



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES B E C ENTRE
INDIVÍDUOS PORTADORES DO HIV-1 E/OU COM SIDA/AIDS NA CIDADE DE
BELÉM – PA**

MARIA HELENA PESSOA CHAVES

Belém-Pará

2007

MARIA HELENA PESSOA CHAVES

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES B E C ENTRE
INDIVÍDUOS PORTADORES DO HIV-1 E/OU COM SIDA/AIDS NA CIDADE DE
BELÉM – PA**

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 obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak

Belém – Pará

2007

MARIA HELENA PESSOA CHAVES

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA HEPATITE B E C ENTRE
INDIVÍDUOS PORTADORES DO HIV-1 E/OU COM SIDA/AIDS NA CIDADE DE
BELÉM – PA

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 obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Banca Examinadora:

Orientadora: -----
Prof. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak
Departamento de Patologia, CCB/UFPA

Prof. Dr. Ricardo Ishak
Departamento de Patologia, CCB/UFPA

Prof. Dr. Marcio Roberto Teixeira Nunes
Seção Arbovirose, IEC/SVS

Prof. Dr. Juarez Antônio Quaresma
Laboratório imunopatologia, NMT/UFPA

Prof. Dr. Luiz Fernando de Almeida Machado (suplente)
Departamento de Patologia, CCB/UFPA

Belém, 31 de maio de 2007

Celebrai com júbilo ao Senhor, todos os habitantes da terra.
Servi ao Senhor com alegria, e apresentai-vos a Ele com cântico.

SALMO 100

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Emília por seu amor, sacrifícios, lutas, trabalho (cuidar de uma família com dez filhos não é uma tarefa fácil), dedicação, sofrimentos e pelas muitas alegrias que marcaram nossas vidas.

Ao meu pai João (em memória), pelo trabalho de toda uma vida pela família.

Aos meus irmãos Argemiro, Raimundo, José (em memória), Reinaldo, Francisco, João Bosco e Mário e às minhas irmãs Rosa Maria e Maria Lúcia, pelo carinho e apoio oferecido durante os vários períodos da minha vida.

Às minhas filhas Lúcia e Rosa, pela convivência afetiva, dedicação e paciência demonstrada por todos esses anos.

Ao meu filho Artur, que apesar da distância sempre me incentivou e valorizou minhas vitórias acadêmicas.

À professora Dr^a. Marluísa Ishak, pela orientação e valiosas contribuições que possibilitaram a emergência desse trabalho.

Ao professor Dr. Ricardo Ishak pela cuidadosa leitura e contribuições fundamentais no decorrer desse trabalho.

À bioquímica Elza da Silva Lopes, fundadora do Laboratório de Saúde Pública do Amapá, por todos os anos de trabalho e os vastos ensinamentos oferecidos.

Aos meus amigos do Laboratório de Saúde Pública do Amapá, que estarão sempre nas minhas lembranças mais afetivas.

Aos meus amigos do BAIP/2004: Ízis, Bruna, Andréa, Víctor, Renato, Tainá, Auristela (Cecília), Karolina, pelos momentos de estudo e descontração!

Ao grande amigo Jocicleyton, pelas leituras atenciosas, preciosas contribuições e principalmente, por sempre poder contar com a sua amizade.

Aos funcionários da URE-DIPE, por possibilitarem a realização das coletas, assim como, por sempre estarem disponíveis e solícitos quando eu precisava.

A todas as pessoas que tão gentilmente aceitaram participar dessa pesquisa, respondendo aos questionários, tarefa muitas vezes bastante penosa.

Aos colegas do Laboratório de Virologia: prof^a. Vânia, prof^o. Vallinoto, prof^o. Luiz Fernando, prof^a. Rosimar e a Biomédica Sandra, pelo incentivo e principalmente, pelo ombro amigo de que tantas vezes precisei!

A todos os estagiários de graduação e pós-graduação do Laboratório de Virologia, pelo convívio e pela relação de colaboração.

SUMÁRIO

	AGRADECIMENTOS -----	3
	SUMÁRIO -----	5
	LISTA DE FIGURAS -----	7
	LISTA DE TABELAS -----	8
	RESUMO -----	9
	ABSTRACT -----	10
1.	INTRODUÇÃO -----	11
1.1	HISTÓRICO-----	11
1.2	BIOLOGIA DOS AGENTES-----	12
1.2.1	Vírus da Hepatite B (VHB) -----	12
1.2.1.1	Classificação e Estrutura do HBV-----	12
1.2.1.2	Organização Genômica do HBV-----	13
1.2.1.3	Ciclo de Replicação do HBV-----	14
1.2.2	Vírus da Hepatite C (VHC) -----	15
1.2.2.1	Classificação e Estrutura do HCV-----	15
1.2.2.2	Organização Genômica do HCV-----	16
1.2.2.3	Ciclo de Replicação do HCV-----	17
1.2.3	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) -----	18
1.2.3.1	Classificação e Estrutura do HIV-----	18
1.2.3.2	Organização Genômica do HIV-----	20
1.2.3.3	Ciclo de Replicação do HIV-----	21
1.3	EPIDEMIOLOGIA-----	22
1.3.1	Epidemiologia do VHB -----	22
1.3.2	Epidemiologia do VHC -----	26
1.3.3	Epidemiologia do HIV -----	28
1.4	DIAGNÓSTICO-----	31
1.4.1	Diagnóstico do VHB -----	31
1.4.1.1	Hepatite Aguda-----	32

1.4.1.2	Hepatite Crônica-----	34
1.4.1.3	Hepatite Fulminante-----	34
1.4.1.4	Cirrose Hepática-----	35
1.4.1.5	Carcinoma Hepatocelular-----	35
1.4.2	Diagnóstico do VHC-----	35
1.4.3	Diagnóstico do HIV-----	36
1.5	PATOGÊNESE DAS HEPATITES B e C-----	38
1.6	CO-INFECÇÃO-----	40
1.6.1	Patogênese da co-infecção HIV-HBV-----	42
1.6.2	Patogênese da co-infecção HIV-HCV-----	43
1.7	OBJETIVOS-----	45
1.9.1	Objetivo Geral-----	45
1.9.2	Objetivos Específicos-----	45
2	MATERIAL E MÉTODOS-----	46
2.1	AMOSTRA-----	46
2.2	OBTENÇÃO DA AMOSTRA-----	47
2.3	MARCADORES E MÉTODOS SOROLÓGICOS-----	47
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA-----	48
3	RESULTADOS-----	49
4	DISCUSSÃO-----	67
5	CONCLUSÕES-----	78
	REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS-----	79
	ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Representação esquemática da partícula do VHB	13
Figura 2 -	Esquema do genoma do HBV	14
Figura 3 -	Esquema do <i>Vírus da Hepatite C</i> (VHC)	15
Figura 4 -	Esquema do Genoma do HCV	17
Figura 5 -	Morfologia do HIV-1	19
Figura 6 -	Ciclo de Replicação do HIV	23
Figura 7 -	Prevalência de Antígenos HBsAg	24
Figura 8	Prevalência de infecção com o VHB no Brasil.	25
Figura 9 -	Prevalência de Infecção com o VHC no mundo.	27
Figura 10 -	Estimativa do número de pessoas infectadas pelo HIV-1	29
Figura 11	Prevalência de infecção com o HIV no Brasil.	30
Figura 12 -	Perfil dos marcadores da hepatite B	33
Figura 13-	Distribuição das hepatites B e C	49
Figura 14 -	Distribuição das freqüências de infecção pelo VHB de acordo com a orientação sexual e sexo	50
Figura 15 -	Distribuição percentual das co-infecções pelo VHB e VHC	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Características sócio-demográfica da população estudada.	51
Tabela 02. Distribuição dos marcadores sorológicos para os pacientes infectados pelo HBV.	53
Tabela 03. Associação entre os diferentes fatores sociodemográficos aquisição do HBV.	56
Tabela 04. Associação entre os diferentes fatores sociodemográficos e aquisição do HCV.	58
Tabela 05. Associação entre os diferentes fatores sociodemográficos e aquisição do HCV.	59
Tabela 06. Distribuição da positividade para os marcadores da hepatite B, e fatores de risco.	61
Tabela 07. Distribuição da positividade para os marcadores da hepatite C e fatores de risco.	61
Tabela 08. Distribuição da positividade para os marcadores da hepatite B e C e fatores de risco.	62
Tabela 09. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre co-infectados HIV-1/VHB.	63
Tabela 10. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre co-infectados HIV-1/VHC.	64
Tabela 11. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre HIV-1/VHB/VHC.	65
Tabela 12. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre HIV-1/VHB e HIV-1/VHC.	66

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que existam mais de 350 milhões de pessoas no mundo infectadas de forma crônica pelo *Vírus da hepatite B* (VHB) e cerca de 180 milhões de pessoas com o *Vírus da hepatite C* (VHC), além de, aproximadamente, 40 milhões de pessoas vivendo com o HIV-1. Estima-se que entre dois e quatro milhões são co-infectados pelo VHB e que entre quatro e cinco milhões são co-infectados pelo VHC. A partir dessas informações, o presente estudo teve como objetivo avaliar a soroprevalência da co-infecção pelo VHB e pelo VHC em pessoas portadoras do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS da cidade de Belém, entre os usuários da URE-DIPE. As amostras foram testadas para a presença de marcadores da infecção pelo VHB (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBc/IgM e anti-HBe) e VHC (anti-VHC) por meio de ensaios imunoenzimáticos. O grupo estudado foi composto por 170 homens (56,7%) e 130 mulheres (43,3%), sendo que 30% não chegaram a cursar o primeiro grau completo e apresentam renda familiar de até 3 salários mínimos. A co-infecção HIV-1/VHB foi detectada em 91 (30,3%), cinco (1,7%) apresentaram co-infecção HIV-1/VHC, e seis (2%) mostraram-se infectados pelo VHB e VHC. Em sete (2,7%), foi possível mostrar evidência de vacinação prévia ao VHB. Não foi possível mostrar diferença estatística entre os valores de carga viral e de contagem de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T CD8⁺ com a presença de anticorpos na duplo (HIV-1/VHC) e na triplo infecção (HIV-1/VHB/VHC), porém foi mostrado significância estatística entre os valores de carga viral e contagem de linfócitos T CD8⁺ entre os co-infectados HIV-1/VHB.

Palavras-chave: HIV, VHB, VHC, prevalência, co-infecção.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) estimates that 350 million persons are currently infected with *Hepatitis B virus*, 180 millions carry *Hepatitis C virus* and that approximately 40 millions are persistently infected with *Human immunodeficiency virus 1*. It is thought that two to four million of the HIV-1 infected persons are co-infected with HBV and that four to five millions carry also HCV. The present study aimed to estimate the seroprevalence of HBV and HCV co-infections among persons who are HIV-1 infected and/or presenting AIDS, residing in Belem, among those attended in a Reference Unit (URE-DIPE) of the State Health Department. Serum samples were tested for the presence of HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBc/IgM and anti-HBe) and HCV (antibodies to HCV) infections using enzyme immuno assays. The population group involved 170 males (56.7%) and 130 females (43.3%), 30% of them without the first grade of education and a familial income of no more than three minimum wages. HIV-1/HBV co-infection was detected in 91 individuals (30.3%), five (1.7%) were HIV-1/HCV co-infected and six (2%) showed evidences for previous infections with the three agents. Vaccination with HBV was detected in seven individuals (2.7%). There was no statistical significance between the association of values of viral load and T CD4⁺ and CD8⁺ lymphocyte counts with antibodies to either HIV-1/HCV or HIV-1/HBV/HCV infected individuals. Statistical significance was shown to occur between T CD8⁺ lymphocyte counts and the presence of HIV-1/HBV co-infection.

Keywords: HIV-1, HBV, HCV, prevalence, co-infection

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A palavra hepatite é originada do grego *hepatitis*, em que *hepato* significa fígado, e *itis*, inflamação. Assim sendo, *hepatitis* significa uma inflamação do fígado. Porém do ponto de vista clínico-patológico a hepatite é uma doença necro-inflamatória cujo alvo principal é o hepatócito. Essa doença pode estar associada à ingestão abusiva de bebidas alcoólicas (hepatite alcoólica), às ações de medicamentos, agentes químicos-tóxicos para o fígado (hepatite por drogas ou medicamentosa). A hepatite também pode estar relacionada à ação de células citotóxicas sobre o tecido hepático (hepatite auto-imune), assim como às infecções bacterianas, fúngicas ou por protozoários. Também se encontra associação entre a hepatite e as diversas viroses como citomegalovírus, mononucleose infecciosa, herpes simples, febre amarela. Por último, a hepatite pode estar relacionada a vírus com tropismo primário pelo fígado, os vírus das hepatites A, B, C, D e E já estabelecidos (Ferreira, 2006).

Os sintomas são os mesmos para outras infecções hepáticas, podendo mesmo ser inaparente ou assintomática, que ocorre na maioria dos casos. Nas infecções aparente ou sintomática, a icterícia pode ocorrer ou não, a infecção pode ocorrer em forma branda, grave ou fulminante. As hepatites assintomática e sintomática, branda ou grave podem evoluir para forma crônica (PNHV, 2002).

A hepatite transmitida por via parenteral ganhou visibilidade em 1885, ano em que Lurdman descreveu uma epidemia de icterícia na Alemanha,

após a vacinação contra varíola preparada a partir de plasma humano (Lurdman, 1885).

MacCallun, introduziu o termo hepatite A, em casos de infecção epidêmica e hepatite B, para casos de infecção transmitida através do soro. Essas denominações foram adotadas pela Organização Mundial de Saúde em 1983 (MacCallun, 1947).

A caracterização do *Vírus da hepatite B* (VHB) foi, primeiramente, feita por Dane e colaboradores e Almeida *et al.*, onde ficou constatada a presença de três antígenos: o HBsAg, o HBcAg e o HBeAg. Os dois primeiros fazem parte da constituição da partícula viral, enquanto o terceiro está associado com a replicação e transmissão do vírus (Dane *et al.*, 1970, Almeida *et al.*, 1971).

Em 1989, Choo e seus colaboradores, por técnicas de biologia molecular, clonaram o genoma de um dos tipos de vírus associados a 80-90% dos quadros de hepatite Não A Não B que recebeu denominação de *vírus hepatite C* (VHC) (Choo *et al.*, 1989).

1.2 BIOLOGIA DOS AGENTES

1.2.1 ***Vírus da Hepatite B* (VHB)**

1.2.1.1 Classificação e Estrutura do VHB

O VHB pertence à família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus* (Fauquet *et al.*, 2005), apresentando forma esférica com, aproximadamente, 42 nm de diâmetro e um envelope lipoprotéico derivado da célula hospedeira. O genoma do VHB é constituído por uma molécula de ácido

desoxirribonucléico (DNA) que se apresenta como uma fita circular, dupla, incompleta e que é envolta por um capsídeo icosaédrico, composto pelo antígeno HBcAg. O vírus é envolto por um envelope que apresenta o HBsAg. Existe ainda um terceiro antígeno, não estrutural, que também é produzido, o HBeAg que está associado à replicação e infectividade viral. Cada antígeno induz a formação de anticorpo específicos que são denominados anti-HBc, anti-HBs e anti-HBe. O HBcAg só é encontrado nos hepatócitos de pacientes com doença aguda ou crônica (Focaccia, 1977; Figura 1).

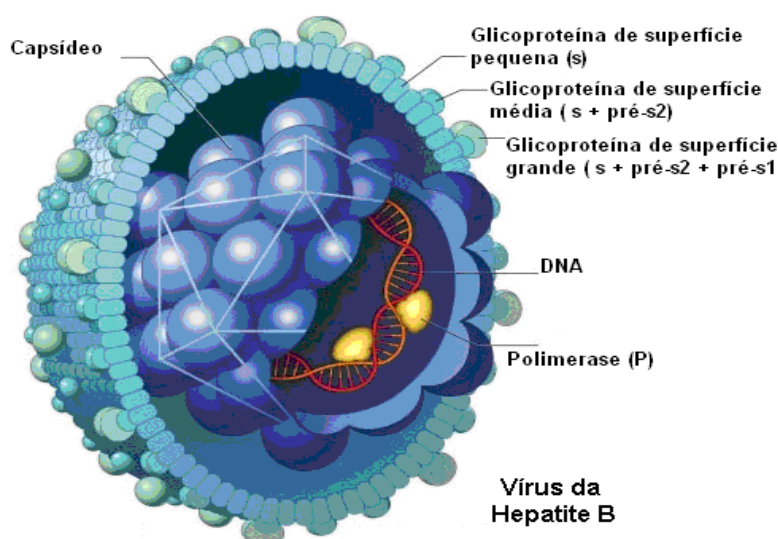


Figura 1 – Representação esquemática da partícula do VHB (<http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html>).

1.2.1.2 Organização Genômica do VHB

O DNA genômico do VHB é circular e composto por 3.200 nucleotídeos. Foram identificadas quatro cadeias de codificação ou cadeias abertas de leitura (*open reading frames-ORF*) principais representadas pelos genes: S, C, P e X. O gene S é a região do genoma que codifica as

glicoproteínas de superfície e apresenta três sítios de iniciação: pré-S1, pré-S2 e S. No processo de infecção viral nos hepatócitos, as proteínas S participam como elemento de adsorção na membrana celular (Foccacia, 1997).

A mutação do gene pré-core produzindo a região C inativa resulta em replicação viral continuada, porém é incapaz de produzir e expressar o HBeAg. O gene P codifica a DNA-polimerase, que é uma enzima específica para duplicar o DNA. A função do gene X ainda não está totalmente esclarecida, porém sabe-se que o mesmo está associado ao processo de replicação (Foccacia, 1997; Figura 2).

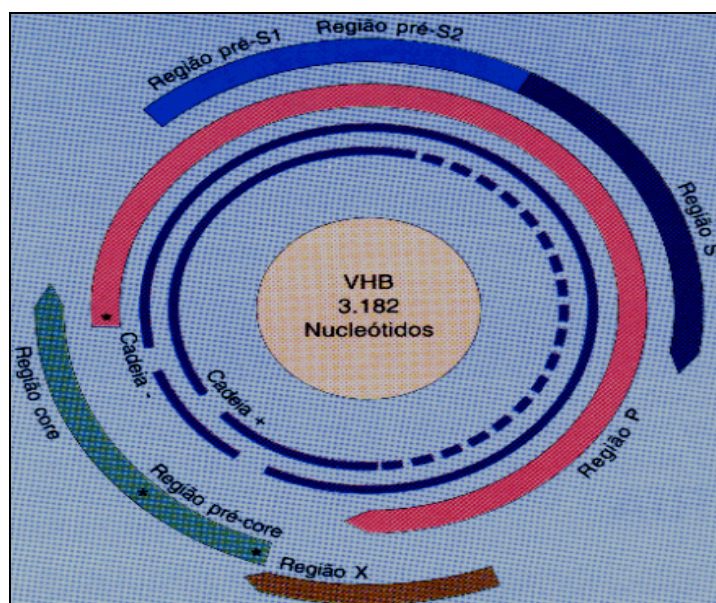


Figura 2 – Esquema do Genoma do VHB (<http://www.labmed.pt/NotasTecnicas08.asp>).

