou procedimentos invasivos. As principais razões para este tipo de transmissão são o estado de portador crônico de alguns profissionais de

saúde tais como cirurgiões e odontólogos, contaminação de equipamentos e instrumentos cirúrgicos e a extensiva contaminação com sangue no ambiente hospitalar (CDC, 1987; 1997; 2000; 2003).

Mele *et al.* (2001) avaliaram o risco de transmissão parenteral após a exposição a cirurgia ou procedimentos médicos invasivos na Itália e demonstraram haver forte associação entre cirurgia abdominal, cirurgia oral e cirurgia ginecológica com a infecção para o VHB.

Nesta investigação não foi encontrada associação estatística entre histórico de cirurgia e a positividade para o VHB. A maioria dos estudos que avaliam o risco de adquirir hepatite parentalmente associado a cirurgias ou procedimentos médicos invasivos são relatos de caso ou descrições de surtos epidêmicos (CDC, 1987; 1997; 2000; 2003). Estudos de caso - controle representam o mais efetivo meio de avaliar a exposição à cirurgias ou procedimentos médicos invasivos na transmissão parenteral da hepatite B na população em geral (Mele *et al.*, 2001). Isso talvez explique o não encontro deste tipo de associação neste estudo.

A infecção pelo HIV desencadeia um processo vírico ativo que embora podendo decorrer com fases assintomáticas, está associado a uma imunodeficiência progressiva, sendo sempre uma doença crônica e potencialmente fatal (Lucas, 2001). A contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ são os parâmetros mais fidedignos para medir o grau de imunodeficiência produzida pelo HIV. Nos últimos anos, desde o advento da terapia antiretroviral foram introduzidos novos parâmetros como a carga viral que mede a quantificação do RNA viral no plasma ou soro. Para o controle do tratamento antiretroviral, a carga viral combinada com a contagem de linfócitos T CD4+ são marcadores eficazes no prognóstico da infecção produzida pelo HIV. Assim, está

comprovado que as modificações originadas em ambos os parâmetros durante o tratamento, podem ser preditores para progressão clínica para a AIDS e como controle da eficiência de fármacos anti-retrovirais (Mellors *et al.*, 1997).

Embora o HIV e o VHB apresentem características biológicas e clínicas semelhantes, a interação desses vírus no organismo não é bem entendida. Alguns autores têm sugerido que o VHB altera o curso da infecção pelo HIV induzindo à progressão mais rápida para AIDS (Eskild, 1992; Otedo, 2004), entretanto outros estudos não mostraram associação entre a infecção pelo VHB e a mais severa evolução para doença pelo HIV (Law *et al.*, 2004; Bonacini *et al.*, 2004; Konopnicki *et al.*, 2005).

Um dos objetivos deste estudo foi verificar se existe associação nos níveis de linfócitos T CD4+, CD8+ e carga viral entre indivíduos co-infectados com VHB ou não. No presente trabalho, não foram observadas diferenças entre as médias dos valores das contagens de Linfócitos T CD4+ ,CD8+ e carga viral dos indivíduos co-infectados ou não.

Lincoln *et al.* (2003) em uma coorte de indivíduos australianos infectados somente pelo HIV que iniciaram a terapia anti-retroviral, observou que a média dos linfócitos T CD4+ foi de 303 células/ μ l e nos co-infectados com VHB, a média foi de 274 células/ μ l, indicando que a infecção pelo VHB não teve impacto na contagem de CD4+ e, portanto não estava associada à aumentada progressão para o HIV.

Law *et al.* (2004) examinaram o impacto da co-infecção por hepatites virais na progressão do HIV em resposta a terapia anti-retroviral combinada e observaram que após o início da terapia retroviral, o aumento médio da contagem de linfócitos T CD4⁺ foi significativamente mais baixo entre co-infectados HIV/VHB, mas

este atraso na recuperação das células CD4+ não foi sustentado e, portanto não estava associado com o aumento na progressão para o HIV.

Existem poucos dados publicados com este enfoque em regiões tropicais especialmente nas regiões onde o HIV e o VHB são endêmicos. Em estudo realizado no Quênia, África com 334 indivíduos dentre os quais 177 eram co-infectados com VHB/HIV e 154 eram mono infectados com hepatite B. Observou-se que a média dos linfócitos T CD4+ dos indivíduos co-infectados era mais baixa comparados com os infectados só com VHB (Otedo, 2004).

Os estudos que avaliam o impacto da hepatite B nos indivíduos infectados pelo HIV apresentam algumas limitações. Por se tratar de doenças com longo período assintomático, é difícil determinar o tempo de aquisição da doença e conseqüentemente o estágio em que esses pacientes se encontram, sendo necessários estudos de acompanhamento por um longo período para avaliar melhor a interação desses dois vírus e o impacto dos mesmos nas respectivas doenças.

Neste estudo, nos quatro indivíduos com positividade para o marcador HBsAg , não foi possível distinguir portadores assintomáticos daqueles que tem hepatite crônica. Este tipo de informação é importante não somente para avaliar o impacto do HIV nos indivíduos com hepatite B bem como o impacto do VHB na evolução dos pacientes portadores de HIV. Além do mais, é necessário avaliar outros fatores que podem influenciar o curso da infecção pelo HIV tais como: idade, diferença na virulência dos patógenos, co-infecção com outros vírus hepatotrópicos (vírus da hepatite A,B,C,D, citomegalovírus, epstein-baar etc), uso de álcool, presença de outras DST, uso de terapia retroviral etc (Sinicco *et al.*, 1997; Lawn *et al.*, 2001; Puoti *et al.*, 2002).

O presente estudo foi a primeira investigação soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em portadores do HIV-1 realizada no Estado do Amapá, além disso, poucas abordagens incluíram soroprevalência, análise de fatores de risco e comparação da positividade para o VHB com os marcadores de progressão para o HIV tais como a contagem de linfócitos T CD4, CD8 e quantificação da carga viral plasmática.

5- CONCLUSÕES

1. Neste estudo foi observada uma prevalência de hepatite B de 28,7% na população de portadores de HIV-1 no Estado do Amapá, sendo bem maior que na população em geral; justificando assim a investigação rotineira a fim de se verificar a exposição dessa população ao Vírus da hepatite B.
2. Os indivíduos co-infectados pelo VHB nesta investigação eram na maioria adulto jovens na faixa etária dos 17 aos 44 anos de idade. Sendo assim, é necessário que se intensifiquem medidas de prevenção e controle incluindo campanhas de esclarecimento sobre as hepatites virais e os possíveis fatores de risco para a população mais jovem.
3. A análise multivariada mostrou forte associação entre o homo/bissexualismo e a infecção pelo VHB, evidenciando assim a necessidade de se pôr em prática, intervenções dirigidas a populações específicas com comportamento de alto risco em que é mais provável que se concentre a infecção, promovendo reflexão sobre práticas sexuais inseguras e suas conseqüências.
4. A menor freqüência da co-infecção HIV/VHB encontrada entre os indivíduos que possuíam o ensino superior completo ou incompleto, evidenciam que os programas educativos bem como as medidas de prevenção e controle não têm atingido os grupos populacionais de status sócio-econômico mais baixo. Isso confirma a necessidade de implantação de programas de atenção primária à saúde que sejam adequados às diferentes realidades.
5. Nesta investigação, 53.5% dos indivíduos não apresentaram positividade para nenhum marcador sorológico para o VHB, sendo assim são suscetíveis à infecção. O

meio mais efetivo de se controlar a hepatite B é prevenindo o indivíduo suscetível da infecção viral por meio da vacinação, sendo assim a vacinação para hepatite B é fortemente recomendada para todos os indivíduos infectados pelo HIV.

6. Este trabalho não evidenciou associação, estatisticamente significativa, nos indivíduos co-infectados pelo VHB e os níveis da contagem de linfócitos T CD4, CD8 e carga viral. Apesar das limitações desse estudo, ele certamente contribuirá para o melhor entendimento de ambas as infecções, entretanto estudos longitudinais adicionais de acompanhamento e monitoramento são necessários para avaliar o impacto da infecção pelo VHB em indivíduos portadores de HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **Journal of Hepatology**, **39**: 564-569, 2003.
- ANDERSON, R. Tattoing should be regulated. **New England Journal of Medicine**, **326**: 207, 1992.
- ASSIS, S.B., VALENTE, J.G., FONTES, C.J.F., GASPAR, A.M.C., SOUTO, F.J.D. Prevalência de marcadores do Vírus da hepatite B em crianças de 3 a 9 anos em um município da Amazônia Brasileira. **Revista Panamericana de Salud Publica** **15**: 26-34, 2004.
- AYRES, M., AYRES, J.R., AYRES, D.L. **BioEstat 3.0: Aplicações Estatísticas nas áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Belém, Sociedade Civil Mamirauá, Brasília CNPQ, 2003. 290p
- BARRÉ-SINOUSI, F., CHERMANN, J.C., REY, F., NUGEYRE, M.T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VÉZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W., MONTAGNIER, L. Isolation of a T. Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, **220**: 868-871, 1983.
- BASTOS, F.L. Drugs and AIDS: a case study from Brazil. **Urban Health and Development Bulletin**, **3**: 30-38, 2000.
- BAUTISTA, C.T., SANCHEZ, J.L., MONTANO, S.M., LAGUNA-TORRES, V.A., LAMA, J.R., SANCHEZ, J.L., KUSUNOKI, L., MANRIQUE, H., ACOSTA, J., MONTOYA, O., TAMBARE, A.M., AVILA, M.M., VIÑOLES, J., AGUAYO, N., OLSON, J.G., CARR, J.K. Seroprevalence of and risk factors for HIV-1 infection

- among South American men who have sex with men. **Sexually Transmitted Infectious Diseases**, **80**: 498-504, 2004.
- BAVEJA, U.K., CHATTOPADHYA, D., KHERA, R., JOSHI, P.V. A cross sectional serological study of the co-infection of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus among a cohort of IDUS at Delhi. **Indian Journal of Medical Microbiology**, **21**: 280-283, 2003.
- BELDA, W. Doenças sexualmente transmissíveis. **Inform Urolog. Encarte**, **16**: 1-2, 1985.
- BECTON DICKINSON IMMUNOCYTOMETRY SYSTEMS. Simultest™ CD4/ CD8 (Leu™ – 3a/2a) Reagent for in Vitro Diagnostic Use 50 Tests per vial – Catalog N° 340039, 1993.
- BIOMÉRIEUX. Microelisa System Hepanostika HbsAg uiform II, Teste imunoenzimático indireto (ELISA) para a detecção qualitativa do antígeno de superfície do *Vírus da hepatite B*. Países Baixos, pg 62-73, 2003.
- BIOMÉRIEUX. Microelisa System Hepanostika anti-HBs, Teste imunoenzimático indireto (ELISA) para a detecção do anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) no soro ou plasma. Países Baixos, pg 102-111, 2004.
- BIOMÉRIEUX. Microelisa System Hepanostika anti-HBc Uniform, Teste imunoenzimático indireto (ELISA) para a detecção do anticorpo contra o antígeno do *core* da hepatite B (anti-HBs) no soro ou plasma humano. Países Baixos, pg 59-69, 2004.
- BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J. A “new” antigen in leukemic serum. **The Journal of the American Medical Association**, **191**: 541-546, 1965.
- BODSWORTH, N., DONOVAN, B., NIGHTINGALE, B. The effects of concurrent Human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. **Journal of Infectious Diseases**, **160**: 577-582, 1989.