1.2.1.3 Ciclo de Replicação do VHB

A adsorção do vírus se dá pela ligação da região *pré-S1*, a um receptor específico localizado na membrana do hepatócito. Após a penetração, por endocitose mediada por receptor ou por fusão de membranas, o genoma

viral sofre desnudamento e migra para o núcleo, onde servirá de molde para a síntese do RNA viral (Foccacia, 1997).

Há a produção de várias cópias de RNA viral pré-genoma de 3,5 Kb, que servem de molde para transcrição reversa ao final do processo e contém todas as informações presentes no DNA viral. Enquanto isso, no citoplasma da célula hospedeira são sintetizadas as proteínas do *core*, que vão envolver o RNA pré-genoma e a DNA-polimerase (Foccacia, 1997).

No citoplasma ocorrerá a transcrição reversa do pré-genoma, sintetizando a cadeia longa do DNA viral. Esta cadeia do DNA viral, por meio da DNA polimerase, sintetiza a cadeia curta. O capsídeo viral, finalmente, será envolvido pelo envelope externo, assim formando a partícula viral completa (Foccacia, 1997), que será liberada da célula por exocitose (Santos *et al.*, 2002).

1.2.2 Vírus da Hepatite C (VHC)

1.2.2.1 Classificação e Estrutura do (VHC)

Em razão da similaridade com o genoma dos flavivirus, o VHC é classificado na família *Flaviviridae*, no gênero *Hepacivirus* (Fauquet *et al.*, 2005). O VHC tem diâmetro de 55-65 nm, seu capsídeo é icosaédrico, formado pela proteína C (*core*) e o envelope contendo dois tipos de glicoproteínas de superfície, *E1* e *E2*. Por similaridade com outros flavivirus, estas proteínas representam, respectivamente, as proteínas M e E (Santos *et al.*, 2002; Figura 3).

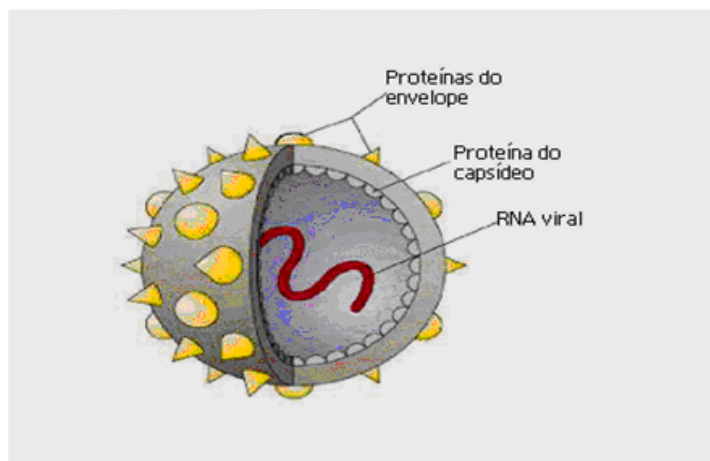


Figura 3 – Esquema do *Vírus da Hepatite C* (STRAUSS, 2001).

1.2.2.2 Organização Genômica do VHC

O genoma do VHC possui de 9100 a 9300 nucleotídeos, contendo uma janela única da seqüência aberta de leitura (ORF). O produto codificado é uma poliproteína com 3010 a 3033 resíduos de aminoácidos. O produto de clivagem da poliproteína estrutural constitui o *core* e as proteínas do envelope, enquanto que a clivagem da poliproteína não estrutural produz as enzimas protease, helicase e RNA-polimerase. A clivagem é feita por proteases das células hospedeiras como por protease viral (Santos *et al.*, 2002).

Na região 5' não traduzível do genoma do VHC, encontra-se a seqüência mais conservada, constituída de 341 a 344 bases. A região 3', não traduzida mostra-se muito diversificada, levando-se em conta a composição e o número de bases, 28 a 42 bases, além da seqüência de terminação poli (A) (Santos *et al.*, 2002).

O genoma do VHC apresenta uma notável variabilidade, determinando variações de suas seqüências e, conseqüentemente, mutações genéticas. A análise comparativa de sua seqüência evidenciou a existência de

peelo menos seis genótipos virais, tipificados como: 1a /1b, 2a/2b, 3a/3b, 4, 5 e 6, de acordo com a classificação proposta por Simmonds *et al.* (1994), e inúmeros subtipos, podendo surgir outras variações, as *quasiespecies*, que emergem em consequência de sua replicação imperfeita. Essa variabilidade genômica facilita seu escape da resposta imunológica do hospedeiro e parece estar implicada na tendência que o vírus tem em induzir infecção crônica (Alter & Seef, 2000; Figura 4).

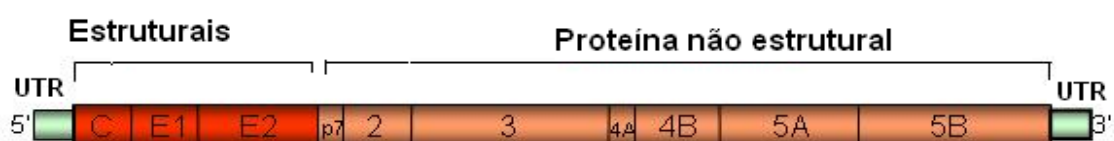


Figura 4 – Esquema do genoma do VHC, mostrando os genes das proteínas estruturais C, E1 e E2 e das não estruturais NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (Lohmann, 2004).

1.2.2.3 Ciclo de Replicação do VHC

Após a adsorção, a partícula é endocitada, seguindo-se a fusão do envelope viral com a membrana da vesícula endocítica. Após a sua liberação, no citoplasma, tem início o processo de transcrição e tradução do RNA, em que os ribossomos reconhecem o sítio para início da tradução, constituído pela seqüência denominada sítio interno de entrada de ribossomo (*internal ribosome entry site – IRES*), localizado próximo ao códon AUG. Essa peculiaridade no processo de tradução do genoma do VHC é explicada pela ausência do *cap* na sua porção 5' terminal. À medida que a tradução se processa, surgem as seqüências de aminoácidos hidrofóbicos, que servem como sinais para as proteínas transportadoras da célula dirigirem o complexo

traducional (RNAm + ribossomos + RNAt + peptídeo nascente) para a membrana do retículo endoplasmático rugoso (RER). No RER será translocada a cadeia peptídica para a sua luz, onde estão presentes as enzimas celulares que deverão executar, em locais específicos, as clivagens proteolíticas e a incorporação dos carboidratos aos fragmentos protéicos, que constituirão as glicoproteínas do envelope das partículas virais que serão formadas (Santos *et al.*, 2002).

A atividade de RNA-polimerase dependente de RNA gera a fita de RNA de polaridade negativa complementar ao RNA viral, que serve também como molde para que a transcriptase sintetize novas fitas de RNA de polaridade positiva (Santos *et al.*, 2002).

Múltiplas seqüências desses eventos geram o acúmulo dos produtos que serão usados para a montagem das novas partículas virais. Estas serão liberadas, pela célula, através de seus mecanismos secretórios (Santos *et al.*, 2002).

1.2.3 *Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)*

1.2.3.1 Classificação e Estrutura do HIV

O *Vírus da imunodeficiência humana (HIV)* é classificado como membro da família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*. O HIV possui uma forma esférica com aproximadamente 110nm de diâmetro (Fauquet *et al.*, 2005). Apresenta o envelope constituído por uma bicamada lipídica, que é adquirida a partir da membrana da célula do hospedeiro e por glicoproteínas virais de superfície (gp120) e transmembrana (gp41) (Turner & Summers, 1999), assim como outras moléculas da célula hospedeira também podem ser observadas. A

superfície interna do envelope viral apresenta a proteína p17 que também é conhecida como proteína da matriz (Coffin, 1996; Turner & Summers, 1999).

O capsídeo viral apresenta uma simetria cônica, embora a partir de observação por microscópio eletrônico de varredura surgiu também, a forma icosaédrica, é formado pela proteína p24 (Coffin, 1996). O capsídeo envolve duas cópias do genoma de RNA de fita simples e de polaridade positiva (Jetzt *et al.*, 2000) e é estabilizado pela proteína p7 (Turner & Summers, 1999).

O nucleocapsídeo viral contém três proteínas que são essenciais à replicação viral: a protease, a transcriptase reversa e a integrase (Zhou & Aiken, 2001; Figura 5).

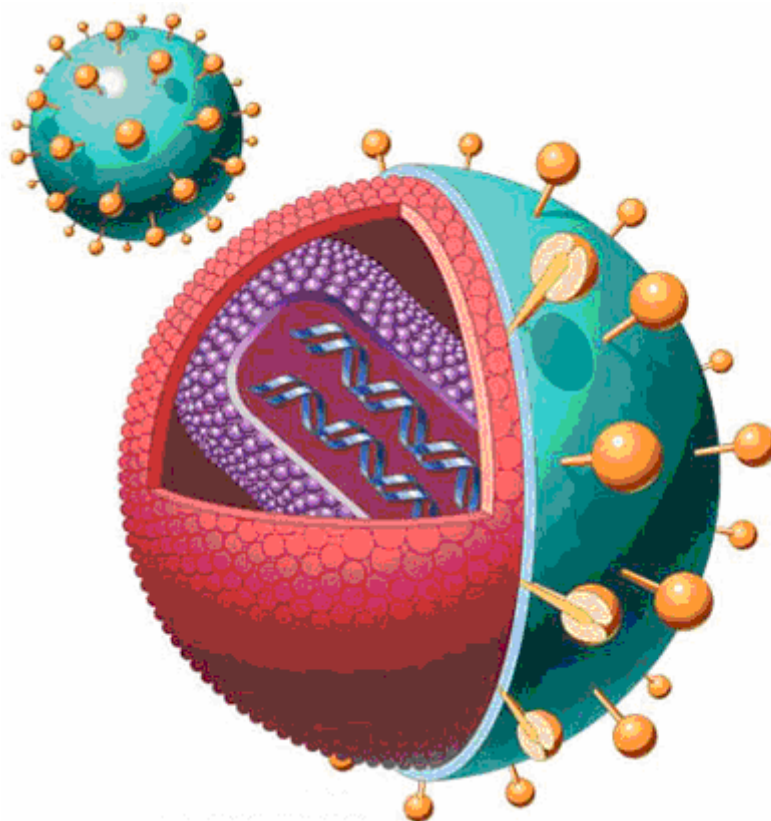


Figura 5: Morfologia do HIV-1. Fonte: James A. Peckins (<http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html>).

1.2.3.2 Organização Genômica do HIV

O genoma do HIV integrado ao genoma celular na forma de DNA, apresenta 9200 pb e é constituído por três genes estruturais (*gag*, *env* e *pol*) e por mais seis genes funcionais ou acessórios: *nef*, *vef*, *vpr*, *rev*, *tat* e *vpu*. Nas terminações 3' e 5', há longas seqüências repetidas chamadas *long terminal repeat* – LTP. Essas regiões são formadas por três domínios idênticos, U3-R-U5, porém apresentam funções distintas de iniciador e de finalizador da transcrição, respectivamente (Coffin, 1996).

O gene *env* codifica uma poliproteína precursora, a gp160, que posteriormente é clivada para dar origem às glicoproteínas de superfície gp120 e gp41 (Kuiken *et al.*, 2001).

O gene *gag* é responsável por codificar um polipeptídeo de 55 Kda, o qual é clivado para resultar na formação de proteínas estruturais: p1, p2, p6, p7, p17 e p24 (Freed, 1998).

O gene *pol* é o responsável pela codificação das enzimas virais transcriptase reversa e integrase, que são encontradas no interior das partículas infecciosas e estão relacionadas à síntese da molécula de DNA e a integração da mesma ao genoma da célula hospedeira (Freed, 1998).

O gene *pro* é localizado sobreposto aos genes *gag* e *pol* e codifica a enzima protease, que é responsável pela clivagem proteolítica das poli proteínas codificadas pelos genes *gag* e *pol* (Coffin, 1996; Freed, 1998).

A proteína *nef* tem como função aumentar a taxa de replicação viral e a de reduzir o número de receptores CD4 e de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) da classe I e de classe II na superfície da célula infectada (Goldsmith *et al.*, 1995).

1.2.3.3 Ciclo de Replicação do HIV

A primeira etapa é a adsorção pela ligação da gp 120 viral com a glicoproteína de superfície CD4, presente principalmente, nos linfócitos T auxiliares, nos monócitos, nos macrófagos, nas células dendríticas e na micróglia cerebral (Douek *et al.*, 2002).

A entrada do vírus é seguida pela perda do capsídeo e pela liberação do genoma viral no citoplasma da célula alvo. Seguindo-se desse evento, ocorre uma série complexa de eventos, que se inicia com a transcrição reversa do genoma viral (Turner & Summers, 1999).

Ainda no citoplasma, através da transcriptase reversa ocorre a transcrição das fitas de RNA em uma fita negativa complementar de DNA. A transcriptase reversa também atua como ribonuclease (RNase H), degradando a fita de RNA e, a seguir, sintetizando a fita positiva de DNA, originando assim, um DNA de duplo filamento. Durante a síntese do DNA, ocorre duplicação das seqüências de cada extremidade do genoma (U3 e U5) que fixa o LTR em ambas as extremidades. Dessa maneira o DNA sintetizado é maior do que o RNA viral. Esse processo possibilita a integração e cria seqüências ativadoras e promotoras da transcrição (Santos *et al.*, 2002).

Após o transporte do DNA pró-viral ao núcleo celular, ele é covalentemente integrado ao genoma da célula hospedeira, pela atividade catalítica da integrase, por meio de série complexa de eventos (Daniel *et al.*, 1999; Turner & Summers, 1999).

A expressão gênica do HIV-1 é dividida em duas fases: inicial regulatória e fase tardia, predominantemente estrutural. Durante a transcrição do

DNA proviral, três tipos de RNA mensageiro (mRNA) são produzidos: um RNAm sub-genômico e dois RNAm com eventos de processamento pós-transcricional do tipo *splicing*, são sintetizadas pequenos transcritos de RNA com dois *splicing*, os quais servirão como fonte de tradução das proteínas regulatórias, tat, rev e nef. O mRNA que sofre um *splicing* servirá como fonte de tradução das proteínas do envelope, vif, vpr e o mRNA sub-genômico longo funcionará como RNA genômico e servirá como fonte da tradução para as proteínas gag e gag-pol (Turner & Summers, 1999).

As proteínas do envelope, sintetizadas no RER e glicosiladas no aparelho de Golgi, são transportadas para a membrana citoplasmática. As poliproteínas estruturais, sintetizadas por ribossomas livres, reúnem-se no citoplasma com os RNA virais e migram para a membrana, em regiões onde há acúmulo das glicoproteínas virais, por onde o vírus sairá da célula por brotamento (Santos *et al.*, 2002). Muitas proteínas de superfície celular, incluindo as moléculas de adesão, também são incorporadas juntamente com as glicoproteínas do envelope (Wyatt & Sodroki, 1998; Figura 6).

1.3 EDIPEMIOLOGIA

1.3.1 **Epidemiologia do VHB**

O VHB atinge altas concentrações no sangue, soro e exsudatos das feridas, enquanto que no sêmen, secreções vaginais e saliva encontra-se em concentrações moderadas e a mais baixa concentração do vírus é observada na urina, nas fezes, na lágrima e no leite materno (CDC, 2001).

A transmissão VHB se dá por via parenteral, por via sexual e verticalmente (da mãe para o filho), o vírus também pode ser adquirido pelo compartilhamento de seringas e agulhas utilizadas no uso de drogas ilícitas, assim como nos serviços de saúde que não seguem as normas de esterilização recomendadas (Alter *et al.*, 1990).

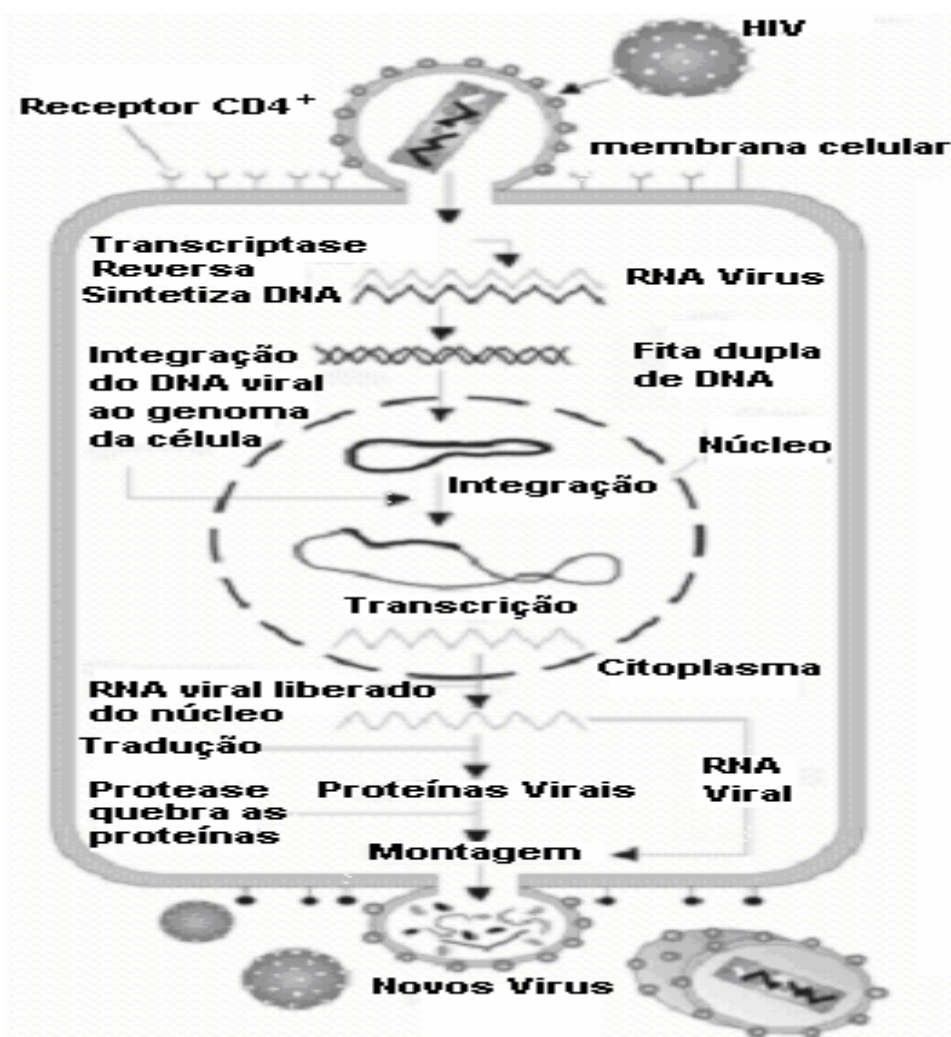


Figura 6 – Replicação esquemática do HIV. (Haider, 2006)

Considera-se portador crônico do VHB a pessoa que mantém a positividade sorológica ao HBsAg por um período superior a seis meses. Os portadores crônicos são os grandes responsáveis pela manutenção do vírus na população e as possíveis consequências clínicas incluem a cirrose hepática, a

hepatite fulminante e o câncer primário de fígado. A idade, gênero e o estado imunológico do indivíduo infectado são fatores que interferem nesta evolução (Silva & Madruga, 1995).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que no mundo mais de 350 milhões têm infecção crônica. Estas últimas estão com elevado risco de morte por cirrose hepática e de câncer no fígado, doenças que matam aproximadamente 1 milhão de pessoas a cada ano (WHO, 2000).

Taxas elevadas de infecção crônica pelo VHB são encontradas na África sub-saariana, na China, em grande parte da Ásia e do Pacífico e na Amazônia brasileira, onde cerca de 8 a 15% da população geral desenvolve infecção crônica pelo VHB. Taxas moderadas de 5% de infecção crônica são encontradas entre a população da Índia e do Oriente Médio, enquanto que os portadores crônicos encontrados na Europa Ocidental e América do Norte são de, aproximadamente, 2% (WHO, 2000; Figura 7).

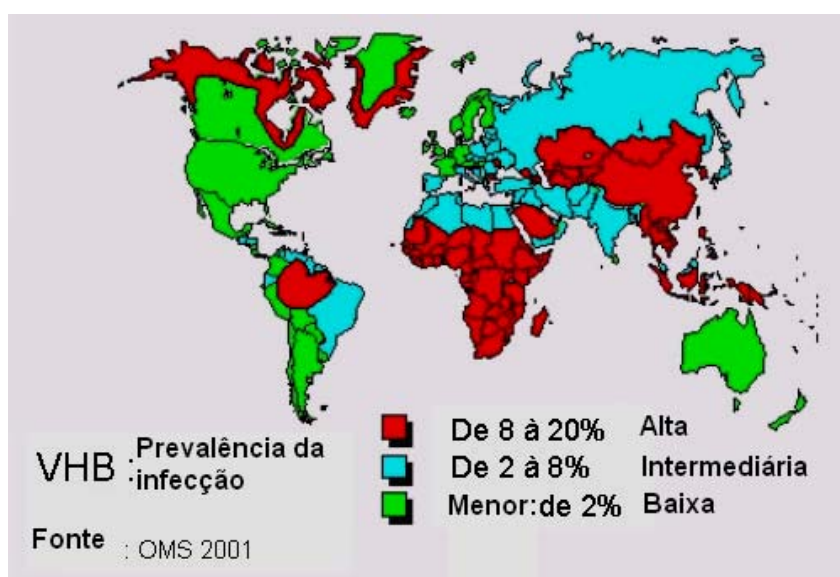


Figura 7: Prevalência de Antígenos HBsAg do *Vírus da hepatite B* no mundo.

Na América do Sul, a prevalência do HBsAg aumenta no sentido Sul-Norte, sendo de 0,5 a 1,1% no Chile, Argentina, Uruguai e sul do Brasil. Na região sul e sudeste do Brasil a prevalência varia de 1 a 3% (Foccacia, *et al.*, 1998), alcançando taxas moderadas de 1,5 a 3% no nordeste e no centro-oeste brasileiro. Na região amazônica, a prevalência é de 5 a 15% (Hadler, 1987).

Em Santa Catarina, o número de casos confirmados foi de 7370, chegando a representar 34% dos casos da região sul (Chávez, 2003). Em alguns grupos populacionais da região norte, a infecção pelo VHB mostra freqüências de moderada a elevada (Bensabath & SOARES, 1989; De Paula *et al.*, 2001). Entre os índios Parakanãs, a prevalência do VHB é de 84,7% com 14,4% de portadores crônicos, enquanto que na aldeia Paranatinga e em outra aldeia da tribo, a prevalência alcança 17,7%. Para explicar a diferença de soroprevalência apontou-se, neste estudo, a transmissão horizontal precoce do VHB na aldeia Paranatinga (Soares *et al.*, 1994; Figura 8).

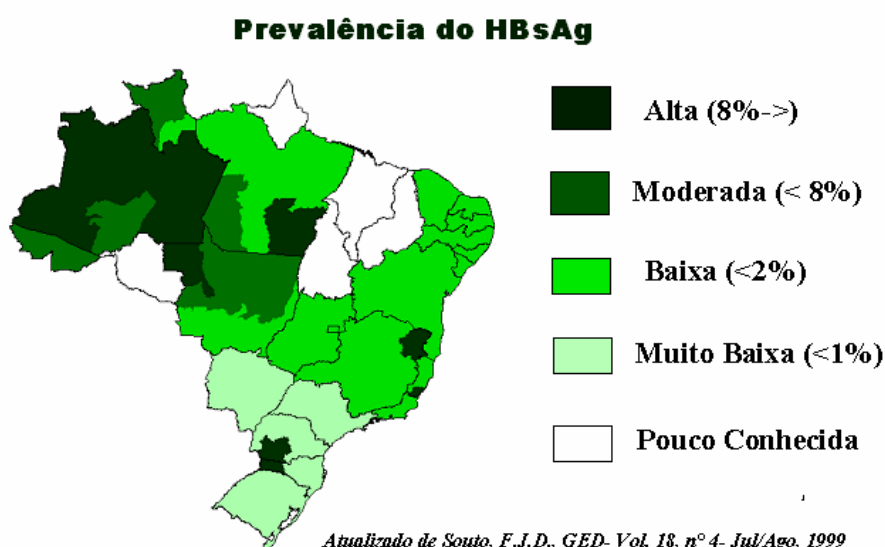


Figura 8 - Prevalência de infecção com o *Vírus da hepatite B* no Brasil.

A associação do carcinoma hepatocelular (CHC) com infecção do *VHB* apresenta variações regionais, Miranda e colaboradores, mostraram a prevalência de 88,9% de marcadores sorológicos para o *VHB* entre portadores de CHC, em três hospitais de Belém do Pará (Miranda *et al.*, 2004). No programa de hepatopatias da fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, em estudo de 1969, pacientes portadores da doença hepatocelular, a prevalência do *VHB* foi de 19,3% (Móia *et al.*, 2003).

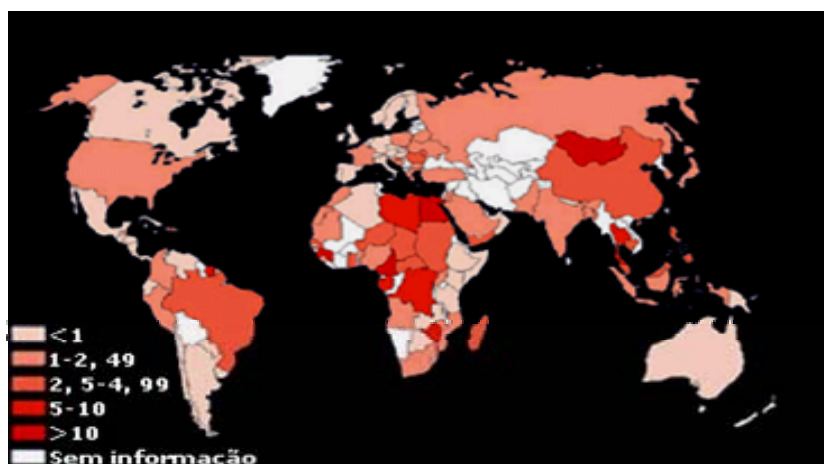
1.3.2 Epidemiologia do *VHC*

Estima-se que cerca de 180 milhões de pessoas estejam infectadas com o *VHC* e que nas 3 a 4 milhões de novas infecções a cada ano, aproximadamente, 70% progridam para infecções crônicas, destes 10 a 20% evoluem para cirrose e 1 a 5% das pessoas com infecção crônica, em um período de 20 a 30 anos, evoluem para carcinoma hepatocelular (CHC). O *VHC* é responsável por 50-76% dos casos de câncer de fígado, e de dois terços de todos os transplantes de fígado (WHO, 2006).

As principais fontes de infecção pelo *VHC*, nos países em desenvolvimento, são: a transfusão de sangue e seus produtos sem a triagem sorológica adequada; a utilização de hemoderivados, sem a devida inativação, a esterilização inadequada de instrumentos para procedimentos médicos e dentários, medicina alternativa, introdução de adornos (piercing) e as tatuagens (WHO, 2000).

A prevalência do *VHC* na África é de 5,3% da população, enquanto que nas Américas e na Europa, a prevalência fica em torno de 1,7% e 1,93%,

respectivamente. No sudeste asiático, a prevalência de infecção pelo VHC é de 2,15%, ou seja, 32 milhões e 300 mil pessoas infectadas pelo vírus (WHO, 2000; Figura 9).



Fonte: OMS

Figura 9 – Prevalência de infecção com o *Vírus da hepatite C* no mundo.

No Brasil, são poucos os estudos envolvendo a população geral. Na região sudeste foi realizado um estudo em São Paulo com 1059 participantes, maiores de 2 anos de idade e residente no município, a prevalência da infecção pelo VHC foi de 1,42% (Focaccia *et al.*, 1998). Na cidade de Ribeirão Preto, foi incluída a população submetida à coleta de sangue nas unidades de saúde, a prevalência observada para o anti-VHC foi de 1,0% (Miranda, 1997).

Na região nordeste, em duas cidades no estado da Bahia – Salvador e Castro Alves – detectou-se prevalência de 1,25% e 0,0% respectivamente (Silva & Madruga, 1995). Na região Norte, os estudos mostram que a prevalência para o anti-VHC varia de 1,4 a 1,7% (Soares *et al.*, 1994; De Paula *et al.*, 2001).

Com a triagem sorológica nos bancos de sangue oficiais houve uma redução dos casos de infecção pelo VHC nas transfusões de sangue. Entre os

usuários de drogas injetáveis ilícitas houve uma redução, mas é nesse grupo que se encontra metade dos novos casos anuais de infecção (Alter, 1997).

Em um estudo realizado no Amapá com 144 usuários de drogas, dez apresentavam anti-VHC positivo (6,9%) e desses sete foram positivo para VHC-RNA (Chaves *et al.*, 1997).

No Pará em 1999, entre doadores de sangue da Fundação Hemopa, a prevalência do anti-VHC foi de 0,9% (Cardoso, 2000). Entre hepatopatas crônicos, a prevalência varia de 25 a 31% (Miranda *et al.*, 2000) e em cirróticos, de 11,8%. (Crescente *et al.*, 1995). Entre índios da aldeia de Paranatinga e Maraxewara, foi encontrada a prevalência de 1,4 e 1,6% respectivamente (Soares *et al.*, 1994).

1.3.3 Epidemiologia do HIV

Existem aproximadamente 40 milhões de pessoas vivendo com o HIV. Na África sub-saariana, há 25,4 milhões de crianças e adultos, infectados com o vírus, e 13,3 milhões de mulheres estão infectadas. A prevalência entre adultos, em 2004, foi de 7,4%. Na Ásia, 8,2 milhões de adultos e crianças e 2,3 milhões de mulheres têm AIDS, numa prevalência de 0,4%. No centro-oeste e no norte da África, 540 mil adultos e crianças, e 250 mil mulheres vivem com o HIV, sendo a prevalência de 0,3%. Na América Latina 1,7 milhões de pessoas vivendo com HIV, uma prevalência de 0,6% (UNAIDS, 2003; Figura 10).

O Brasil tem, aproximadamente, 600 mil portadores do HIV-1, incluem-se as pessoas que já desenvolveram AIDS e excluem-se os óbitos. Em média, a pessoa infectada pelo HIV demora entre 8 e 10 anos para começar a

desenvolver os sintomas de AIDS. Só então ela é notificada como um novo caso de AIDS (OMS, 2000).



Figura 10 – Estimativa do número de pessoas infectadas pelo HIV-1 de acordo com a distribuição geográfica (UNAIDS, 2004).

A epidemia do HIV/AIDS no Brasil experimentou modificações profundas desde o seu início na década de 80. De marcadamente regional e restrita a determinados segmentos populacionais, passou a ser uma epidemia de caráter nacional nos anos 90. No tocante às categorias de exposição, a incidência de casos por transmissão heterossexual foi a que mostrou o maior aumento, contribuindo, de forma decisiva, à expansão da epidemia entre as mulheres, sobretudo entre aquelas em idade fértil (Szwarcwald *et al.*, 1998).

Os novos dados revelam que a epidemia de AIDS no Brasil está num processo de estabilização, embora em patamares elevados, tendo sido

diagnosticado, em 2003 um total de 32.247 casos novos com uma taxa de 18,2 casos por 100 mil habitantes. Entre os anos de 1980 e 2004 foi registrado um total de 362.364 casos no País. A tendência à estabilização da incidência da doença é observada apenas entre os homens, que registrou, em 2003, 22,6 casos por 100 mil homens, menor do que a observada em 1998, de 26,3 por 100 mil. Entretanto, observa-se ainda o crescimento da incidência em mulheres, tendo sido observada a maior taxa de incidência em 2003: 14,0 casos por 100 mil mulheres (UNAIDS, 2003).

A tendência de aumento da incidência da doença também foi observada em todas as regiões geográficas do Brasil, com exceção da região sudeste, que apresentou, em 2003, taxa de incidência menor do que a observada em 1998. Nas demais regiões, o crescimento ainda é pronunciado, principalmente nas regiões sul, centro-oeste e norte (WHO, 2000; Figura 11).



Figura 11 - Prevalência de infecção com HIV no Brasil.

1.4 DIAGNÓSTICO

1.4.1 Diagnóstico do VHB

O diagnóstico laboratorial das hepatites baseia-se num conjunto de procedimentos que buscam as informações que servirão de suporte para as ações clínicas e epidemiológicas. As informações epidemiológicas incluem não só dados do comportamento individual, mas também o levantamento sobre a incidência de outros casos semelhantes, nos ambientes domésticos e profissional, freqüentados pelas pessoas acometidas. Do ponto de vista clínico, deve ser levada em conta a sintomatologia apresentada pelo paciente como: febre não muito elevada, dor abdominal ao toque, pele amarelada, olhos amarelados, urina escura, fezes pálidas, mal-estar geral, fadiga, desconforto gastrintestinal. Os exames laboratoriais se dividem em testes inespecíficos e específicos. Nos inespecíficos, são dosados elementos bioquímicos que permitem avaliar a intensidade da lesão e o grau de disfunção hepática. Os testes específicos visam à detecção de marcadores de infecção no soro dos pacientes. São utilizados métodos tais como ELISA (ensaio imunoenzimático), PCR (reação em cadeia mediada pela polimerase), IME (imunomicroscopia eletrônica) (Santos *et al.*, 2002).

Em especial, o diagnóstico de qualquer das formas clínicas da hepatite B realiza-se através de técnicas sorológicas. Tais técnicas revelam-se fundamentais não apenas para o diagnóstico, mas também se mostram muito úteis no seguimento da infecção viral, na avaliação do estado clínico do paciente e na monitorização da terapêutica específica (Hoofnagle, 1991). As importantes descobertas realizadas nas áreas da virologia e da biologia molecular desses

vírus, nos últimos anos, foram progressivamente sendo incorporadas à rotina diária dos laboratórios de patologia clínica, permitindo aos médicos, acesso às modernas técnicas capazes de avaliar a carga viral presente no indivíduo, o índice de replicação do agente infeccioso e a eficácia de novas medicações utilizadas no tratamento dessa virose (Lau, 1993).

Depois da exposição ao VHB, o longo período de incubação assintomático de 4 a 26 semanas é seguido pela doença aguda. A maioria dos pacientes experimenta uma doença alto limitada, o HBsAg aparece antes do início dos sintomas, chega o nível máximo durante a doença aguda e a seguir declina para níveis indetectáveis em 3 a 6 meses, HBeAg, VHB-DNA aparecem no soro logo depois do HBsAg, e todos significam replicação viral ativa. O anti-HBc IgM torna-se detectável no soro um pouco antes do início dos sintomas, concomitante ao início da elevação das aminotransferases séricas.

Ao decorrer da doença, o anticorpo IgM é substituído por anti-HBc IgG. O anti-HBe é detectável logo depois do aparecimento do HBeAg, significando que a infecção aguda chegou ao máximo e a doença está regredindo. O Anti-HBs não se eleva até que a doença aguda tenha acabado e em geral não é detectável durante algumas semanas a vários meses depois do desaparecimento de HBsAg. O anti-HBs pode persistir por toda vida, conferindo proteção. (Santos *et al.*, 2002).

1.4.1.1 Hepatite aguda

A fase aguda da hepatite B caracteriza-se pela intensa replicação viral, que ocorre tanto nas formas sintomáticas como nas assintomáticas (sem sintomas). No período de incubação o HBsAg já se encontra presente no soro, podendo permanecer positivo nos casos agudos por até 180 dias quando então desaparece e dá lugar ao surgimento do anticorpo anti-HBs, o que acontece

algumas semanas ou meses depois, período esse denominado de janela imunológica. O surgimento do anticorpo anti-HBs indica sempre resolução do processo, conferindo imunidade duradoura à infecção pelo VHB (Hoofnagle, 1991; Figura 12).

Os anticorpos dirigidos contra o HBcAg (antígeno core do vírus B); inicialmente surge a fração IgM (anti-HBc IgM), marcador considerado diagnóstico para a fase aguda da hepatite B e o anticorpo IgG contra o HBcAg também se encontra presente na vigência da infecção aguda, permanecendo positivo em valores mais baixos, na maioria dos indivíduos, pelo resto da vida, mesmo após a cura da virose. O anti-HBc IgG constitui o marcador clínico e epidemiológico mais importante da infecção pelo VHB (Ferreira, 2004).

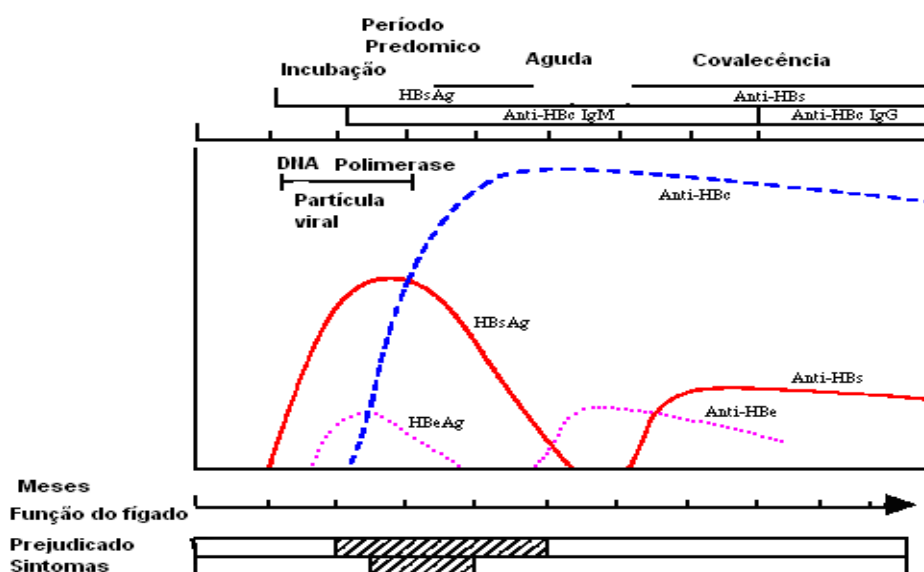


Figura 12 - Estão demonstrados os marcadores da hepatite B no sangue dos indivíduos com uma infecção primária típica com evolução para cura. (LABCN, 2006)

Detecta-se HBeAg, na fase inicial da infecção, pouco antes do surgimento do quadro clínico da doença aguda. Constitui um marcador indicativo de alta replicação viral. Sua duração nessa fase revela-se efêmera, desaparecendo em poucas semanas, dando lugar ao aparecimento do anti-HBe. Embora, obviamente estejam presentes na vigência da fase aguda, o DNA do VHB e a atividade da DNA polimerase não são marcadores utilizados nessa fase. A detecção do HBsAg, anti- HBc (IgM e IgG) e HBeAg/anti-HBe se faz na atualidade, utilizando-se técnicas imunoenzimáticas (ELISA). Detecta-se o DNA-viral por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (Ferreira, 2004).