- BONACINI, M., GOVINDARAJAN, S. REDEKER, A. Human immunodeficiency virus infection does not alter serum transaminases and Hepatitis B virus (HBV) DNA in homosexual patients with chronic HBV infection. **American Journal of Gastroenterology**, **86**: 570-573, 1991.
- BONACINI, M., LOUIE, S., BZOWEJ, N., WOHL, A.R. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. **AIDS**, **18**: 2039-2045,2004.
- BRAGA, W.S.M., BRASIL, L.M., MELO, M.S., ROSAS, M.D.G., CASTILHO, M.C., SOUZA, R.A.B., FONSECA, J.C.F. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e hepatite delta (VHD), em Lábrea, Rio purús, Estado do Amazonas. **Epidemiologia e Serviços de saúde**, **13**: 35-46,2004.
- BRASIL, L.M., FONSECA, J.C.F., SOUZA, R.B., BRAGA, W.S.M., TOLEDO, L.M. Prevalência de marcadores para o Vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **36**: 565-570,2003.
- BRITO, A.M., CASTILHO, E.A., SZWARCWALD, C.L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: Uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **34**: 207-217,2000.
- BÜCHEN-OSMOND, C. Hepadnaviridae. ICTVdB- The Universal Vírus Database, Version 3, New York, 2003. Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdB/ICTV dB/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdB/ICTV%20dB/). Acesso em 23/11/05.
- CAIAFFA, W.T., BASTOS, F.I. Usuários de drogas injetáveis e infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana: epidemiologia e perspectivas de intervenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **1**: 190-202,1998.

CAMPOS, R.R., MELO, V.H., DEL CASTILHO, D.M., NOGUEIRA, C.P.F. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do Vírus da imunodeficiência humana. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, **27**: 248-256,2005.

CARNEIRO, A.F., DAHER, R.R. Soroprevalência do Vírus da hepatite B em anesthesiologistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, **53**: 672-679, 2003.

CDC- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Epidemiologic notes and reports: outbreak of hepatitis B associated with an oral surgeon- New Hampshire. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **36**: 132-133, 1987.

CDC- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency Virus, hepatitis B Virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **37**: 377-388, 1988.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Current trends first 100,000 cases of acquired immunodeficiency syndrome – United States. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **38**: 561-563, 1989.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Nosocomial hepatitis B virus infection associated with reusable fingerstick blood sampling devices- Ohio and New York City. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **46**: 217-221, 1997.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted disease – United States. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **47**: 1-7, 1998.

- CDC- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Transmission of hepatitis B and C viruses in outpatient settings-New York, Oklahoma, and Nebraska, 2000-2002. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **52**: 901-906, 2003.
- CHAMBERLAND, M., LACKRITZ, E., BUSCH, M. HIV screening of the blood supply in developed and developing countries. **AIDS Review**,**3**: 24-35, 2001.
- CHÁVEZ, J.H., CAMPANA, S.G., HAAS, P. Panorama da Hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. **Pan American Journal of Public Health**, **14**: 91- 96, 2003.
- CHEN, Z., TELFIER, P., GETTIE, A., REED, P., ZHANG, L., HO, D.D., MARX, P.A. Genetic characterization of new west African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of house hold-derived SIV strains with human immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey troop. **Journal of Virology**, **70**: 3617-3627, 1996.
- CHUNG, R., KINMM, A. HIV/Hepatitis B and C co-infection: Pathogenic interactions, natural history and therapy. **Antivir Chem Chemother**, **12**: 73-91, 2001.
- CLEMENS, S.A.E., FONSECA, J.C., AZEVEDO, T., CAVALCANTI, A., SILVEIRA, T.R., CASTILHO, M.C., CLEMENS, R. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **33**: 1-10,2000.
- COIMBRA, C.E.A., SANTOS, R.V., YOSHIDA, C.F.Y., BAPTISTA, M.L., FLOWERS, N.M., VALLE, A.C.F. Hepatitis B epidemiology and cultural practices in ameridian populations of Amazonia: the Tupí-Mondé and the Xavante from Brazil. **Social Science and Medicine**, **42**: 1738-1743, 1996.
- COLIN, J., CAZALS-HATEM, D., LORIOT, M., MARTINOT-PEIGNIOUX, M., PHAM, B., AUPERIN, A., DEGOTT, C., BENHAMOU, J., ERLINGER, S., VALLA, D.,

- MARCELLIN, P. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. **Hepatology**, **29**: 1306-1310, 1999.
- COOLEY, L., SASADEUSZ, J. Clinical and virological aspects of hepatitis B co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus type-1. **Journal of Clinical Virology**, **26**: 185-193, 2003.
- COSTA, M.C.F. Hepatite B e C: estudo de incidência 1995-1997. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, **17**: 47-54,1999.
- DALLABETTA, G., LYN, M., LAGA, M., ISLAM, M. DST: impacto global de problemas e desafios para o controle. In: Controle das doenças sexualmente transmissíveis. **Manual de Planejamento e Coordenação de Programas**, Dallabetta, G., Laga, M., Lamptey, P.(eds). Rio de Janeiro, 1997. p. 1-22
- DANE, D.S., CAMERON, C.H., BRIGGS, M. Virus-like particle in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. **Lancet**, **1**: 695-698, 1970.
- DAVIS, M.D., GARY, L. Update on the management of chronic hepatitis B. **Reviews in Gastroenterological Disorders**, **2**: 106-115, 2002.
- DIMITRAKOPOULOS, A., TAKOU, A., HAIDA, A., MOLANGELI, S., GIALERAKI, A., KORDOSSIS, T. The prevalence of Hepatitis B and C in HIV- positive greek patients: Relationship to survival of deceased AIDS patients. **Journal of Infection**, **40**: 127-131, 2000.
- ESKILD, A., MAGNUS, P., PETERSEN, G., SOHLBERG, C., JENSEN, F., KITTELSEN, P., SKAUG, K. Hepatitis B antibodies in HIV infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. **AIDS**, **6**: 571-574, 1992.
- FELD, J., LOCARNINI, S. Antiviral therapy for hepatitis B virus infections: new targets and technical challenges. **Journal of Clinical Virology**, **25**: 267-283, 2002.

- FERNANDES, J.V., BRAZ, R.F.C., NETO, F.V.A., SILVA, M.A., COSTA, N.F., FERREIRA, A.M. Prevalência de marcadores sorológicos do Vírus da hepatite B em trabalhadores do serviço hospitalar. **Revista de Saúde Pública**, **33**: 122-128,1999.
- FERRARI, C., MISSALE,G., BONI, C., URBANI, S. Immunopathogenesis of hepatitis B. **Journal of Hepatology**, **39**: 536-542, 2003.
- FERREIRA, M.S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **33**: 1-16, 2000.
- FERREIRA, C.T., SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **7**: 473- 487, 2004.
- FIELDS, B.N., KNIPE, D.M. Human immunodeficiency viruses. In: **Fields Virology**. Hirsch, M., Curran, J.(eds.). Philadelphia, 1996, p1953-1975
- FOCACCIA, R. Hepatite B. In: **Tratado de Hepatites Virais**. Gomes, S.A. São Paulo, 2003, 854p.
- GALLANT, J.E. Initial therapy of HIV infection. **Journal of Clinical Virology**, **25**: 317-333, 2002.
- GALLO, R.C., SALAHUDDIN, S.Z., POPOVIC, M., SHEARER, G.M., KAPLAN, M., HAYNES, B.F., PALKER, T.J., REDFIELD, R., OLESKE, J., SAFAI, B., WHITE, G., FOSTER, P., MARKHAM, P.D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, **224**: 500-503, 1984.
- GANEM, D., SCHNEIDER, R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: **Fields Virology**. Knipe, D.M., Howley, P.M.(eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001. p.2923-2970.

- GAO, F., BAILES, E., ROBERTSON, D.L., CHEN, Y., RODENBURG, C.M., MICHAEL, S.F., CUMMINS, L.B., ARTHUR, L.O., PEETERS, M., SHAW, G.M., SHARP, P.M., HAHN, B.H. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. **Nature**, **397**: 436-441, 1999.
- GAYOTO, L.C. C & ALVES, V.A.F. Hepatite B. In: **Doenças do Fígado e Vias Biliares**. Silva, L.C., Pinho, J.R.R. São Paulo, 2001, p 441-467.
- GILSON, R.J.C., HAWKINS, A.E., BEECHAM, M.R., ROSS, E., WAITE, J., BRIGGS, M., MCNALLY, T., KELLY, G., TEDDER, R.S., WELLER, I.V.D. Interactions between HIV and Hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. **AIDS**, **11**: 597-606, 1997.
- GIR, E., DUARTE, G., MARTINEZ, R., MORIYA, T.M., FIGUEIREDO, J.F.C., COSTA, J.C., MACHADO, A.A. Expressão epidemiológica de outras doenças sexualmente transmissíveis entre portadores de AIDS. **Revista de Saúde Pública**, **28**: 93-99, 1994.
- GOLDIN, R.D., LLOYD, J. HIV and hepatobiliary disease. **Current Diagnostic Pathology**, **8**: 144 –151, 2002.
- GOMEZ-GONZALO, M., CARRETERO, M., RULLAS, J.L., LARA-PEZZI, E., ARAMBURU, J., BERKHOUT, B., ALCAMÍ, J., LÓPEZ-CABRERA, M. The Hepatitis B virus X protein induces HIV-1 replication and transcription in synergy with T-cell activation signals. **Journal of Biological Chemistry**, **38**: 35435-35443, 2001.
- GOTTLIEB, M.S., SCHROFF, R., SCHANKER, H., WEISMAR, J.D., FAN, P.T., WOLF, R.A., SAXON, A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. **New England Journal of Medicine**, **305**: 1425-1430, 1981.

- HADLER, S.C., FAY, O.H., PINHEIRO, F., MAYNARD, J.E. La hepatitis en las Americas: informe del grupo colaborador de la OPS. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, **103**: 185-209, 1987.
- HYAMS, K. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. **Clinical Infectious Diseases**, **20**: 992-1000, 1995.
- HOFER, M., JOLLER-EMELKA, H.I., GROB, P.J., LUTHY, R., OPRAVIL, M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. A swiss HIV cohort. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, **17**: 6-13, 1998.
- HOOFNAGLE, J.H., ALTER, H.L. Chronic viral hepatitis. In: **Viral Hepatitis and Liver Disease**. Vyas, G.N., Dienstag, J.L., Hoofnagle, J.H. Grune & Stratton (eds.). Orlando, 1984, p. 97-113.
- HORVATH, J., RAFFANTI, S. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the heterotropic viruses. **Clinical Infectious Diseases**, **18**: 339- 347, 1994.
- HOUSSET, C., POL, S., CARNOT, F., DUBOIS, F., NALPAS, B., HOUSSET, B., BERTHELOT, P., BRECHOT, C. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta and hepatitis B virus infection in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. **Hepatology**, **15**: 578-583, 1992.
- JAWETZ, E., MELNICK, J.L., ADELBERG, E.A., BROOKS, G.F., BUTEL, J.S., ORNSTON, N. **Microbiología Médica**, 1989, p. 365-378.
- JUNG, M.C., PAPE, G.R. Immunology of hepatitis B infection. **The Lancet Infectious Diseases**, **2**: 43-50, 2002.