1.4.1.2 Hepatite crônica

O estado de portador crônico é definido pela presença do HBsAg no soro após seis meses da sorologia inicial, pela persistência do HBeAg, anti-HBc e VHB-DNA circulantes. Nesses pacientes, pode ocorrer dano progressivo ao fígado (Santos *et al.*, 2002). Cerca de 5% a 10% dos pacientes que persistem com o HBsAg tornam-se portadores crônicos do vírus (Hoofnagle, 1991).

A biópsia hepática encontra a sua indicação na avaliação dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB. Nela pode-se graduar a magnitude do processo inflamatório e da fibrose e ainda, através de técnicas de imunohistoquímica, documentar a presença de antígenos S e Core do VHB no tecido. (Lee *et al.*, 1997).

1.4.1.3 Hepatite fulminante

Nas formas graves, fulminantes da hepatite B, o HBsAg desaparece rapidamente, em geral, dentro de 4 semanas após o surgimento do quadro clínico. Nessa modalidade da doença, o diagnóstico baseia-se no encontro do anti-HBc IgM, que indica infecção aguda pelo VHB; o DNA-viral mostra-se sempre

presente na fase inicial do processo e deve ser solicitado rotineiramente nesses doentes. Se o indivíduo sobrevive ou é submetido ao transplante hepático, o anti-HBs pode surgir precocemente, denotando resolução da virose (Santantonio, 2000).

1.4.1.4 Cirrose Hepática

Na cirrose pelo VHB, pode haver ou não evidências de replicação viral. A presença do HBeAg e do DNA – VHB deve ser utilizada para distinguir as duas formas. Nos casos com replicação, a atividade necroinflamatória revela-se maior e pode levar mais rapidamente à descompensação da doença. Como já mencionado, a maioria dos doentes cirróticos exibe a presença do anti-HBe. A infecção pela mutante pré-core parece condicionar a uma evolução mais rápida para cirrose hepática e, portanto deve ser detectada precocemente (Lee *et al.*, 1997).

1.4.1.5 Carcinoma Hepatocelular (HCC)

Nos HCC relacionados ao VHB, o HBsAg e o anti-HBc encontram-se, em geral, presentes no soro, embora em alguns pacientes, o HBsAg sérico possa apresentar-se negativo ou em baixos títulos, porém, mantendo-se a positividade do anti-HBc. A integração do DNA-viral ao DNA do hospedeiro parece ser o evento inicial, que induz alterações celulares e no genoma do VHB (Ferreira, 2000).

1.4.2 Diagnóstico do VHC

Diagnóstico sorológico: o período da incubação da hepatite VHC varia de 2 a 26 semanas, com uma média entre 6 e 12 semanas. RNA-VHC

(VHC-RNA) é detectável no sangue durante 1 a 3 semanas, coincidindo com elevações nas transaminases séricas. Na infecção VHC crônica o VHC-RNA circulante persiste em muitos pacientes apesar da presença de anticorpos neutralizantes, incluindo mais de 90% dos pacientes com doença crônica. PCR que detecta o RNA-VHC no soro por transcrição reversa é altamente sensível e específico. Este exame é útil no início da infecção quando os anticorpos anti-VHC ainda não foram produzidos, em pacientes com resultado indeterminado no teste RIBA, em pacientes imunodeprimidos (estes pacientes podem vir a não desenvolver anticorpos) e para avaliar resposta ao tratamento. Testes quantitativos envolvendo a técnica PCR que detecta a partir de 1.000 cópias RNA/mL. Este exame não é necessário para o diagnóstico e não é essencial no acompanhamento dos pacientes anti-VHC positivos, mas é útil para avaliar eficácia do tratamento. Teste para genótipo como a taxa de mutação espontânea do VHC é alta, o que acarreta grande heterogeneidade do genoma do VHC. Baseado nessa heterogeneidade, as cepas do VHC podem ser divididas em grandes grupos chamados tipos ou genótipos do vírus (Flores, 1999).

Um aspecto clínico muito característico de infecção VHC crônica são as elevações episódicas nas aminotransferases séricas, com períodos intervenientes normais ou quase normais (Santos *et al.*, 2002).

1.4.3 Diagnóstico do HIV

Os testes laboratoriais para detecção de infecção pelo HIV são realizados, basicamente, por três razões: identificar pacientes com infecção, para aplicação do tratamento com antiretrovirais; identificar portadores (nos casos de

doadores de sangue ou de órgãos, gestantes e parceiros sexuais); e confirmar o diagnóstico de AIDS (Iweala, 2004).

Na triagem inicial, a detecção de anticorpos contra o vírus apresenta excelentes resultados e é menos dispendiosa. Porém, os testes utilizados são incapazes de detectar pessoas infectadas recentemente devido ao que se chama de janela imunológica, que é o período em que o indivíduo já está infectado, mas a quantidade de anticorpos está no limite de detecção do teste imunoenzimático empregado. Enquanto os testes sorológicos detectam a resposta do hospedeiro contra o vírus, outras técnicas detectam o vírus ou seus antígenos. A detecção do antígeno p24, da partícula viral, da transcriptase reversa ou do RNA viral também indica a presença do vírus. Essas técnicas são, entretanto, menos utilizadas na rotina (Murray *et al.*, 2004).

O teste ELISA é um ensaio imunoenzimático utilizado para a avaliação do nível de anticorpos do indivíduo em testes de triagem. Esse teste utiliza antígenos virais produzidos em culturas de células (testes de primeira geração) ou através de tecnologia molecular recombinante (3ª geração) apresentam elevada sensibilidade e especificidade, com um período de janela imunológica menor. Entretanto, devido ao fato de o teste ELISA poder apresentar resultados falso-positivos, procedimentos mais específicos, como o emprego da técnica western blotting e imunofluorescência indireta, são utilizados para confirmação do ELISA (Iweala, 2004)

Com a finalidade de aumentar a confiabilidade na emissão dos resultados dos testes para presença de anticorpos anti-HIV e diminuir a ocorrência de resultados falso-negativos ou falso-positivos, o Ministério da Saúde, através da Portaria nº. 488, de 17 de junho de 1998, estabeleceu a

obrigatoriedade de um conjunto de procedimentos seqüenciados para os testes em indivíduos com idade acima de dois anos.

Os procedimentos são agrupados em três etapas: Etapa I – triagem sorológica; Etapa II – Confirmação sorológica pelo teste de imunofluorescência indireta para HIV tipo I; Etapa III – Confirmação sorológica pelo teste Western Blotting para HIV-I. Existe a obrigatoriedade da utilização combinada de dois testes diferentes, na primeira etapa os testes devem apresentar princípios metodológicos ou antígenos distintos, onde pelo menos um dos testes deve ser capaz de detectar anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (Santos *et al.*, 2002).

Finalmente, outro importante parâmetro também a ser avaliado é o estabelecimento da taxa de linfócitos T CD4+ e CD8+, normalmente entre 2:1, que está enormemente diminuída em pessoas com manifestações clínicas da AIDS. A contagem de linfócitos T CD4+ no sangue periférico tem implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV (Iweala, 2004).

1.5 PATOGÊNESE DAS HEPATITES B e C

Durante a infecção de qualquer um dos vírus da Hepatite ela pode assumir diferentes aspectos, porém, analisando-se uma coorte de pacientes, é possível atribuir valores percentuais para a freqüência com que certos sinais ou sintomas são relatados. Entretanto, está demonstrado que, na maioria dos infectados, 50 a 95% , a virose assume forma inaparente (Murray *et al.*, 2004).

Já nos que apresentam sintomatologia, as reclamações, pela ordem de freqüência, incluem febre, mialgia, fadiga, náuseas e cefaléia, que podem ser explicadas como resultantes da liberação de citocinas endócrinas, em particular dos interferons (IFN) alfa, beta, gama, pelos linfócitos ativados. E os altos níveis

de aminotransferases no soro e a icterícia, assim como a evolução para cirrose ou hepatocarcinoma podem ser compreendidos como conseqüências da disfunção dos hepatócitos (Schiff, 2000).

Como conseqüência do dano hepático permanente, verifica-se a tendência para instalação do quadro de cirrose, numa relação direta com o grau de comprometimento dos hepatócitos com a virose e o tempo de infecção. E nos casos de infecção crônica por VHB, tem sido demonstrado que a evolução para cirrose se dá numa freqüência de 2,4% para os pacientes que apresentam HBsAg e 1,3% para aqueles com HBeAg ou anti-HBe, num período de cinco anos (Santos *et al.*, 2002).

A cronicidade nas hepatites virais pode gerar também outros distúrbios metabólicos, decorrentes da ação das enzimas liberadas pelas células lesadas, sobre as células dos outros tecidos. Exemplos dessa situação são os casos de porfiria cutânea tardia e vasculite (Murray *et al.*, 2004).

Para relacionar as hepatites virais crônicas com o aparecimento de hepatocarcinoma, existem varias hipóteses citadas na literatura. Dentre as mais interessantes, vale destacar aquela que relaciona os ciclos de mitose nas células dos tecidos envolvidos em relação ao tempo de doença. Nesse modelo, quanto maior a taxa de renovação, maior será a chance de as células atingirem um número limite de mitoses mais cedo (Schiff, 2000).

O aparecimento de transformação celular associado ao quadro de hepatite tem sido observado com uma freqüência de 1 a 4 % na HC e de 0,15% na HB, por anos de doença. O risco de hepatocarcinoma também deve ser considerado em relação aos fatores genéticos das populações estudadas, acometidas ou não de hepatites virais (Santos *et al.*, 2002).

1.6 CO-INFECÇÃO

Em função do prolongamento da sobrevivência que os portadores do HIV/SIDA vêm apresentando em parte, devido à introdução das novas combinações antiretrovirais como a terapia antiretroviral altamente ativa (TARV), outras doenças associadas e de evolução crônica, anteriormente não diagnosticada, tendem agora a manifestar-se nessa população (Thio, 2004).

Entre os 40 milhões de infectados com o HIV no mundo, estima-se que destes uma fração entre dois e quatro milhões são co-infectados cronicamente pelo VHB e que entre quatro e cinco milhões são co-infectados cronicamente pelo VHC. Entretanto, muitos fatores influenciam essas estimativas, sendo a geografia, idade de aquisição da doença, eficácia dos veículos de transmissão ou a eficiência da exposição podem modificar estes valores (Alter, 2006).

Segurado e seus colaboradores (2004) ressaltam que no Brasil existem poucos dados epidemiológicos sobre a co-infecção pelo HIV, VHC e VHB que relacionem fatores de risco para a aquisição dos vírus e sua soroprevalência. Entretanto, é mundialmente reconhecida a associação em indivíduos expostos a elementos de veiculação sanguínea como: perfurocortantes, agulhas, seringas, durante transfusões, hemodálises, tatuagem e através do contato sexual (Segurado *et al.*, 2004).

Entre estes fatores é preponderante a importância do contato sexual para a aquisição da co-infecção. Em estudos realizados em países do terceiro mundo, foi encontrada associação significativa entre a co-infecção e a forma de aquisição evidenciando sua forte relação com a via sexual (Kazuhisa *et al.*, 2003).

Por outro lado, é relevante a observação deste tipo de infecção múltipla em indivíduos usuários de drogas injetáveis, onde já foram descritas prevalências de 52% de co-infecção (HIV/VHC) em pacientes iranianos de Mashhad (Rahbar *et al.*, 2004).

No Brasil, estima-se um número considerável de indivíduos co-infectados pelo VHB levando-se em consideração as dimensões continentais do país. Em Belém, numa população de portadores de HIV, cerca de 51% prevalência global e 7,5% de pacientes infectados crônicos (Souza *et al.*, 2004), sendo estes números levemente superiores aos achados nacionais: 40,9% de co-infecção global (Pavan *et al.*, 2003).

Em especial, a co-infecção entre o HIV e o VHB possui grande potencial de cronificação, podendo produzir cirrose hepática e hepatocarcinoma (Oliveira, 1999). A presença do VHB no portador do HIV reverte-se de importância clínica, na medida em que a ocorrência dessa co-infecção favorece a um prognóstico ruim no paciente, bem como possíveis interferências nos resultados das terapêuticas aplicadas (Gonzales, 2001).

Rockstroh (2006) afirma que desde o declínio da morbidade relacionada ao HIV, em consequência da introdução da terapia em 1996, as hepatites crônicas causadas pelo VHB e VHC em pacientes HIV positivos têm sido relevantes para o aumento da morbidade e mortalidade desses indivíduos. Entretanto, não parece haver diferenças entre os riscos de morbidade, comparando-se a co-infecção HIV/VHB e HIV/VHC (Rockstroh, 2006).

O HIV, o VHB e o VHC compartilham as mesmas vias de transmissão - parental e/ou sexual - havendo risco elevado de co-infecção. Tem-

se demonstrado que 70 a 90% dos pacientes com HIV ou AIDS possuem algum marcador sorológico da hepatite B, evidenciando infecção aguda ou crônica pelo VHB. Estudos sugerem que a aquisição do VHB por pessoas já infectadas pelo HIV vem aumentando significativamente o risco de cronificação pelo VHB (PNHV, 2002).

Alter (2006), afirma que a relação entre o HIV e os diferentes vírus da Hepatite pode resultar em quadros diferentes de infecção com características epidemiológicas distintas, pois as características responsáveis por definir estes tipos de co-infecção mudam o tempo todo, o que exige uma vigilância epidemiológica constante (Alter, 2006).

1.6.1 Patogênese da co-infecção HIV-VHB

A hepatite B, a mais comum entre as doenças do fígado, é altamente endêmica em algumas áreas do mundo. A co-infecção HIV-VHB é um problema que está aumentando aparentemente em função da introdução da terapia anti-retroviral (TARV). Estudos realizados nos Estados Unidos demonstram uma prevalência entre 5 a 10% dos pacientes HIV co-infectados com o VHC. Já em outros países esta prevalência varia de forma significativa entre 4 a 75% (Thio *et al.*, 2002).

Após uma infecção aguda pelo VHB, o risco da infecção vir a cronificar varia inversamente com a idade de aquisição (Lee, 1997). Nos pacientes que cronificam, a lesão hepática não é causada diretamente pelo vírus e sim por uma forte resposta celular mediada por linfócitos T citotóxico, direcionada contra antígeno do VHB, que se encontram na superfície do

hepatócitos. Nos pacientes co-infectados o nível de infecção é menor (Colin *et al.*, 1999). Paradoxalmente, há um aumento da mortalidade e dos casos de cirrose na co-infecção (Thio *et al.*, 2002). Dados coletados por Thio (2002) e seus colaboradores mostraram uma proporção substancial de indivíduos que vieram a óbito (14,2/1000) de co-infectados, comparado com indivíduos não co-infectados com o VHB (Thio *et al.*, 2002). É possível que a restauração da resposta imunológica pelo TARV em indivíduos co-infectados pelo HIV-VHB, pode até parecer piorar o quadro hepático em importância dos linfócitos T CD4 no curso da infecção, entretanto, associação TARV a terapia anti-VHB, demonstra ser eficiente na resolução do quadro hepático, o que torna importante os estudos de co-infecção HIV-VHB (Velasco *et al.*, 1999).

A infecção pelo HIV tem outros efeitos deletérios na HB viral, incluindo a redução do clareamento do VHB, o aumento da replicação do VHB, e aumenta de 3 a 4 vezes o risco de hepatotoxicidade devido à administração da terapia TARV, Também aumenta o risco de reativação de VHB em pessoas que já haviam desenvolvido uma resposta humoral com anti-HBs (Velasco *et al.*, 1999).

1.6.2 Patogênese da co-infecção HIV-VHC

Nos Estados Unidos 60% e 90% dos usuários de drogas injetáveis (UDI), são infectados pelo HIV, estima-se que 25% desses são infectados pelo VHC (Sherman *et al.*, 2002). Estima-se que 20% dos recém-nascidos de mães HIV-VHC positivas são infectados pelo VHC (Thomas *et al.*, 1998).

A interação entre os dois vírus e o hospedeiro ainda não estão bem esclarecidas. Após uma infecção aguda pelo VHC, o clareamento viral ocorre em 20% de indivíduos não infectados pelo HIV, mas apenas 5% em indivíduos co-infectados. A presença do HIV está altamente associada com os níveis de RNA -

VHC, sendo que a progressão da doença hepática provocada pelo VHC, é particularmente acelerada pela diminuição dos linfócitos T CD4, principalmente nos casos de HCC (Garcia-Samaniego *et al.*, 2001).

É interessante citar que a restauração do sistema imunológico pela terapia TARV, não leva ao declínio dos níveis de RNA-VHC, de fato, muitos estudos descrevem um aumento paradoxal dos níveis de RNA-VHC (Chung *et al.*, 2002). O mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido, mas, é sugerido que as interações devem ocorrer no hospedeiro, não apenas em função da diminuição da célula T CD4 (Thio *et al.*, 2002). A terapia TARV parece favorecer o dano hepático causado pelo VHC, entretanto, o estudo realizado por Qurishi (2004), não parece ser definitivo sobre o assunto. Em alguns casos os benefícios da TARV podem ser limitados pelo aumento do risco de hepatotoxicidade em paciente infectados pelo VHC, especialmente se a terapia TARV aplicada, envolver altas doses de Ritonavir e Nevirapin (Sulkowski *et al.*, 2000). Os efeitos do VHC na progressão da AIDS são controversos, enquanto alguns estudos não mostram influencia na infecção com o HIV, já em outras demonstram rápida progressão da AIDS (Greub *et al.*, 2000).

1.7 OBJETIVOS

1.7.1 Objetivo geral

Determinar a soroprevalência e o impacto da infecção pelo VHB e pelo VHC em indivíduos portadores do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS da cidade de Belém, Pará, Brasil.