- KANE, M. Global programme for control of hepatitis B infection. **Vaccine**, **13**: 47-49, 1995.
- KAO, J.H., CHEN, D.S. Global control of hepatitis B virus infection. **The Lancet Infectious Diseases**, **2**: 395-403, 2002.
- KHOURI, M.E., SANTOS, V.A. Hepatitis B: epidemiological, and serological considerations emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas; Faculdade de Medicina de São Paulo**, **59**: 216-224, 2004.
- KHOURI, M.E., DUARTE, L.S., RIBEIRO, R.B., SILVA, F.F., CAMARGO, L.M.A., SANTOS, V.A., BURATTINI, M.N., CORBETT, C.E.P. Seroprevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon region. **Clinics**, **60**: 29-36, 2005.
- KIIRE, C.F. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in Sub-Saharan Africa: a view from tropical and subtropical Africa. **Gut**, **38(Suppl.2)**: S5-S12, 1996.
- KO, Y.C., LAN, S.J., CHANG, P.Y. An increased risk of hepatitis B virus infection from tattooing in Taiwan. **Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi**, **6**: 23-43, 1990.
- KONOPNICKI, D., MOCROFT, A., DE WIT, S., ANTUNES, F., LEDERGERBER, B., KATLAMA, C., ZILMER, K., VELLA, S., KIRK, O., LUNDGREN, J. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. **AIDS**, **19**: 593-601, 2005.
- KOTTILIL, S., JACKSON, J.O., POLIS, M.A. Hepatitis B&C in HIV infection. **Indian Journal of Medical Research**, **121**: 424-450, 2005.
- KUPEK, E. Transfusion risk for hepatitis B, hepatitis C and HIV in the state of Santa Catarina, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, **8**: 236-240, 2004.

- LAU, J.Y.N., WRIGHT, T.L. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. **The Lancet**, **342**: 1335-1340, 1993.
- LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. **Journal of Viral Hepatitis**, **11**: 97-107, 2004.
- LAW, W.P., DUNCOMBE, C.J., MAHANONTHARIT, A., BOYD, M.A., RUXRUNGTHUM, K., LANGE, J.M., PHANUPHAK, P., COOPER, D.A., DORE, G.J. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. **AIDS**, **18**: 1169-1177, 2004.
- LAWN, S.D., BUTERA, S.T., FOLKS, T.M. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. **Clinical Microbiology Reviews**, **14**: 753-777, 2001.
- LEÃO, R.N.Q. Síndrome da imunodeficiência adquirida. **Doenças Infecciosas e Parasitárias-Enfoque Amazônico**. Leão, R.N.Q., Ishak, R., Vasconcelos, P.F.C., Macedo, O. Belém, 1997, p. 423-446.
- LEE, W.M. Hepatitis B virus infection. **New England Journal of Medicine**, **337**: 1733-1745, 1997.
- LEVY, J.A. Infection by human immunodeficiency virus-CD4 is not enough. **New England Journal of Medicine**, **335**: 1528- 1530, 1996.
- LEWIS-XIMENEZ, L.L., DO Ó, K.M.R., GINUINO, C.F., SILVA, J.C., SCHATZMAYR, H.G., STUVER, S., YOSHIDA, C.F.T. Risk factors for hepatitis B virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Public Health**, **2**: 26, 2002.

- LINCOLN, D., PETOUMENOS, K., DORE, G.J. HIV/HBV and HIV/HCV co-infection and outcomes following highly active antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, **4**: 241-249, 2003.
- LINDBÄCK, S., THORSTENSSON, R., KARLSSON, A.C., SYDOW, M.V., FLAMHOLC, L., BLAXHULT, A., SÖNNERBORG, A., BIBERFELD, G., GAINES, H. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. **AIDS**, **14**: 2333-2339, 2000.
- LOK, A.S.F., McMAHON, B.J. Chronic Hepatitis B. **Hepatology**, **34**: 1225-1241, 2001.
- LOPES, C.L.R., MARTINS, R.M.B., TELES, S.A., SILVA, S.A., MAGGI, P.S., YOSHIDA, C.F.T. Perfil soroepidemiológico da infecção pelo Vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás, Brasil Central. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **34**: 543-548, 2001.
- LOPES, F., LATORRE, M.R.D.O., PIGNATARI, A.C.C., BUCHALLA, C.M. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na Penitenciária Feminina da capital, São Paulo, 1997-1998. **Caderno de Saúde Pública**, **17**: 1473-1480, 2001.
- LUCAS, S. Update on the pathology. **Intensive and Critical Care Nursing**, **17**: 155-166, 2001.
- LUCIW, P.A. Human immunodeficiency viruses and their replication. In. **Fundamental Virology**. Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, P.M., Chanock, R.M., Melnick, J.L., Roizman, B., Straus, S.E. (eds) Lippincott Raven, Philadelphia, 1996. P. 845-916.
- MACHADO, A.A & COSTA, J.C. Métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Medicina, Ribeirão Preto**, **32**: 138-146, 1999.

- MAHONEY, F.J. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus. **Clinical Microbiology Reviews**, **12**: 351-366, 1999.
- MAI, A.L., YIM, C., O'ROURKE, K., HEATHCOTE, E., JENNY, M.B. The interaction of human immunodeficiency virus and hepatitis B infection in infected homosexual men. **Journal of Clinical Gastroenterology**, **22**: 299-304, 1996.
- MARGOLIS, H.S., ALTER, M.J., HADLER, S.C. Hepatitis B: involving epidemiology and implication for control. **Seminars in Liver Disease**, **11**: 84-92, 1991.
- MARTINO, V., THEVENOT, COLIN, J.F., BOYER, N., MARTINOT, M., DEGOS, F., COULAUD, J.P., VILDE, J.L., VACHON, F., DEGOTT, C., VALLA, D., MARCELLIN, P. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. **Gastroenterology**, **123**: 1812-1822, 2002.
- MARTELLI, C.M.T., ANDRADE, AL.S.S., CARDOSO, D.D.P., SOUZA, L.C.S., SILVA, S.A., SOUSA, M.A., ZICKER, F. Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo Vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em prisioneiros e primodoadores de sangue. **Revista de Saúde Pública**, **24**: 270-276, 1990.
- MASUR, H., MICHELIS, M.A., GREENE, J.V., ONORATO, I., STOUWE, R.A., HOLZMAN, R.S., WORMSER, G., BRETTMAN, L., LANGE, M., MURRAY, H.W., CUNNINGHAM-RUNDLES, S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestations of cellular immune dysfunction. **New England Journal of Medicine**, **305**: 1431-1438, 1981.
- MAZZUCO, C., ESTIMA, D., SILVA, C., RULLI, F., MOTTI, S., LUCHINI, L. Hepatites no Brasil. **Boletim Informativo Brasil n°4**, 2003.