1.7.2 Objetivos específicos

- a) Determinar a soroprevalência da infecção pelo VHB e pelo VHC em indivíduos portadores do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS da cidade de Belém, Pará, Brasil;
- b) Avaliar o impacto da infecção pelo VHB e pelo VHC através dos níveis de carga viral plasmática e na contagem de linfócitos T CD4⁺/CD8⁺ em indivíduos HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS da cidade de Belém, Pará, Brasil;
- c) Avaliar os principais fatores de risco para a co-infecção por meio da análise do inquérito epidemiológico respondido pelos voluntários.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 AMOSTRA

Neste trabalho foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ser portador do HIV-1 ou com AIDS em seguimento, com diagnóstico clínico e sorológico registrado no respectivo prontuário; ter idade igual ou superior a 18 anos; estar no exercício das suas faculdades mentais; concordar com a participação na pesquisa mediante a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido. A cada participante foi aplicado um questionário padronizado, contendo questões relativas a variáveis demográficas, socioeconômicas e fatores de risco para hepatite B, C e HIV/AIDS. A aplicação do questionário foi feita por ocasião da coleta de sangue para quantificação de linfócitos CD4+ e CD8+ na Unidade de Referência para Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais (URE-DIPE) do Estado do Pará, por uma única pessoa, e em condições que permitissem privacidade. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará (UFPA).

Os participantes da pesquisa foram 264 pacientes portadores do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS, provenientes da URE-DIPE do Estado do Pará, e 36 pacientes hospitalizados no Hospital Universitário. João de Barros Barreto (HUJBB) totalizando 300 indivíduos. As amostras de sangue foram coletadas no período de maio a outubro de 2005.

2.2 OBTENÇÃO DA AMOSTRA

As amostras de sangue foram coletadas na URE-DIPE e no HUJBB, em sistema de coleta a vácuo, em um tubo de 5mL, contendo EDTA como anticoagulante. Essas amostras foram transportadas ao Laboratório de Virologia do Centro de Ciências Biológicas (CCB) da UFPA, onde o plasma foi separado por centrifugação a 7.000 rotações por minuto (rpm) e foi congelado à -20°C, onde permaneceu até sua utilização.

2.3 MARCADORES E MÉTODOS SOROLÓGICOS

Para a detecção dos marcadores para a hepatite B e C, os procedimentos técnicos referentes aos ensaios foram realizados conforme especificações dos fabricantes dos reagentes e dos equipamentos.

Na pesquisa do VHB foram investigados marcadores sorológicos de fase aguda e crônica: HBsAg, anti-HBs do Fabricante ORGANON UNIFORM II, anti-HBc (total e IgM) e anti-HBe e HBeAg do Fabricante DIASSORIN.

Na investigação do VHC utilizou-se o marcador sorológico anti-VHC, que é um marcador tanto de fase aguda como crônica, do fabricante ORTHO 3ª GERAÇÃO. As amostras foram testadas por ensaio imunoenzimático, no Laboratório de Virologia do CCB da UFPA.

Todas as amostras de plasma foram testadas para os seguintes marcadores: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HBc IgM e anti-HCV. Os marcadores HBsAg e/ou anti-HBc total com resultado positivo foram testados também para os marcadores HBeAg e anti-HBe.

Os resultados referentes à carga viral plasmática e contagem de linfócitos T CD4⁺/CD8⁺, foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-PA).

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos nesse estudo foram submetidos à análise pelo programa Biostat 3.0 (Ayres *et al.*, 2003), para os cálculos de prevalência e comparação de significância entre proporções.

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

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 ($p < 0,05$ = estatisticamente significante) para duas amostras independentes, entretanto nas análises onde o valor esperado era menor que 5, foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

3.1.1 Caracterização de acordo com o perfil sócio-demográfico

O grupo estudado foi composto por 170 homens (56,7%) e 130 mulheres (43,3%), totalizando 300 participantes. Entre os participantes, 91 (30,3%) apresentaram co-infecção HIV-1/VHB, 5 (1,7%) apresentaram co-infecção HIV-1/VHC, e 6 (2%) apresentaram co-infecção HIV-1/VHB/VHC. Ainda foram detectados 7 (2,7%) casos de resposta vacinal ao VHB. Os demais portadores do HIV-1, 191 (63,7%) sujeitos da pesquisa, não apresentaram qualquer marcador para a infecção pelo VHB ou pelo VHC (Figura 13).

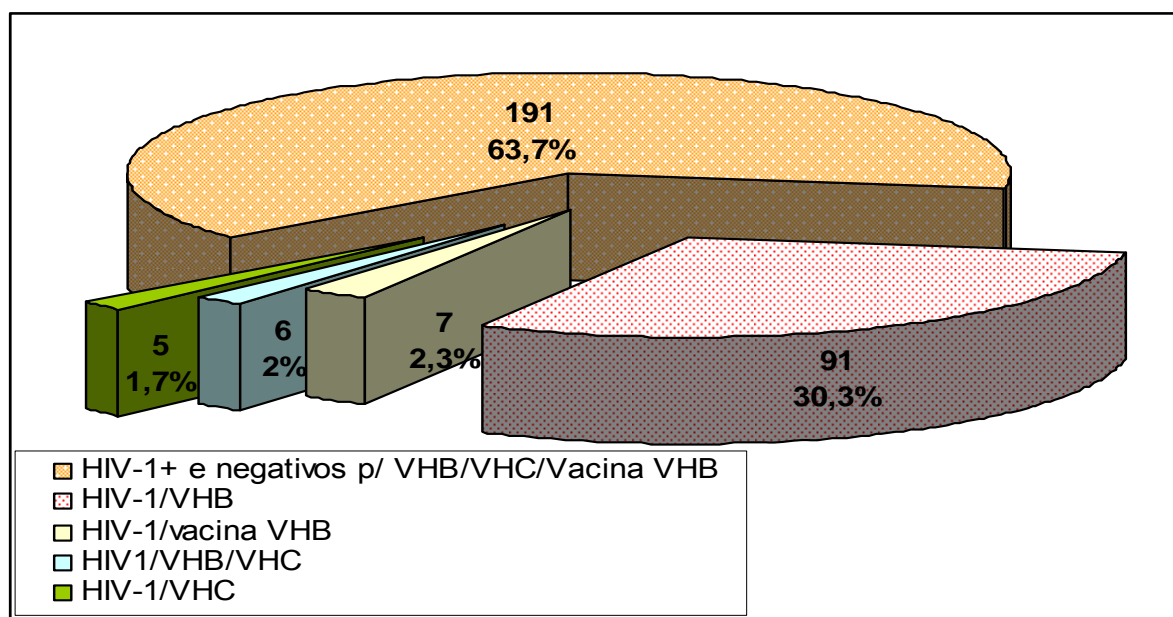


Figura 13 - Distribuição da frequência de co-infecção dos VHB e VHC entre portadores do HIV-1, em Belém, Pará, 2005.

A faixa etária dos sujeitos pesquisados variou de 18 a 82 anos (Tabela 1). Como o número de participantes inseridos na faixa etária entre 58 e 82 anos foi reduzido, categorizou-se os sujeitos como maiores de 58 anos.

A faixa etária mais jovem (18-48 anos) totalizou a maioria (82,7%) dos examinados. De acordo com o estado civil dos sujeitos da pesquisa 53,3% referiu ser solteiro, e 33% referiram ser casados.

Em relação à escolaridade, 92,8% dos sujeitos da pesquisa se declararam desde analfabetos até cursando o 2º grau completo (a maior frequência, 30,3%, foi de pessoas com 1º grau incompleto). A renda familiar mostrou um grupo populacional majoritariamente (83,3%) com proventos no máximo de três salários/mês. A maioria (52,7%) dos examinados teve como município de origem a cidade de Belém (Tabela 1).

A orientação sexual no presente trabalho foi examinada pela resposta de 295 indivíduos, sendo que 218 se declaram heterossexuais, dos quais 125 (42,4%) foram do sexo feminino e 93 (31,5%) do masculino. Entre os que se declararam bissexuais (32 participantes), três (1%) são do sexo feminino e 29 (9,8%), do masculino, e os que se declararam homossexuais (45 pessoas), três (1%) são do sexo feminino e 42 (14,2%) do sexo masculino. A participação de cada categoria está demonstrada na Figura 14.

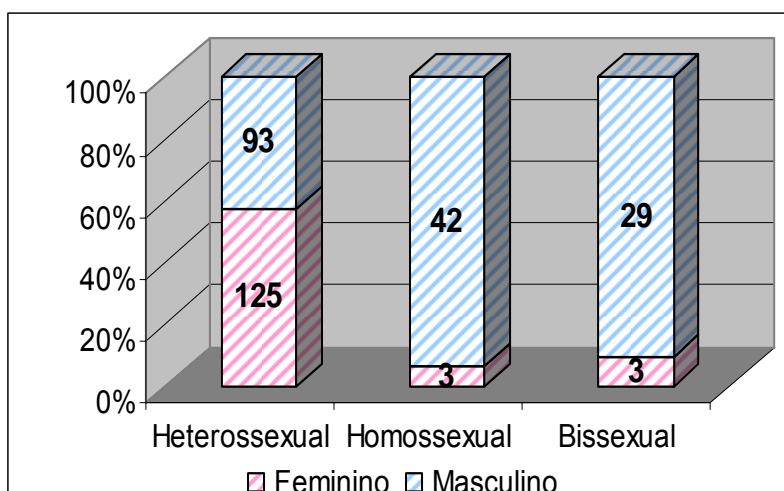


Figura 14 – Distribuição das frequências de infecção pelo VHB de acordo com a orientação sexual e sexo, entre portadores do HIV-1 em Belém, Pará, 2005.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas do grupo populacional de portadores HIV-1 em Belém, Pará, 2005.

Característica sócio-demográfica		Número	Percentual	
Sexo	Masculino	170	56,7	
	Feminino	130	43,3	
Faixa etária	18-28	44	15,0	
	28-38	120	40,8	
	38-48	79	26,9	
	48-58	43	14,6	
	>58	8	2,7	
	S/informação*	6		
Estado civil	Casado	94	33,0	
	Solteiro	152	53,3	
	Separado/Divorciados	18	6,3	
	Viúvo	21	7,4	
	S /informação*	15		
Escolaridade	Analfabeto	3	1,0	
	Alfabetizado	8	2,8	
	1º grau incompleto	88	30,3	
	1º grau completo	46	15,9	
	2º grau incompleto	40	13,8	
	2º grau completo	84	29,0	
	3º grau incompleto	9	3,1	
	3º grau completo	12	4,1	
S/informação*	10			
Renda familiar	<1 salário mínimo	44	17,9	
	1-3 salários mínimos	161	65,4	
	4-6 salários mínimos	31	12,6	
	>7 salários mínimo	10	4,1	
	S/informação*	54		
Orientação sexual	Heterossexual	Feminino	125	42,4
		Masculino	93	31,5
	Homossexual	Feminino	3	1,0
		Masculino	42	14,2
	Bissexual	Feminino	3	1,0
		Masculino	29	9,8
Não comentaram*	5			
Municípios de residência	Belém	158	52,7	
	Ananideua	51	17,0	
	Marituba	12	4,0	
	Marabá	7	2,3	
	Outros	72	24,0	

* Não considerado para cálculo estatístico.

3.1.2 Caracterização de acordo com os marcadores de co-infecção pelo VHB e VHC.

A Tabela 2 descreve a presença e frequência dos marcadores (antígenos e anticorpos) para os VHB e VHC entre 300 portadores do HIV-1 e a interpretação clínico-laboratorial dos marcadores.

O maior grupo foi formado por aqueles que mostraram infecção passada (25,3%) pelo VHB (presença dos marcadores anti-HBc total, ausência de anti-HBc IgM e ausência do HBsAg), além de seis casos de presença única do marcador anti-HBc total. Foi possível também evidenciar a presença de infecções agudas 6 (2%) casos (presença do Anti-HBc IgM e presença do anti-HBc total) pelo VHB, e crônicas 8 (2,7%) (presença do HBsAg, ausência do anti-HBs, ausência do anti-HBc IgM), além de sete (2,3%) casos de vacinação prévia (presença única de anti-HBs).

A infecção dupla (HIV-1/VHC) foi demonstrada em cinco (1,7%) indivíduos (presença do anti-VHC e ausência de marcadores para o VHB).

Por outro lado, a infecção tripla (HIV-1/VHB/VHC) foi demonstrada tanto quando o VHB estava em fase aguda 1 (0,3%) (presença do anti-HBc total, presença do anti-HBc IgM e a presença do anti-VHC), quando em fase passada 5 (1,7%) (presença do anti-HBc total, presença do anti-HBe, presença do anti-HBs e presença do anti-VHC).

Foram negativos 191 (63,7%) para qualquer marcador sorológico do VHB e VHC, portanto, suscetíveis à infecção pelo VHB e VHC.

Tabela 2. Distribuição dos marcadores da infecção pelo VHB e VHC em portadores do HIV-1, Belém, Pará, 2005.

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc Total	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	Anti-HBs	Anti-VHC	T	Interpretação (%)
+	-	-	-	-	-	-	1	Infecção inicial pelo VHB (0,3)
-	-	+	+	+	-	-	2	Infecção aguda pelo VHB (2)
-	-	+	+	-	-	-	1	
-	NR*	+	+	NR*	+	-	3	
-	NR*	+	+	NR*	-	+	1	Infecção aguda pelo VHB + infecção pelo VHC (0,3)
+	+	-	-	-	-	-	3	Infecção crônica pelo VHB (2,7)
+	+	+	-	-	-	-	2	
+	-	+	-	+	-	-	2	
+	-	-	-	+	-	-	1	
-	-	+	-	-	+	-	1	Infecção passada pelo VHB (25,3)
-	-	+	-	-	-	-	6	
-	-	+	-	+	+	-	4	
-	NR*	+	-	NR*	+	-	47	
-	+	+	-	-	-	-	1	
-	-	+	-	+	-	-	17	
-	NR*	+	-	NR*	+	+	3	Infecção passada pelo VHB e infecção pelo VHC (1,7)
-	-	+	-	+	-	+	2	
-	-	-	-	-	+	-	7**	Imunidade vacinal (2,3)
-	-	-	-	-	-	+	5	Infecção pelo VHC (1,7)
-	-	-	-	-	-	-	191	Susceptíveis a infecção pelo VHB e VHC (63,7)

* Não realizados. ** Seis pacientes se declaram vacinados contra Hepatite B. T = número de indivíduos.

Dentre os indivíduos co-infectados, a dupla infecção HIV-1/VHB foi a mais encontrada sob a forma de infecções em início (0,3%), aguda (2%), crônica (2,7%) ou passada (25,3%), como pode ser observado na Figura 13. A imunidade vacinal pelo VHB foi descrita em 2,3% dos indivíduos e a dupla infecção HIV-1/VHC foi encontrada em 1,7%. A tripla infecção HIV-1/VHB/VHC ocorreu em duas situações, tanto quando a infecção pelo VHB estava em fase aguda (0,3%) como em infecção passada (1,7%; Figura 15).

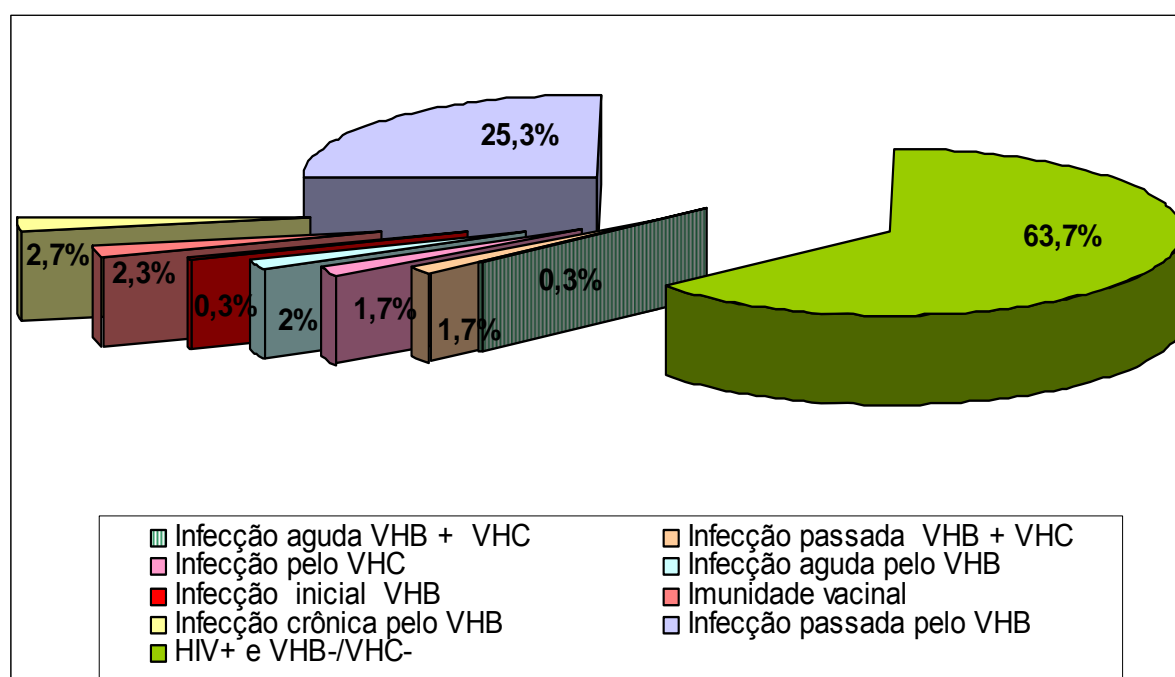


Figura 15 - Distribuição percentual das co-infecções pelo VHB e VHC em portadores do HIV-1, em Belém, Pará, de acordo com a presença dos marcadores de infecção dos vírus, 2005.

3.2 RELAÇÃO ENTRE OS FATORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E INFECÇÃO PELO VHB EM PORTADORES DO HIV-1.

A freqüência do VHB no sexo masculino foi de 21,3% e no sexo feminino foi de 9,0%. A diferença entre as duas freqüências foi estatisticamente significativa ($\chi^2= 9,148$; $p= 0,0025$; Tabela 3).

A avaliação da variável faixa etária excluiu àqueles sujeitos indivíduos sem informação adequada e totalizou 294 indivíduos. A maior freqüência da co-infecção HIV-1/VHB ocorreu na faixa etária entre 28-38 anos (12%), a freqüência mostrou diferença estatisticamente significativa (Teste G= $12,8714$; $p =0,0241$). Nas outras faixas etárias a freqüência não mostrou diferença estatística (Tabela 3).

A variável escolaridade foi avaliada entre 290 indivíduos com informações completas e a co-infecção do VHB entre portadores do HIV-1 foi maior entre aqueles com menor nível de escolaridade, com freqüência de 25,2% entre àqueles que referiram ter cursado até o ensino médio ($\chi^2 = 11,217$; $p= 0,0035$; Tabela 3).

As variáveis usuários de drogas ilícitas endovenosas, não-endovenosas, o histórico de transfusão e a vacinação contra o VHB (300 indivíduos examinados) não demonstraram associação com a presença de marcadores para a infecção passada ou presente pelo VHB (Tabela 3).