- MAYERS, M., MORIARTY, B., JUDELSON, D., RUNDELL, K. Prevalence of body art (body piercing and tattooing) in university undergraduates and incidence of medical complications. **Mayo Clinic Proceedings**, **77**: 29-34, 2002.
- MCDONALD, J. A., HARRIUS, S., WATERS, J. A., THOMAS, H. C. Effect of Human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B hepatic viral antigen display. **Journal of Hepatology**, **29**: 1306-1310, 1987.
- MEHMET, D., MELIKSAH, E., SERIF, Y., GUNAY, S., TUNCER, O., ZEYNEP, S. Prevalence of hepatitis B infection in the Southeastern region of Turkey: Comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, **58**: 15-19, 2005.
- MELE, A., SPADA, E., SAGLIOCCA, L., RAGNI, P., TOSTI, M. E., GALLO, G., MOIRAGHI, A., BALOCCHINI, E., SANGALLI, M., LOPALCO, P. L., STROFFOLINI, T. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. **Journal of Hepatology**, **35**: 284-289, 2001.
- MELLORS, J. W., MUÑOZ, A., GIORGI, J. V., MARGOLICK, J. B., TASSONI, Ch. J., GUPTA, Ph., KINGSLEY, L. A., TODD, J. A., SAAH, A. J., DETELS, R., PHAIR, J. P., RINALDO, Ch. R. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. **Annals of Internal Medicine**, **126**: 946-954, 1997.
- MENDES-CORRÊA, M. C. J., BARONE, A. A., CAVALHEIRO, N. P., TENGAN, F. M., GUASTINI, C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **42**: 81-85, 2000.

- MESQUITA, F., KRAL, A., REINGOLD, H., BUENO, R., TRIGUEIROS, D., ARAÚJO, P.J. Trends of HIV infection among injection drug users in Brazil in the 1990s: the impact of changes in patterns of drug use. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, **28**: 298-302, 2001.
- MILLS, C., LEE, E., PERILLO, R. Relationship between histology, aminotransferase levels and viral replication in chronic hepatitis B. **Gastroenterology**, **99**: 519-524, 1990.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE/FUNASA. AIDS e Hepatites virais. In: **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, 2002, p407-426.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Hepatites virais: O Brasil está atento**. Brasília, 2003, 20p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico AIDS**, 2004a
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de DST/AIDS. **Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV**, 2004b, 53p
- MONTEIRO, M.R.C.C., PASSOS, A.D.C., FIGUEIREDO, J.F.C., GASPAR, A.M.C., YOSHIDA, C.F.T. Marcadores sorológicos da hepatite B em usuários de um Centro de Testagem para o HIV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **34**: 53-59, 2001.
- MONTEIRO, M.R.C.C., NASCIMENTO, M.M.P., PASSOS, A.D.C., FIGUEIREDO, J.F.C. Estudo soropidemiológico da infecção pelo Virus da hepatite B entre portadores do Vírus da imunodeficiência humana/ SIDA na cidade de Belém, Pará-Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **37(Suplem.II)**: 27-32, 2004.

- MOSIER, D.E. Consequences of secondary or co-infections for immunity. **Current Opinion in Immunology**, **6**: 539-544, 1994.
- MOTTA-CASTRO, A.R.C., YOSHIDA, C.F.T., LEMOS, E.R.S., OLIVEIRA, J.M., CUNHA, R.V., LEWIS-XIMENEZ, L.L., CABELLO, P.H., LIMA, K.M.B., MARTINS, R.M.B. Seroprevalence of hepatitis B virus infection among an Afro-descendant community in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **98**: 13-17, 2003.
- NUCLISENS NASBA DIAGNOSTICS. **Manual de Carga Viral do HIV-1**. Versão 1.0., 2000, 200p.
- OCKENGA, J., TILLMANN, H., TRAUTWEIN, C., STOLL, M., MANNS, M.P., SCHIMIDT, R.E. Hepatitis B and C in HIV- infected patients. Prevalence and prognostic value. **Journal of Hepatology**, **27**: 18-24, 1997.
- OLIVEIRA, M.L.A., BASTOS, F.I., TELLES, P.R., YOSHIDA, C.F.T., SCHATZMAYR, H.G., PAETZOLD, U., PAULI, G., SCHREIER, E. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **32**: 1107-1114, 1999.
- OLIVEIRA, L.H.S., SILVA, I.R., XAVIER, B.L.S., CAVALCANTI, S.M.B. Hepatitis B infection among patients attending a sexually transmitted diseases clinic in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **96**: 635-640, 2001.
- OTEDO, A.E. HBV, HIV co-infection at Kisumu District Hospital, Kenya. **East African Medical Journal**, **81**: 626-630, 2004.
- PANTALEO, G., GRAZIOSI, C., FAUCCI, A.S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **New England Journal of Medicine**, **328**: 327-335, 1993.