Dentre os que conseguiram informar acerca do histórico da infecção ou doença sob a forma de hepatite (268 indivíduos), 23 (8,6%) informaram já ter tido hepatite e apresentaram algum marcador da infecção, enquanto que 59 (22%) referiram nunca ter apresentado doença hepática, porém já haviam sido

infectados pelo VHB. A diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2=13.696$; $p=0.0004$; Tabela 3).

Tabela 03 - Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com as características sócio-demográficas entre portadores do HIV-1 em Belém, Pará, 2005.

Variáveis		HIV-1/VHB (+) (%)	<i>p</i>
Sexo	Masculino	64 (21,3)	0,0025
	Feminino	27 (9,0)	
Faixa etária	18-28	5 (1,7)	0,0241
	28-38	35 (12,0)	
	38-48	26 (8,8)	0,1846
	48-58	19 (6,5)	
	>58	5 (1,7)	
	S/informação*	1	
Nível de escolaridade	Até o fundamental	40 (13,8)	0,0035
	Até o médio	33 (11,4)	
	Até o superior	13 (4,5)	
	Não declarado*	5	
Usuário de Droga ilícitas Endovenosa(UDE)	Usuários	2 (0,7)	0,4496
	Não Usuários	89 (29,7)	
Usuário de Droga ilícitas não Endovenosa(UDNE)	Usuários	39 (13,0)	0,0549
	Não Usuários	52 (17,3)	
Transfusão	Sim	10 (3,3)	0,8670
	Não	81 (27,0)	
Vacinado contra hepatite B?	Sim	31 (12,9)	0,2709
	Não	43 (17,8)	
	Não sabe*	11	
	S/informação*	6	
Já teve Hepatite?	Sim	23 (8,6)	0,0004
	Não	59 (22,0)	
	Não sabe*	1	
	S/informação*	8	
Orientação sexual	Homossexual	21 (7,0)	0,0000
	Heterossexual	48 (16,0)	
	Bissexual	21 (7,0)	
	Não comentaram*	1	

* Não considerado para cálculo estatístico.

A orientação sexual dos entrevistados (avaliado em 294 indivíduos) mostrou que a maioria dos já infectados pelo VHB, referiu um comportamento heterossexual (16%), o qual mostrou diferença estatisticamente significativo em referência aos que referiram comportamentos homossexual (7%) e bissexual (7%) ($\chi^2=26,349$; $p=0.0000$; Tabela 3).

3.2.1 RELAÇÃO ENTRE OS FATORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E INFECÇÃO PELO VHC EM PORTADORES DO HIV-1.

A avaliação de variáveis como o sexo, a faixa etária, o nível de escolaridade, o uso de drogas não-endovenosas, a orientação sexual e a transfusão sangüínea, não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os co-infectados HIV-1/VHC (Tabela 4).

A única variável que se mostrou importante do ponto de vista estatístico na co-infecção HIV-1/VHC foi o não uso de drogas endovenosas. A frequência da co-infecção entre os indivíduos que se declararam não UDE (3, 1%), foi estatisticamente significativa (Teste G=3,9885; $p= 0,0458$; Tabela 4)

3.3 RELAÇÃO ENTRE OS FATORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS E INFECÇÃO PELO VHB/VHC EM PORTADORES DO HIV-1.

A avaliação de variáveis como o sexo, a faixa etária, o nível de escolaridade, UDE, UNDE e a orientação sexual não demonstraram diferença estatisticamente significante entre os triplos infectados HIV-1/VHB/VHC (Tabela 5).

A história de transfusão foi a única variável que se mostrou importante do ponto de vista. A frequência da tripla infecção entre os que referiram já ter se submetido a uma transfusão foi significativamente maior do que entre os que não referiram (Teste G = 8,8222; $p= 0,0030$; Tabela 5).

Tabela 4 – Distribuição da infecção pelo VHC de acordo com as características sócio-demográficas entre portadores do HIV-1 em Belém, Pará, 2005.

Variáveis		HIV-1/VHC (+) (%)	<i>p</i>
Sexo	Masculino	3 (1,0)	0,7626
	Feminino	2 (0,7)	
Faixa etária	18-28	0	0,4026
	28-38	2 (0,7)	
	38-48	1 (0,3)	
	48-58	0	
	>58	1 (0,3)	
	S/informação*	1	
Nível de escolaridade	Até o fundamental	2 (0,7)	0,7816
	Até o médio	1 (0,3)	
	Até o superior	0	
	Não declarado*	2	
UDE	Usuários	2 (0,7)	0,0458
	Não Usuários	3 (1,0)	
UDNE	Usuários	4 (1,3)	0,1013
	Não Usuários	1 (0,3)	
Transfusão	Sim	0	0,7557
	Não	5 (1,7)	
Já teve hepatite?	Sim	0	0,8114
	Não	4 (1,3)	
	Não sabe*	0	
	Sem informação*	1	
Orientação sexual	Homossexual	1 (0,3)	0,7975
	Heterossexual	4 (1,3)	
	Bissexual	0	

* Não considerado para cálculo estatístico

Tabela 5 – Distribuição da infecção pelos VHB/VHC de acordo com as características sócio-demográficas entre portadores do HIV-1 em Belém, Pará, 2005.

Variáveis		HIV-1/VHB/VHC (+) (%)	<i>p</i>
Sexo	Masculino	5 (1,7)	0,3457
	Feminino	1 (0,3)	
Faixa etária	18-28	0	0,7786
	28-38	2 (0,7)	
	38-48	3 (1,0)	
	48-58	1 (0,3)	
	>58	0	
Nível de escolaridade	Até o fundamental	2 (0,7)	0,7063
	Até o médio	2 (0,7)	
	Até o superior	1 (0,3)	
	Não declarado*	1	
UDE	Usuários	2 (0,7)	0,0643
	Não Usuários	4 (1,3)	
UDNE	Usuários	4 (1,3)	0,2258
	Não Usuários	2 (0,7)	
Transfusão	Sim	4 (1,3)	0,0030
	Não	2 (0,7)	
Orientação sexual	Homossexual	3 (1,0)	0,1346
	Heterossexual	2 (0,7)	
	Bissexual	1 (0,3)	

* Não considerado para cálculo estatístico.

3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS DE TRANSMISSÃO SEXUAL E A AQUISIÇÃO DAS CO-INFECÇÕES PELOS VHB e VHC.

Um outro aspecto do estudo foi a relação entre a presença das infecções pelo VHB e VHC e a atividade sexual praticada pelos pacientes e seus diferentes parceiros sexuais, incluindo parceiros UDE, UNDE, promíscuos, portadores do HIV-1 e portadores da AIDS. A associação entre esses fatores, e a infecção pelo VHB e VHC estão demonstrados na Tabelas 6, 7 e 8.

A variável que se mostrou importante do ponto de vista estatístico na co-infecção HIV-1/VHB foi a sexo com parceiros heterossexuais ($\chi^2=10,381$; $p=0,0013$); e bixessuais ($p= 0,008$; Tabela 6).

A avaliação de variáveis como sexo com parceiros UDE, UDNE, promíscuos, portador HIV-1 e com AIDS, não demonstraram diferença estatística significativa entre os co-infectados HIV-1/VHB (Tabela 6).

A avaliação de variáveis como sexo com parceiros homossexual, heterossexual e bissexual, UDE, UDNE, promíscuos, portador HIV-1 e com AIDS, não demonstraram diferença estatística significativa entre os co-infectados HIV-1/VHC (Tabela 7).

A avaliação de variáveis como sexo com parceiros homossexual, heterossexual e bissexual, UDE, UDNE, promíscuos, portador HIV-1 e com AIDS, não demonstraram diferença estatística significativa entre os triplos infectados HIV-1/VHB/VHC (Tabela 8).

Tabela 6. Distribuição da positividade para os marcadores da hepatite B de acordo com a presença de fatores de risco, entre portadores do HIV-1, em Belém,Pará, 2005.

Fatores	Resultados HIV-1/VHB		
	N °	Positivo %	<i>p</i>
Sexo com parceiros homossexuais	14	4,7	0,0404
Sexo com parceiros heterossexuais	66	22	0,0013
Sexo com parceiros Bissexuais	16	5,3	0,0008
Sexo com parceiros UDE	10	3,3	0,1344
Sexo com parceiros UDNE	9	3	0,2812
Sexo com parceiros Promíscuo	4	1,3	0,2100
Sexo com parceiros portadores do HIV-1	27	9	0,1364
Sexo com parceiros com AIDS	16	5,3	0,4302

Tabela 7 -Distribuição da positividade para os marcadores da hepatite C de acordo com a presença de fatores de risco, entre portadores do HIV-1, em Belém, Pará, 2005

Fatores	Resultados HIV-1/VHC		
	N °	Positivo %	<i>p</i>
Sexo com parceiros homossexuais	0	0	0,2090
Sexo com parceiros heterossexuais	5	1,7	0,7802
Sexo com parceiros bissexuais	0	0	0,7436
Sexo com parceiros UDE	1	0,3	0,4616
Sexo com parceiros UNDE	1	0,3	0,6692
Sexo com parceiros promíscuo	0	0	0,3852
Sexo com parceiros portador HIV-1	1	0,3	0,7249
Sexo com parceiros com AIDS	1	0,3	0,7069

Tabela 8. Distribuição da positividade para os marcadores da hepatite C e hepatite B de acordo com a presença de fatores de risco entre portadores do HIV-1, em Belém, Pará, 2005.

Fatores	Resultados HIV-1/ VHB/VHC Positivo		
	N ^o	%	<i>p</i>
Sexo com parceiros homossexuais	3	1	0,2090
Sexo com parceiros heterossexuais	4	1,3	0,7802
Sexo com parceiros bissexuais	0	0	0,7436
Sexo com parceiros UDE	1	0,3	0,4616
Sexo com parceiros UNDE	0	0,3	0,6692
Sexo com parceiros promíscuo	0	0	0,3852
Sexo com parceiros portador HIV-1	2	0,7	0,7249
Sexo com parceiros com AIDS	0	0	0,7069

3.8 ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ E CD8+ E CARGA VIRAL ENTRE INDIVÍDUOS MONO-INFECTADOS PELO HIV-1 E CO-INFECTADOS HIV-1/VHB, HIV-1/VHC, HIV-1/VHB/VHC E HIV-1/VHB/HIV-1/VHC.

As Tabelas 9, 10, 11 e 12 mostram a distribuição das contagens de linfócitos T CD4+, CD8+ e carga viral plasmática entre os HIV-1 mono-infectados e os duplo infectados (HIV-1/VHB), entre os HIV-1 mono-infectados e os duplo infectados (HIV-1/VHC), entre os mono-infectados e os triplo infectados (HIV-1/VHB/VHC) e entre os duplo infectados (HIV-1/VHB e HIV-1/VHC). A comparação dos valores de linfócitos T CD8+ e de carga viral plasmática

observados entre os HIV-1 mono-infectados e os co-infectados com o VHB (Tabela 9) mostram diferença estatística significativa ($p= 0,0011$ e $p= 0,0389$ respectivamente). Todas as demais comparações não foram significantes do ponto de vista estatísticos.

Tabela 9. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre os indivíduos co-infectados HIV-1/VHB e mono-infectados pelo HIV-1.

Variáveis	Co-infectado HIV-1/VHB	Freqüên cia	HIV-1 mono- infectados	Freqüên cia	<i>p</i>
LINFOCÍTOS CD4+ (células/mm ³)	2 — 181	19	2 — 125	31	0,3455
	181 — 361	29	125 — 248	38	
	361 — 540	19	248 — 372	36	
	540 — 720	9	372 — 495	36	
	720 — 899	9	495 — 618	21	
	899 — 1079	1	618 — 741	10	
	1079 — 1258	1	741 — 865	6	
LINFOCÍTOS CD8+ (células/mm ³)			865 — 988	1	0,0011
			988 — 1111	2	
	194 — 452	7	28 — 247	4	
	452 — 710	22	247 — 466	36	
	710 — 968	19	466 — 686	49	
	968 — 1227	17	686 — 905	31	
	1227 — 1485	6	905 — 1124	25	
Carga Viral (log10)	1485 — 1743	9	1124 — 1343	15	0,0389
	1743 — 2001	7	1343 — 1563	6	
			1563 — 1782	7	
			1782 — 2001	8	
	1,903 — 2,467	10	1,903 — 2,510	13	
	2,467 — 3,031	12	2,510 — 3,117	11	
	3,031 — 3,595	15	3,117 — 3,723	26	
3,595 — 4,160	13	3,723 — 4,330	29		
4,160 — 4,724	12	4,330 — 4,937	24		
4,724 — 5,28	8	4,937 — 5,544	16		
5,288 — 5,852	5	5,544 — 6,150	5		
		6,150 — 6,757	3		

Tabela 10. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre os indivíduos co-infectados HIV-1/VHC e mono-infectados pelo HIV-1

Variáveis	Co-infectado HIV-1/VHC	Freqüên- cia	HIV-1 mono- infectados	Freqüên- cia	<i>p</i>
LINFOCÍTOS CD4+ (células/mm ³)	125 — 248	1	2 — 125	31	0,7143
	248 — 372	1	125 — 248	38	
	741 — 865	1	248 — 372	36	
			372 — 495	36	
			495 — 618	21	
			618 — 741	10	
			741 — 865	6	
			865 — 988	1	
		988 — 1111	2		
LINFOCÍTOS CD8+ (células/mm ³)	686 — 905	2	28 — 247	4	0,1685
	1343 — 1563	1	247 — 466	36	
			466 — 686	49	
			686 — 905	31	
			905 — 1124	25	
			1124 — 1343	15	
			1343 — 1563	6	
			1563 — 1782	7	
		1782 — 2001	8		
Carga Viral (log ₁₀)	*1,000 — 2,510	2 1	1,000 —2,510	13	0,0825
	3,723 — 4,330		2,510 —3,117	11	
			3,117 —3,723	26	
			3,723 —4,330	29	
			4,330 —4,937	24	
			4,937 —5,544	16	
			5,544 —6,150	5	
		6,150 —6,757	3		

*Convencionamos o valore <80 (limite mínimo) do resultado do log₁₀ de 1,000

Tabela 11. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre os indivíduos co-infectados HIV-1/VHB/VHC e mono-infectados pelo HIV-1.

Variáveis	Co-infectado HIV1/VHC/VHB	Freqüên cia	HIV-1 mono- infectados	Freqüên cia	<i>p</i>
LINFOCÍTOS CD4+ (células/mm ³)	2 — 125	1	2 — 125	31	0,5841
	125 — 248	1	125 — 248	38	
	372 — 495	2	248 — 372	36	
	741 — 865	1	372 — 495	36	
			495 — 618	21	
			618 — 741	10	
			741 — 865	6	
			865 — 988	1	
		988 — 1111	2		
LINFOCÍTOS CD8+ (células/mm ³)	247 — 466	2	28 — 247	4	0,8928
	466 — 686	1	247 — 466	36	
	1563 — 1782	1	466 — 686	49	
	1782 — 2001	1	686 — 905	31	
			905 — 1124	25	
			1124 — 1343	15	
			1343 — 1563	6	
			1563 — 1782	7	
		1782 — 2001	8		
Carga Viral (log10)	1,903 —2,510	1	1,903 —2,510	13	0,7977
	2,510 —3,117	1	2,510 —3,117	11	
	3,723 —4,330	1	3,117 —3,723	26	
	4,937 —5,544	1	3,723 —4,330	29	
	5,544 —6,150	1	4,330 —4,937	24	
			4,937 —5,544	16	
		5,544 —6,150	5		
		6,150 —6,757	3		

Tabela 12. Distribuição das contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga viral entre os indivíduos duplos infectados HIV-1/VHB e HIV-1/VHC.

Variáveis	Duplo infectado HIV-1/VHB	Freqüência	Duplo infectado HIV-1/VHC	Freqüência	<i>p</i>
LINFOCÍTOS CD4+ (células/mm ³)	2 — 181	19	2 — 181	1	0,9343
	181 — 361	29	181 — 361	1	
	361 — 540	19	720 — 899	1	
	540 — 720	9			
	720 — 899	9			
	899 — 1079	1			
	1079 — 1258	1			
LINFOCÍTOS CD8+ (células/mm ³)	194 — 452	7	710 — 968	2	0,4930
	452 — 710	22	1485 — 1743	1	
	710 — 968	19			
	968 — 1227	17			
	1227 — 1485	6			
	1485 — 1743	9			
	1743 — 2001	7			
Carga Viral (log ₁₀)	1,000 — 2,467	10	1,000 — 2,467	2	0,1221
	2,467 — 3,031	12	4,160 — 4,724	1	
	3,031 — 3,595	15			
	3,595 — 4,160	13			
	4,160 — 4,724	12			
	4,724 — 5,28	8			
	5,288 — 5,852	5			

4 DISCUSSÃO

A maioria da população examinada (82,7%) do presente estudo foi de indivíduos na faixa etária entre 18 e 48 anos, aspecto semelhante ao descrito por Souza *et al.* (2004), uma vez que 75,6% dos indivíduos pesquisados enquadravam-se na mesma faixa etária. Convém enfatizar também que de acordo com as informações do Ministério da Saúde do Brasil, 80% dos portadores do HIV-1 situam-se entre os 25 e 44 anos (Boletim Epidemiológico, 2006).

O predomínio do gênero masculino (56,7%) entre os indivíduos examinados foi semelhante ao já encontrado em outros trabalhos com variações entre 53,7% a 69,9% (Figueiredo *et al.*, 2000, Mendes-Corrêa *et al.*, 2000, Ferraz *et al.*, 2002 e Reiche *et al.*, 2005). A razão dos casos de AIDS entre os gêneros vem mostrando sinais de estabilidade nos últimos anos. No Brasil em 1985, no início da epidemia, havia 26,5 casos da doença em homens para cada mulher. Em 2005, já foi possível mostrar uma mudança significativa dessa razão passando de 1,5 caso em homens para cada mulher. Esta razão vem se mostrando estável desde 2003 (Boletim Epidemiológico, 2006). No presente estudo a proporção homem/mulher ficou 1,3:1. Em comparação com taxas variadas como 1,8:1 em Ribeirão Preto/SP (Souza *et al.*, 2004), 1,2:1 em Londrina (Reiche *et al.*, 2005), 2,2:1 em São Paulo (Mendes-Corrêa *et al.*, 2000), 2:1 no Rio de Janeiro (Ferraz *et al.*, 2002) e 1,2:1 em Macapá (Porcy, 2006).