- PASSOS, A.D.C., GOMES, U.A., FIGUEIREDO, J.F.C., NASCIMENTO, M.P., OLIVEIRA, J.M., GASPAR, A.M.C., YOSHIDA, C.F.T. Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B numa pequena comunidade rural do Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, **26**: 119-124, 1992.
- PASSOS, A.D.C., GOMES, U.A., FIGUEIREDO, J.F.C., NASCIMENTO, M.P., OLIVEIRA, J.M., GASPAR, A.M.C., YOSHIDA, C.F.T. Influence of migration on prevalence of serological hepatitis B markers in a rural community. Analysis of prevalence by birthplace. **Revista de Saúde Pública** ,**27**: 30-35, 1993
- PAULA, V.S., ARRUDA, M.E., VITRAL, C.L., GASPAR, A.M.C. Seroprevalence of viral Hepatitis in riverine communities from the western region of the Brazilian Amazon Basin. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **96**: 1123-1128, 2001.
- PAVAN, M.H.P., AOKI, F.H., MONTEIRO, D.T., GONÇALES, N.S.L., ESCANHOELA, C.A.F., GONÇALES, F.L. Viral hepatitis infected with Human immunodeficiency virus. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **7**: 253-261, 2003.
- PILCHER, C.D., ERON, J.J., GALVIN, S., GAY, C., COHEN, M.S. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. **Journal of Clinical Investigation**, **113**: 937-945,2004.
- PIOT, P., GHYS, P.D., WALKER, N., SCHWARTLÄNDER, B. The global impact of HIV/AIDS. **Nature**, **410**: 968-973, 2001.
- POLES, M.A., DIETERICH, D.T. Infections of the liver in HIV-infected patients. **Infectious Disease Clinics of North America**, **14**: 741-759, 2000.
- PUOTI, M., AIROLDI, M., BRUNO, R., ZANINI, B., SPINETTI, A., PEZZOLI, C., PATRONI, A., CASTELLI, F., SACCHI, F., FILICE, G., CAROSI, G. Hepatitis B

- virus co-infection in Human immunodeficiency virus- infected subjects. **AIDS Review**, **4**: 27-35, 2002.
- REICHE, E.M.V., VOGLER, I.H., MORIMOTO, H.K., BORTOLIERO, A.L., MATSUO, T., YUAHASI, K.K., CANCIAN, S.J., KOGUICHI, R.S. Avaliação dos marcadores indiretos na infecção pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV) entre doadores de sangue do hemocentro do “Hospital Universitário Regional Norte do Paraná”, Londrina, PR, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, **45**: 23-27, 2003.
- RICKMAN, L. Infectious complications of tattoos. **Clinical Infectious Diseases**, **18**: 610-619, 1994.
- ROCKSTROH, J.K. Management of hepatitis B and C in HIV co-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **34**: 59-65, 2003.
- RODRÍGUEZ, C.M., MARQUES, L.F., TOUZÉ, G. HIV and injection drug use in Latin America. **AIDS**, **16**: S34-S41, 2002.
- RODRIGHEZ, L., COLLADO-MESA, F., ARAGÓN, U., DÍAZ, B., RIVERO, J. Hepatitis B virus exposure in Human immunodeficiency virus seropositive Cuban patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **95**: 243-245, 2000.
- RODRIGUEZ-MENDEZ, M.L., GONZALEZ-QUINTELA, A., AGUILERA, A., BARRIO, E. Prevalence, patterns, and course of past hepatitis B virus infection in intravenous drug users with HIV-1. **American Journal of Gastroenterology**, **95**: 1316-1322, 2000.
- ROPER, W.L., PETERSON, H.B., CURRAN, J.W. Commentary: condoms and HIV/STD prevention-clarifying the message. **American Journal of Public Health**, **83**: 501-503, 1993.

- SÁEZ-ALQUÉZAR, A., BASSIT, L., SABINO, E.C. Hepatites virais. In: **Diagnóstico Laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. Ferreira, A.W. & Ávila, S.M.(eds.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001. p.74-91.
- SALMON-CERON, D., LEWDEN, C., MORLAT, P., BÉVILACQUA, S., JOUGLA, E., BONNET, F., HÉRIPRET, L., COSTAGLIOLA, D., MAY, T., CHÊNE, G. 'And the Mortality 2000' study group. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. **Journal of Hepatology**, **42**: 799-805, 2005.
- SCHNITTMAN, A.M., FAUCI, A.S. Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome: an update. **Advances in Internal Medicine**, **39**: 305-354, 1994.
- SCHREEDER, M.T., THOMPSON, S.E., HADLER, S.C., BERQUIST, K.R., ZAIDI, A., MAYNARD, J.E., OSTROW, D., JUDSON, F.N., BRAFF, E.H., NYLUND, T., MOORE Jr, J.N., GARDNER, P., DOTO, I.L., REYNOLDS, G. Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. **Journal of Infectious Diseases**, **146**: 7-15, 1982.
- SCHWARTZ, S.A., MADHAVAN, P.N. Current concepts in human immunodeficiency virus infection and AIDS. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, **6**: 295-305, 1999.
- SEEGER, C., MASON, W.S. Hepatitis B virus Biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, **64**: 51-68, 2000.
- SHIRAKI, K. Towards control of hepatitis B in the Asia-Pacif region. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, **15**: 11-15, 2001.

SIEGAL, F.P., LOPEZ, C., HAMMER, G.S., BROWN, A.E., KORNFELD, S.J. GOLD, J., HASSET, J., HIRSCHMAN, S.Z. CUNNINGHAM-RUNDLESS, C., ADELSBERG, B.R. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. **New England Journal of Medicine**, **305**: 1439-1444, 1981.

SILVA, P.A., FIACCADORI, F.S., BORGES, A.M.T., SILVA, S.A., DAHER, R.R., MARTINS, R.M.B., CARDOSO, D.D.P. Soroprevalência da infecção pelo Vírus da hepatite B e soroconversão para anti-HbsAg em profissionais de laboratório em Goiânia, Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **38**: 153-156, 2005.

SILVEIRA, T.R., FONSECA, J.C., RIVERA, L., FAY, O.H., TAPIA, R., SANTOS, J.I., URDENETA, E., CLEMENS, S.A.C. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. **Pan American Journal of Public Health** **6**: 378- 383, 1999.

SILVEIRA, M.F., SANTOS, I. Impacto de intervenções no uso de preservativos em portadores do HIV. **Revista de Saúde Pública**, **39**: 296-304, 2005.

SIMONSEN, I., KANE, A., LLOYD, J., ZAFFRAN, M., KANE, M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. **Bulletin of the World Health Organization**, **77**: 789-800, 1999.

SINICCO, A., RAITERI, R., SEIANDRA, M., BERTONE, LINGUA, A., SALASSA, B., GIOANNINI, P. Co-infection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. **Scand Journal of Infectious Disease**, **29**: 111-115, 1997.

SITNIK, R & PINHO, J.R.R. Quantitation of HIV-1 RNA viral load using nucleic acid sequence based amplification methodology and comparison with other surrogate

- markers for disease progression. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **93**: 411-415, 1998.
- SLEASMAN, J.W & GOODENOW, M.M. HIV-1 infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, **111**: 582-592, 2003.
- SOARES, M.C.P., MENEZES, R.C., MARTINS, S.J., BENSABATH, G. Epidemiologia dos vírus das hepatites B, C e D na tribo indígena Parakanã, Amazônia Oriental Brasileira. **Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana**, **117**: 124-132, 1994.
- SOLOMON, R., VAN RADEN, M., KASLOW, R., LYTER, D., VISSCHER, B., FARZADEGAN, H., PHAIR, J. Association of hepatitis B surface antigen and core antibody with acquisition and manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. **American Journal of Public Health**, **80**: 1475-1478, 1990.
- SOTO, G.M., MORETT, A.E. Tatuajes y perforaciones en adolescentes. Símbolo de status o síntoma de alarma? Presentación de dos casos extremos. **Acta Pediátrica de México**, **25**: 184-190, 2004.
- SOUTO, F.J.D., ESPÍRITO SANTO, G.A., PHILIPPI, J.C., PIETRO, B.R.C., AZEVEDO, R.B., GASPAR, A.M.C. Prevalência e fatores associados a marcadores do *Vírus da hepatite B* em população rural do Brasil central. **Pan American Journal of Public Health**, **10**: 388-393, 2001.
- SOUZA, M.G., PASSOS, A.D.C., MACHADO, A.A., FIGUEIREDO, J.F.C., ESMERALDINO, L.E. Co-infecção HIV e Vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **37**: 391-395, 2004.
- SPAULDING, A.C., LALLY, M. RICH, J.D., DIETERICH, D.T. Case hepatitis B and C in the context of HIV disease: implications for incarcerated populations. **AIDS Reader**, **9**: 481-491, 1999.

- SPERLING, R.S., SHAPIRO, D.E., COOMBS, R.W., TODD, J.A., HERMAN, S.A., MCSHERRY, G.D., O'SULLIVAN, M.J., VAN DYKE, R.B., JIMENEZ, E., ROUZIOUX, C., FLYNN, P.M., SULLIVAN, J.L., SPECTOR, S.A., DIAZ, C., ROONEY, J., BALSLEY, J., GELBER, R.D., CONNOR, E.M. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of Human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. **New England Journal of Medicine**, **335**: 1621-1629, 1996.
- SUD. A., SINGH, J., DHIMAN, R. K., WANCHU A, SINGH, S., CHAWLA, Y. Hepatitis B virus co-infection in HIV infected patients. **Tropical Gastroenterology**, **22**: 90-92, 2001.
- SZWARCWALD, C.L., BASTOS, F.I., ESTEVES, M.A.P., ANDRADE, C.L.T. A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: Uma análise espacial. **Caderno de Saúde Pública**, **16**: 7-19, 2000.
- SZWARCWALD, C.L., JÚNIOR, A.B., PASCOS, A.R., JÚNIOR, P.R.S. Pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas na população brasileira de 15 a 54 anos, 2004. **Boletim Epidemiológico**, **1**: 18-24, 2005.
- TAKETA, K., IKEDA, S., SUGANUMA, N., PHARNPHUTKUL, K., PEERAKOME, S., SITVACHARANUM, K., JITTIWUTIKARN, J. Differential seroprevalences of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among intravenous drug users, commercial sex workers and patients with sexually transmitted diseases in Chiang Mai, Thailand. **Hepatology Research**, **27**: 6-12, 2003.
- THIO, C.L., SEABERG, E.C., SKOLASKY, R., PHAIR, J., VISSCHER, B., MUÑOZ, A., THOMAS, D.L. HIV-1, hepatitis B virus and risk of liver-related mortality in the multicenter cohort study (MACS). **The Lancet**, **360**: 1921-1926, 2002.

- TURNER, B.G., SUMMERS, M.F. Structural biology of HIV. **Journal of Biology Molecular**, **285**: 1-32, 1999.
- UNAIDS/WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **AIDS Epidemic Update**, 2005.
- VALLEROY, L.A., MACKELLAR, D.A., KARON, J.M., ROSEN, D.H., MCFARLAND, W., SHEHAN, D.A., STOYANOFF, S.R., LALOTA, M., CELENTANO, D.D., KOBLIN, B.A., THIEDE, H., KATZ, M.H., TARIAN, L.V., JANSSEN, R.S. HIV prevalence and associated risks in young men who have sex with men. **Journal of the American Medical Association**, **284**: 198-204, 2000.
- VAN NUNEN, A.B., DE MAN, R.A., HEIJTINK, R.A., NIESTERS, H.G., SCHALM, S.W. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients. **Journal of Hepatology**, **32**: 1040-1041, 2000.
- WAGNER, A.A., DENIS, F., WEINBRECK, P., LOUSTAUD, V., AUTOFAGE, F., ROGEZ, S., ALAIN, S. Serological pattern 'anti-hepatitis B core alone' in HIV or hepatitis C virus infected patients is not fully explained by hepatitis B surface antigen mutants. **AIDS**, **18**: 569-571, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B vaccines. Who web site. 2003.
http://www.who.int/vaccines/en/hepatitis_b.shtml, acesso em 10.09.04.
- ZAMPINO, R., LOBELLO, S., CHIARAMONTE, M., VENTURI-PASINI, C., DUMPIS, U., THURSZ, M., KARAYIANNIS, P. Intra-familial transmission of hepatitis B virus in Italy: phylogenetic sequence analysis and amino-acid variation of the core gene. **Journal of Hepatology**, **36**: 248-253, 2002.