O perfil sócio-demográfico da população do estudo mostrou um grupo de indivíduos solteiros, com renda familiar até três salários mínimos, que não alcançou nível superior de escolaridade e que 30% não chegam a cursar o 1º grau completo. As taxas do Brasil são 40% dos que não chegam a cursar o 1º grau completo (Rede Interagencial de Informações para Saúde, 2004). Esse perfil

confirma os achados de pesquisas realizadas em Belém (Monteiro *et al.*, 2002) e em Londrina (Reich *et al.*, 2005), que descrevem uma população com baixas condições socioeconômicas, reduzido padrão de vida e de higiene e acesso mais restrito a serviços de saúde. Entretanto, trabalhos realizados em Ribeirão Preto/SP (Souza *et al.*, 2004) e em Cássia dos Coqueiros/SP (Passos *et al.*, 2002), a população descrita possui nível superior de ensino, onde a escolaridade tornou-se um fator preditor independente dos demais fatores de risco para a aquisição da infecção pelo vírus da hepatite B.

Os sujeitos que se apresentaram negativos para qualquer marcador sorológico das infecções pelos *Vírus da hepatite B* e *Vírus da hepatite C* foram 63,7%, um número maior do que os encontrados por Monteiro *et al.* (2004) na região de Belém (46,4%), ou de fora da região, como o trabalho de Souza *et al.* (2004) em São Paulo (49,9%) e Ferraz *et al.* (2002) no Rio de Janeiro (48,3%).

A prevalência dos marcadores da infecção pelo VHB foi de 30,3% (somando os dois grupos HIV-1/VHB + HIV-1/VHB/VHC a prevalência global foi de 32,3%) que foi semelhante ao encontrado em Londrina (38,6%, Reich *et al.*, 2005), porém maior do que o encontrado fora do Brasil (Paris, 8%, Salmon-Ceron *et al.*, 2005) e abaixo do descrito em Ribeirão Preto/SP (49,9%, Souza *et al.*, 2004), no Rio de Janeiro (51,5%, Ferraz *et al.*, 2002), em Belém (51%, Monteiro *et al.*, 2004), e em Macapá (46,5%, Porcy, 2006).

Na hepatite C, a prevalência encontrada foi de 1,7% (somando os dois grupos HIV-1/VHC + HIV-1/VHB/VHC a prevalência global foi de 3,7%), dado menor do que o descrito em Paris (8,9%, Salmon-Ceron *et al.*, 2005), na Alemanha (23%, Ockenga *et al.*, 1997), no Rio de Janeiro (8,9%, Ferraz *et al.*, 2002), em São Paulo (17,7%, Mendes-Corrêa, *et al.*, 2000), em Londrina (22,3%,

Reich *et al.*, 2005) e Belém (16%, Monteiro *et al.*, 2004). A prevalência para o VHC obtida a partir dos dados dos hemocentros, varia nos estados brasileiros de 0,4% (Minas Gerais) a 5,9% (Acre). No Pará a prevalência encontrada foi de 2,0% (Fonseca *et al.*, 1999).

Nos triplo infectados, a prevalência foi de 2%, número abaixo daquele encontrado em Belém (9,6%, Monteiro *et al.*, 2002) e em Ribeirão Preto/SP (20,4%, Souza *et al.*, 2004). Porém, esse resultado é semelhante ao encontrado no Rio de Janeiro (0,5%, Ferraz *et al.*, 2002), em São Paulo (2,5%, Grandi, 2001 e 1,8%, de Mendes-Corrêa *et al.*, 2000) e em Paris (4%, Salmon-Cerom *et al.*, 2005).

A análise dos marcadores sorológico deste estudo mostrou que 27% das hepatites foram de infecções passadas pelo VHB, resultado abaixo do encontrado em Ribeirão Preto/SP (63,5%, Souza *et al.*, 2002). A infecção crônica para VHB encontrada foi de 2,7%, revelando-se abaixo do descrito em Campinas/SP (5,3%, Pavan *et al.*, 2003), no Rio de Janeiro (5,5%, Ferraz *et al.*, 2002), em Belém (7,5%, Monteiro *et al.*, 2002) e em Ribeirão Preto/SP (8,5%, Souza *et al.*, 2004).

O anti-HBc isolado foi encontrado em 2% dos participantes, o que difere dos achados no Rio de Janeiro (20%, Ferraz *et al.*, 2002) e em Macapá (7,0%, Porcy, 2006). Estudos têm mostrado que a prevalência do anti-HBc isolado é maior em pacientes com HIV (Rodrigues-Mendez *et al.*, 2003, Hofer *et al.*, 1998, Jilg *et al.*, 1995).

A prevalência de marcadores para o VHB foi maior entre indivíduos do gênero masculino (21,3%), com predominância na faixa etária entre os 28-38 anos (12%) e com baixa escolaridade (25,2%). A grande maioria destes não fez

uso de drogas injetáveis ou não injetáveis, confirmando o que já havia sido encontrado por Alter *et al.* (1986), numa amostra oriunda do leste europeu e dos Estados Unidos, assim como por Miranda *et al.* (2000) e Monteiro *et al.* (1999), na cidade de Belém, além de Passos *et al.* (2002), na cidade de Ribeirão Preto/SP.

No presente estudo não houve diferença estatística entre usuários e não usuários de drogas endovenosas para a aquisição do VHB, resultado semelhante foi encontrado por Porcy (2006) em Macapá, contrariando o proposto na Grécia (91,7%, Dimitrakopoulos *et al.*, 2000), na Itália (62,9%, Sinicco *et al.*, 1997) e na Tailândia (63%, Taketa *et al.*, 2003) onde houve diferença estatística entre usuários de drogas endovenosas para a aquisição do VHB.

A aquisição do VHB entre os transfundidos não demonstrou significância estatística, diferindo dos achados de Dimitrakopoulos *et al.* (2000), no qual a frequência foi de 90,9%. Entretanto, a amostra deste autor contou com apenas 11 pacientes transfundidos de um total de 181 pacientes, o que representa uma frequência de 6,2% do total.

No presente estudo foi encontrado a prevalência de 2,3% do marcador anti-HBs isolado, o que é indicativo de cobertura vacinal (dos 7 anti-HBs positivos, 6 informaram ter sido vacinados contra VHB). Entretanto, não é possível determinar a taxa real de cobertura vacinal, pois não foi exigido o cartão de vacinação no ato da entrevista. Resultados com baixa cobertura vacinal também foram encontrados em trabalhos na Alemanha (7%, Ockenga *et al.*, 1997) e no Rio de Janeiro (10%, Ferraz *et al.*, 2002) e em Macapá (17,8%, Porcy, 2006). Todos os indivíduos que tenham marcadores sorológicos negativos para hepatite B devem ser imunizados. A imunização contra hepatite B deve ser realizada o mais precocemente possível em portadores do HIV (Abrão *et al.*, 2006).

A infecção pelo VHB é assintomática, em um percentual considerável de indivíduos, o que justifica a presença de marcadores em pessoas sem história prévia de doença hepática, que em nosso trabalho foi encontrado em 22% dos que disseram não ter tido hepatite, mas que apresentaram pelo menos um marcador sorológico para o VHB. Encontramos semelhanças em estudos de (Sherlock *et al.*, 1991, Pol *et al.*, 1998, Passos *et al.*, 2002).

Foi identificada uma maior frequência de co-infecção HIV-1/VHB entre o grupo dos heterossexuais, o que está de acordo com Ockenga *et al.* (1997), Kelleman *et al.* (2003), Rodriguez-Mendez *et al.* (2003), Konopmicki *et al.* (2005), Tovo *et al.* (2006). Porém, esse dado não está de acordo com os trabalhos de Sinicco *et al.* (1997), Dimitrakopoulos *et al.* (2000), Rodriguez *et al.* (2000), Ferraz *et al.* (2002), Monteiro *et al.* (2004), uma vez que a maior frequência foi encontrada entre os grupos de homossexuais e bissexuais.

Dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimam que no mundo existam cerca de 130 milhões as pessoas com infecção pelo VHC. A população portadora do HIV está estimada em 40 milhões de pessoas. Calcula-se que de 4-5 milhões sejam de co-infectados pelo VHC (Alter, 2006).

A prevalência real do VHC entre os infectados pelo HIV nem sempre é facilmente determinada, pois existem flutuações no status sorológico, e mesmo soro-reversão, que é definida como a passagem do status positivo para negativo do anticorpo anti-VHC. Nestes casos, a sorologia anti-VHC deve ser solicitada mais de uma vez ou deve-se lançar mão de técnicas mais sensíveis de amplificação de ácido nucléico como o PCR (Reação em Cadeia mediada pela Polimerase) para detecção do VHC-RNA, quando houver alteração de

transaminases e fatores de risco para o VHC (Sherman, 2002). A soro-reversão para o VHC é duas vezes e meia mais freqüente entre os co-infectados pelo HIV, quando comparados aos pacientes não infectados pelo HIV (Chamot *et al.*, 1990).

No presente trabalho, encontramos prevalência para o HIV/VHC de 1,7%, o que está muito abaixo de outros achados como trabalhos realizados na França (31,4%, Denis *et al.*, 1997 e 29%, Salmon-Ceron *et al.*, 2005), na Grécia (13,8%, Dimitrakopoulos *et al.*, 2000) e na Alemanha (23%, Ockenga *et al.*, 1997). No trabalho de J. Amim *et al.*, (2004), em estudo envolvendo portadores HIV e co-infectados com VHC que envolve múltiplos países (CAESAR), foram verificadas prevalências: na África do Sul (1,9%), na Dinamarca (5,1%), na Alemanha (6,9%), na Holanda (7,5%), na Bélgica (7,7%), na Austrália (8,1%), na Inglaterra (9,2%), Portugal (11,9%), no Canadá (18,2%), na França (21,7%), na Espanha (45,2%) e na Itália com 48,6% de prevalência para a co-infecção HIV/VHC.

No Brasil a prevalência da co-infecção HIV/VHC foi determinada em trabalhos realizados no Rio de Janeiro (8,9%, Ferraz *et al.*, 2002), em Belém (16%, Monteiro *et al.*, 2004), em São Paulo (17,7%, Mendes-Corrêa *et al.*, 2000 e 51% Guimarães *et al.*, 2001, numa casa de detenção, entre prisioneiros portadores do HIV), em Porto Alegre (38,2%, Tovo *et al.*, 2006) e em Campinas/SP (53%, Pavan *et al.*, 2003).

O uso de drogas endovenosas é um fator de risco freqüentemente implicado na transmissão do HIV e VHC, como pode ser observado em vários trabalhos (Ranger *et al.*, 1991, Ockenga *et al.*, 1997, Murphy *et al.*, 2000, Mendes-Corrêa *et al.*, 2000, Ferraz *et al.*, 2002, Monteiro *et al.*, 2004, Tovo *et al.*, 2006 e Salmon-Ceron *et al.*, 2005). Entretanto, no presente trabalho o uso de drogas

ilícitas endovenosa não demonstrou uma variável estatisticamente significativa para a aquisição da co-infecção HIV-1/VHC.

Neste trabalho não foi encontrada relação para a aquisição da co-infecção com o VHC para sexo, faixa etária ou escolaridade o que difere de outros trabalhos que encontraram relação a estas variáveis (Dimitrakopoulos *et al.*, 2000, Ferraz *et al.*, 2002, Amim *et al.*, 2004, Mendonça, 2006 e Tovo *et al.*, 2006).

Em países que já introduziram a pesquisa do anti-VHC entre os pré-doadores no início dos anos 1990, a hepatite C pós-tranfusional tornou-se um evento virtualmente raro. Contudo, mesmo nos locais onde a triagem dos doadores é universal, ainda assim é possível a transmissão de infecções virais nas doações que se fazem no período de janela imunológica, quando o anticorpo ainda não está detectável (Domingos *et al.*, 2001, Dubois *et al.*, 1997 e Tobler & Bush, 1997).

Entre portadores do HIV, estudos têm demonstrado uma associação entre infecção pelo VHC e hemotransfusão, como no trabalho de Dimitrakopoulos *et al.* (2000), em uma população atendida no período de 1986 a 1997 na Grécia, com prevalência de 45,5%. Em Belém, Monteiro *et al.* (2004), encontrou prevalência de 22,1%, em uma população atendida no período de 1999 a 2000. Ferraz *et al.* (2002), pesquisando no Rio de Janeiro, encontrou prevalência de 22,2% em uma população atendida no período de abril a novembro de 2001. Já Pavan *et al.* (2003), em uma população atendida no período de 1992 a 1995 em Campinas/SP, mostrou um risco 10,8 vezes maior entre os que se submetem à hemotransfusão de adquirirem infecção pelo VHC. No presente estudo não foi encontrada significância estatística entre hemotransfusão e a co-infecção HIV-1/VHC.

Em alguns trabalhos foi identificada uma maior freqüência de co-infecção HIV-1/VHC entre o grupo dos heterossexuais (Alter, 2006, Salmon-Ceron *et al.*, 2005, Mendonça, 2006, Mendes-Corrêa *et al.*, 2000 e Ranger *et al.*, 1991). Entretanto, em outros trabalhos a maior freqüência de anti-VHC foi entre os homossexuais (Amim *et al.*, 2004, Tovo *et al.*, 2006 e Sherman *et al.*, 1991). No presente trabalho não houve diferença estatística entre as 3 orientações sexuais pesquisadas (homossexuais, heterossexuais e bissexuais) na aquisição do VHC, confirmando o que já havia sido descrito na literatura por Ferraz *et al.*, 2002 e Dimitrakopoulos *et al.*, 2000.

A prevalência da tripla infecção (2%), entre os indivíduos examinados foi semelhante ao descrito na Alemanha (2%, Ockenga *et al.*, 1997), em São Paulo (1,8%, Mendes-Corrêa *et al.*, 2000), e em Porto Alegre (2,4%, Tovo *et al.*, 2006). Não foi encontrado semelhança em Ribeirão Preto/SP (9,6%, Monteiro *et al.*, 2002), , na França (4%, Salmon-Ceron *et al.*, 2005) e no Rio de Janeiro (0,5%, Ferraz *et al.*, 2002). Trabalhos como de Souza *et al.* (2004), realizado em Ribeirão Preto/SP, encontrou maior freqüência de tripla infecção (20,4%) devido a maior freqüência de UDE entre os pacientes pesquisados.

A transfusão sangüínea na co-infecção HIV-1/VHB/VHC (1,3%) se mostrou importante do ponto de vista estatístico entre os indivíduos examinados. Esse dado diferiram ao descrito em uma pesquisa realizada na cidade de São Paulo (Mendes-Corrêa *et al.*, 2000), em uma população atendida no período de janeiro a dezembro de 1996, com prevalência de 3,7%.

O uso de drogas ilícitas endovenosa entre portadores do HIV-1, não demonstrou neste trabalho uma variável de significância estatística para a aquisição da tripla infecção, o que está de acordo com Ockenga *et al.* (1997).

Porém, esses dados diferem de outros trabalhos como o de Mendes-Corrêa *et al.* (2000), Ferraz *et al.* (2002) e Tovo *et al.* (2006).

No trabalho realizado por Salmon-Ceron *et al.* (2005), dos óbitos notificados na França envolvendo HIV/AIDS, 44% das mortes tiveram como causa a triplo infecção, mostrando que o risco de morte por doença hepática é muito grande entre pessoas co-infectada com ambos os vírus.

Um aspecto interessante encontrado no presente estudo foi uma maior prevalência para a aquisição do VHB entre as pessoas portadoras do HIV-1 que fazem sexo com heterossexuais (22%). Porém, a pesquisa empreendida por Souza *et al.* (2004) discorda deste resultado, uma vez que a maior prevalência foi encontrada entre os que fazem sexo com homossexuais (53,3%). Segundo a pesquisadora, isso ocorre em função da presença do vírus no sêmen e das características que envolvem uma relação sexual anal.

Os dados do presente trabalho não demonstraram relação entre a prática sexual com indivíduos HIV-1 positivos de qualquer orientação sexual e a aquisição o VHC. Confirmando esta verificação, as pesquisas de Weistal *et al.* (1999) e Mendes-Corrêa *et al.* (2000), afirmam que a transmissão sexual do VHC ainda é muito controversa na literatura. Os resultados também não demonstraram qualquer relação entre prática sexual (de qualquer orientação sexual) e aquisição conjunta dos vírus VHB e VHC, resultado coerente com o estudo de Mendes-Corrêa *et al.* (2000).

A contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ em portadores do HIV-1 não mostraram diferença significativa. Esses dados são concordantes com trabalhos realizados por Durrocci *et al.* (1995), que não encontrou diferença estatística em pacientes portadores do HIV-1 coinfectedados por HIV-1/VHC e

Sinicco *et al.* (1997), que também não encontrou diferença estatística entre pacientes co-infectados pelo HIV-1/VHB. Outros autores demonstraram em seus estudos que durante a infecção tanto pelo VHB como pelo VHC em pacientes HIV-1, houve perda da resposta pelos linfócitos T CD4+ pelo declínio da população deste tipo celular (Lauer *et al.*, 2002, Kim *et al.*, 2004 e Ockenga *et al.*, 1997). Entretanto, num trabalho proposto por Salmon-Ceron *et al.* (2005) trabalhando com pacientes co-infectados com ambos os vírus, mostrou o aumento de linfócitos T CD4+ com elevação na contagem deste tipo celular. Com relação aos linfócitos T CD8+, o presente estudo encontrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes co-infectados pelo HIV-1/VHB. Estes dados estão de acordo com Wilson *et al.* (2001), que encontrou um aumento significativo deste tipo celular entre seus pacientes co-infectados pelo HIV-1/VHB. Wilson *et al.* (2001) descreve que a possível causa deste aumento na contagem dos linfócitos T CD8+ foi provocado por uma perda inicial da resposta vacinal contra o VHB e que tal evento estaria associado com a elevação deste tipo celular entre os pacientes.

Para a contagem da carga viral, nosso estudo encontrou diferenças estatísticas com elevação da carga viral do HIV-1 em pacientes co-infectados pelo VHB. Em trabalho proposto por Rockstroh (2006), foi relatado um declínio da carga viral do HIV-1 em função da co-infecção pelo VHC.

Um aspecto relevante para a comparação dos dados do presente estudo com os dados da literatura é a superestimação feita na maioria dos trabalhos que tratam de co-infecção do HIV e Hepatites. Os autores atribuem os valores das prevalências a partir de determinados grupos e não sobre os valores totais da amostra. Os valores totais, que levam em consideração paciente positivo

e negativo, aproximam os valores encontrados dos valores reais da população. Portanto, consideramos os dados dos trabalhos da literatura significantes para representar os aspectos da co-infecção e os nossos, relevantes para enquadrar à realidade da nossa região.

5 CONCLUSÕES

- 1) A maioria da população analisada, foi do gênero masculino, solteira e com escolaridade de até o 1º grau completo;
- 2) A maior frequência encontrada foi da co-infecção pelo VHB;
- 3) Ocorreu maior prevalência entre os triplo infectados do que os co-infectados HIV-1/VHC;
- 4) A população estudada, em sua maioria, não faz uso de drogas endovenosas como também de drogas não endovenosas;
- 5) Nenhuma das variáveis referente à atividade sexual demonstrou risco diferenciado de infecção pelo VHC;
- 6) Foi encontrada uma baixa cobertura vacinal contra o VHB e uma alta frequência de suscetíveis ao vírus na população estudada;
- 7) A variável transfusão sanguínea foi um fator de risco significativo para a triplo infecção, assim como fazer sexo com parceiro(a) heterossexual;
- 8) A carga viral e a contagem de linfócitos T CD8⁺ mostraram associação estatística em relação a infecção pelo VHB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRÃO, P., TENORE, S.B., CASTELO, A. Fº. Cuidados com pacientes portadores da co-infecção hepatite B crônica e HIV. **Tendências em HIV/AIDS, 1(1):** 17-23, 2006.
- ALMEIDA, J. D., RUBENSTEIN, D., STOTT, E. J. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. **Lancet, 2:** 1225-1227, 1971.
- ALTER, H. J.; CANRY-CANTILENA, C.; MELPOLDER, J.; TAN, B.; RADEN, M. V.; HERIONI, P.; LAU, D.; HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C en asynptomatic blood donors. **Hepatology, 26:** 295-335, 1997.
- ALTER, H. J., SEEF, L. B. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C infection: a perspective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease, 20:** 17-35, 2000.
- ALTER, M. J; AHTONE, J.; WEISFUSE. J., STARKO, K., VACALIS, T.D., MAYNARD, J.E. Hepatites B vírus transmission between heterossexuals. **Journal of the American Medical Association, 256:**1307-1310, 1986.
- ALTER, M. J., HADLER, S. C, MARGOLIS, H. S., ALEXANDRE, W. J., HU, P. Y., JUDSON, F. N., MARES, A., MILLER, J. R., MOYER, L. A. The changing epidemiology of hepatitis B in the Unites States. **Journal of American Medical Association, 263:** 1218-1222, 1990.
- ALTER, M.J. Epidemiology of viral and HIV co-infection. **Journal of Hepatology, 44:** S6-S9, 2006.
- AMIM, J., KAYE, M., SKIDMORE, S., PILLAY, D., COOPER, D.A. AND DORE, G.J. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. **British HIV Association HIV Medicine, 5:** 174-179, 2004.

- AYRES, M., AYRES, M.J., AYRES, D.L., SANTOS, A. S. Biostat 3.0: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. **Sociedade Civil Mamirauá-Brasília**, CNPq, 2003.
- BENSABATH, G., SOARES, M. C. A hepatite B e delta em Boca do Acre, Alto Purus. **Moderna Hepatologia**, **14**: 36-40, 1989.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - Aids e DST. Ano III - nº 1 - 01ª - 26ª de 2006 - Semanas Epidemiológicas. Ministério da Saúde-Brasil, 2006.
- CARDOSO, M. S. O. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C em doadores de sangue do Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **33**: 218, 2000.
- CDC (Center for Disease Control Prevention). Hepatitis B outbreak in a state correctional facility, 2000. **MMWR**, v. 50, p. 529, 2001.
- CDC-USA (Center for Disease Control Prevention). Disponível em:
<http://www..cdc.gov/ncidod/diseases/hepatits/slideset/>
- CHAMOT, E.M HIRSCHL, B., WINTSCH, J. Loss of antibodies against hepatitis C vírus in HIV-seropositive intravenous drug users. **AIDS**, **4**: 1275-1277, 1990.
- CHAVES, M. H. P., CARTAGENES, P. R. B., MOREIRA, M.R.C., VIEIRA, R. F. S., SILVA, E. L., SOARES, M. C. P., BENSABATH, G. Estudo Soro-Epidemiológico para o HBV e HCV em internos de uma comunidade terapêutica para dependentes de drogas no Estado do Amapá. In: XXXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Manaus. **Anais do XXXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 88, 1998.

- 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(2)**: 91-96,2003.
- CHOO, K. L., KOU, G., WEINER, A. J., OVERBY, L. R., HOUGHTON, N. Isolation of small cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. **Science**, **244**: 359-361, 1989.
- CHUNG, R.T., EVANS, S.R., YANG, Y., THEODORE, D., VALDEZ, H., CLARK, R., SHIKUMA, C., NEVIN, T., SHERMAN, K.E.; AIDS CLINICAL TRIALS GROUP 383 STUDY TEAM. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. **AIDS**, **16**: 1915-1923, 2002.
- COFFIN, J. M. Retroviruses. In: Virology. FIELDS, B., KNIPE, D. M., HOWLEY, P. M. (eds.) **Lippincott-Raven**, Philadelphia, p. 1767-1848, 1996.
- COLIN, J.F., CAZALS-HATEM, D., LORIOT, M.A., MARTINOT-PEIGNOUX, M.; PHAM, B.N.; AUPERIN, A.; DEGOTT, C.; BENHAMOU, J.P.; ERLINGER, S.; VALLA, D.; MARCELLIN, P. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. **Hepatology**, **29**: 1306-1310, 1999.
- CRESCENTE, J. A. B., FILHO, F. F. R., CHENG, I. Cirrose hepática no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **28**: 202, 1995.
- DANE, D. S., KAMERON, C. H, BRIGES, M. Virus - like particles in serum of patients with Australia – antigen associated hepatitis. **Lancet**, **1**: 695-698, 1970.

- DANIEL, R., KATZ, R. A., SKALKA, A. M. A role for DNA-PK in retroviral DNA integration. **Science**, **284**: 644-647, 1999.
- DE PAULA, V. S., ARRUDA, M. E., VITRAL, C. L., GASPAR, A. M. 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.
- DENIS, F., ADJIDE, C.C., ROGEZ, S., DELPEYROUX, C., ROGEZ, J.P., WEINBRECK, P. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. **Pathology Biology Paris** **45**: 701-708. 1997.
- DIMITRAKOPOULOS, A., TAKOU, A., MOLANGELI, S., GIALERAKI, A. AND 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.
- DOMINGO, E. BIEBRICHER, C.K., HOLLAND, J.J., EIGEN, M. Quasispecies and RNA virus evolution: principles and consequences. Austin, Texas: **Landes Bioscience**, 2001.
- DORRUCI, M., PEZZOTTI, P., PHILLIPS, A.N., LEPRI, A.N AND REZZA, G. FOR THE ITALIAN SEROCONVERSION STUDY. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. **Journal of Infectious Diseases**, **172**: 1503-1508, 1995.
- DOUEK, D.C., BRENCHLEY, J.M., BETTS, M.R., AMBROZAK, D.R., HILL, B. J., OKAMOTO, Y., CASAZZA, J.P., KURUPPU, J., KUNSTMAN, K., WOLINSKI, S., GROSSMAN, Z., DYBUL, M., OXENIUS, A., PRICE, D.A., CONNORS, M.,

- KOUP, R. A. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. **Nature**, **417**: 95-98, 2002.
- DUBOIS, F., DESENCLOS, J-C., MARIOTTE, N., GOUDEAU, A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. **Hepatology**, **25**: 1490-1496, 1997.
- FERRAZ, G.G.S., MENDES, J.A., GAZINEO, J.L.D., POSSONI, L.F.C., LESSA, M.P.M., PINTO, P.T.A., LIMA, R.P. Prevalência de infecção pelos vírus B e C da hepatite (HBV e HBC) em pacientes com Imunodeficiência Humana. **Revista Médica Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro**, **36(1)**: 1-7, 2002.
- FERREIRA, P. Hepatites. Agencia FIOCRUZ de notícias. Disponível em (http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/hepatite_p.htm). Acesso em 11/03/2006.
- FIGUEIREDO, J.F.C., REIS, V.M.F., MACHADO, A.A., OYAMA, S. R., MARTINEZ, R., FIGUEIREDO, L.T.M., FONSECA, B. A. L., COSTA, J.C., MOYA, M.J., CASTRO, G. Características clínicas e epidemiológicas de pacientes da região de ribeirão preto, com aids e infecções oportunistas, SP, Brasil. **Faculdade de Medicina Ribeirão Preto**, **33**: 141-146, 2000.
- FLORES, P.P. Diagnóstico da infecção pelo Vírus C da hepatite. Revista Residência Médica. Disponível em http://www.medstudents.com.br/residencia_medica/index.htm (acesso em 15/04/2006).
- FOCCACCIA, R. Hepatites virais: editor científico. São Paulo: **Editora Atheneu**, 1997.
- FOCACCIA, R., CONCEIÇÃO, O. J. G. , SETTE JR, H. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of São Paulo,

- Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. **Brazilian Journal of Infectious Diseases, São Paulo, 2:** 269-284, 1998.
- FONSECA, JCF., LOBATO, C., FARIAS, F.E. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. **Gastrenterologia Endoscopia Digestiva 18:** 3 - 9, 1999.
- FREED, E. O. HIV-1 gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. **Virology, 251:** 1-15, 1998.
- GARCIA-SAMANIEGO, J., RODRIGUEZ, M., BERENQUER, J.; RODRIGUEZ-ROSADO, R.; CARBO, J.; ASENSI, V.; SORIANO, V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. **American Journal of Gastroenterology, 96:** 179-183, 2001.
- GOLDSMITH, M. A., WARMERDAM, M. T., ATCHISON, R. E., MILLER, M. D., GEREENE, W. C. Dissociation of CD4 downregulation and viral infectivity enhancement functions of human immunodeficiency virus type-1 Nef. **Journal of Virology, 69:** 4112-4121, 1995.
- GONZALES, M.P., PESSOA, M.G., LORENÇO, R., SOUZA, F.V., ARAÚJO, M.E., LEITÃO, R., SETTE, H.JR. co-infecção HCV/HIV: impacto da imunossupressão na severidade da doença crônica hepática. **In XIV Congresso Brasileiro de Hepatologia, Vitória, S48, 2001.**
- GRANDI, J.L. **Coinfecção HIV, sífilis e hepatites B e C em travestis da cidade de São Paulo, 1992-2000.** Tese de doutoramento, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.
- GREUB, G., LEDERGERBER, B., BATTEGAY, M., GROB, P., PERRIN, L., FURRER, H., BURGISSER, P., ERB, P., BOGGIAN, K., PIFFARETTI, J.C.,

- HIRSCHEL, B., JANIN, P., FRANCIOLI, P., FLEPP, M., TELENTI, A. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. **Lancet**, **356**: 1800-1805, 2000.
- GUIMARÃES, T. GRANATO, C.F.H., VARELA, D., FERRAZ, M.L.G., CASTELO, A. AND KALLÁS, E.G. High prevalence of hepatitis C in a brazilian prison: Identification of risk factors for infection. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **5(3)**: 111-118, 2001.
- HADLER, S. C., FAY, O. H., PINHEIRO, F., MAYNARD, J. E. La hepatitis em las Américas: informe del grupe colaborador de la OPS. **Pan American Journal of Public Health**, **103**: 185-280, 1987. In: FOCCACIA, Roberto. **Hepatitis virais**. São Paulo: Editora Atheneu, 1997.
- HOFER, M., JOLLER-JEMELKA, H.I., GROB, P.J., LÜTHY, R., OPRAVIL, M. Frequent Chronic Hepatitis B Virus Infection in HIV-Infected Patients Positive for Antibody to Hepatitis B Core Antigen Only. **European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases**, **17**: 6-13, 1998.
- HAIDER, A. **HIV: History & Science**. Disponível em : <http://www.egothemag.com/archives/2006/10/hiv.htm>.
- HOOFNAGLE, J.H., DI BISCEGLIE, A.M. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. **Seminars of Liver Disease**, **11**: 73-83, 1991.
- IWEALA, O.I. HIV diagnostic tests: na overview. **Contraception**, **70**: 141-144, 2004.
- JAMES, A. **Medical and Scientific Illustrations**. Disponível em: <http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html>>. Acesso em: 23 abril 2005.

JETZT, A. E., YU, H., KLARMANN, G. J., RON, Y., PRESTON, B. D., DOUGHERTY, J. P. High Rate of Recombination throughout the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Genome. **Journal Virology**, **74**: 1234-1240, 2000.

JILG, W., SIEGER, R., ZACHOVAL, R., SCHATZL, H. individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carrier of hepatitis B and C virus. **Journal Hepatology**, **23(1)**: 14-20, 1995.

KAZUHISA, T., SATORU, I., NARUFUMI, S., KANNIKA, P., SUPATRA, P., KRIEGSAK, S. AND JAROON, 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(1)**: 6-12, 2003.

KELLEMAN, S., HANSON, D., MCNAGHTEN, A., FLEMING, P. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects. **Journal Infectious Diseases**, **188**: 571-577, 2003.

KIM, A.Y., LAUER, G.M., OUCHI, K., ADDO, M.M., LUCAS, M. SCHULZE, Z., WIESCH, J. the magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells depend on absolute CD4+ T cell count in HIV-1 coinfecting individuals. **Blood**, **105**:1170-1178, 2005.

KONOPNICKI, D., MOCROFT, A., DE WIT, S., ANTUNES, F., LEDERGERBER, B., KATLAMA, C., ZILMER, K., VELLA, S., KIRK, O., LUNDGREN, J.D.; EUROSIDA GROUP. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. **AIDS**, **19(6)**: 593-601, 2005.

KUIKEN, C. L., FOLEY, B., HAHN, B., KORBER, B., MARX, P. A., MCCUTCHAN, F., MELLORS, J. W., WOLINKSY, S. HIV Sequence Compendium, 2001. In: MACHADO, L. F. A. **Epidemiologia Molecular do Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1) nas Cidades de Belém (Pará) e de Macapá (Amapá), Brasil**. Tese (Doutorado em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários) - Belém, Universidade Federal do Pará, 2004.

LABCN. Disponível em: www.labcn.com/medicine/hbv/image/hbv-ab.gif: Acesso em 01/04/2006.

LABMED. Notas técnicas labmed - virologia das hepatites. (<http://www.labmed.pt/NotasTecnicas08.asp>). Acesso em 25/02/2005.

LAU, J.Y., DAVIS, G.L., KNIFFEN, J., QIAN, K.P., URDEA, M.S., CHAN, C.S., MIZOKAMI, M., NEUWALD, P.D., WILBER, J.C. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. **Lancet**, **12**: 1501-1504, 1993.

LAUER, G.M., NGUYEN, T.N., DAY, C.L., ROBBINS, G.K., FLYNN, T., MCGOWAN, K. Human immunodeficiency virus type 1 hepatitis C virus coinfection: intraindividual comparison of cellular immune responses against two persistent viruses. **Journal of Virology**, **76**: 2817-2826, 2002.

LEE, W.M. Medical progress-Hepatitis B virus infection. **New England Journal of Medicine**, **337**: 1733-1745, 1997.

LOHMANN, V. **Identification of Host Cell Factors Involved in Hepatitis C Virus Replication as Potential Targets for HCV and Flavivirus Therapy.**

Disponível em: www.sipage.ngfn.de/images410_476.htm. Acesso em 22/04/2006

- LUCIWI, P. A. Human immunodeficiency viruses and their replication. In "Virology", Fields, B.N. (Eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
- LURDMAN, A. Eine ikterusepidemie. Berl Klin Wochenschr, 22: 20-23, 1885.
- MACCALLUM, F.O. Homologous serum jaundice. **Lancet**, 2: 691-692, 1947.
- MENDES-CORRÊA, M.C.J., BARONE, A.A., CAVALHEIRO, N.P., TENGAN, F.M., GUASTIN, I.C. Prevalência das hepatites B e C em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, São Paulo, Brasil. **Revista Instituto Medicina**, 42(2): 81-85, 2000.
- MENDONÇA, J.S. Hepatites virais têm papel de destaque entre agravos dos pacientes HIV+. Boletim de atualização da sociedade Brasileira de Infectologia. **InfectologiaHoje**, 4 (1): 1-8, 2006.
- MIRANDA, E. C. B. M., MÓIA, L. J. P., AMARAL, I. S. A., BARBOSA, M. S. CONDE, S. R. P., SANTOS, A. L. R., MENDES, L. S., SOARES, M. C. P., ARAÚJO, M. Estudo Comparativo dos Aspectos Epidemiológico das Infecções pelos Vírus das Hepatites B e C na Amazônia Oriental. **Gastroenterologia Endoscópica Digestiva**, 20: S69, 2001.
- MIRANDA, E.C.B.M., MOIA, L.J.P., AMARAL, I.S.A., BARBOSA, M.S.B., CONDE, S.R.S.S., ARAÚJO, M.T.F., CRUZ, E.R.M., DEMACHKI, S., BENSABATH, G., SOARES, M.C.P. Infecções pelos vírus das hepatites B e C e o carcinoma hepatocelular na Amazônia oriental. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 37 (11): 47-51, 2004
- MIRANDA, L.V.G. **Estudo Epidemiológico sobre Hepatites B e C em Indivíduos Submetidos a Exames de Sangue nas Unidades Básicas Distritais de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Dissertação de**

- Mestrado em Medicina** - Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 142p, 1997.
- MIRANDA, L.V.G., PASSOS, A.D.C., FIGUEIREDO, J.F.C., GASPAR, A.M., YOSHIDA, C.E. Serological markers of hepatitis b in people submitted to blood testing in health care clinics. **Revista de Saúde Pública**, **34**: 286-291, 2000.
- MÓIA, L. J. M. P., SOARES, M. C. P., BENSABATH, G. Estudo Clínico-Epidemiológico de 25 casos de Doença Hepática Crônica anti-HD positivos na Amazônia Oriental Brasileira. In: XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia, Recife. **Anais do XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia**, **18**: S71, 2003.
- MONTEIRO, M.R.C.C. **Marcadores de infecção pelo vírus da hepatite B em uma população com risco de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana**. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1999.
- MONTEIRO, M.R.C.C. **Estudos soroepidemiológico dos vírus da hepatite B e C em portadores do vírus da imunodeficiência humana/SIDA na cidade de Belém, Pará- Brasil**. Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.
- MONTEIRO, M.R.C.C., NASCIMENTO, M.M.P., PASSOS, A.D.C., FIGUEIREDO, J.F.C. Estudo soroepidemiológico da infecção pelo vírus 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(II)**: 27-32, 2004.
- MURPHY, E.L., BRYZMAN, S.M., GLYNN, S.A., AMETI, D.I., THOMSON, R.A., WILLIAMS, A.E., NASS, C.C., OWNBY, H.E., SCHREIBER, G.B., KONG, F.,

- NEAL, K.R., NEMO, G.J. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI retrovirus epidemiology donor study (REDS). **Hepatology**, **31**: 756-762, 2000
- MURRAY, P.R., ROSENTHAL, K.S., KOBAYASHI, G.S., PFALLER, M.A. Retrovirus. In: **Microbiologia Médica**. 4^a ed. Rio de Janeiro – RJ. Editora Guanabara Koogan , 422-433, 2004.
- OCKENGA, J. TILLMANN, H. L., TRAUTWEIN, C., STOLL, M., MANNS, M. P., SCHMIDT, R. E. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. **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 injectin drug users from Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **32**: 1107-1114, 1999.
- PASSOS, A.D.C. **Hepatite B entre profissionais do sexo de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil**. Tese de livre docência. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP, 2002
- PAVAN, M.H.P., AOKI, F.H., MONTEIRO, D.T., GONÇALES, N.S.L., ESCANHOELA, C.A.F., GONÇALES, JÚNIOR F.L. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **7**: 253-261, 2003.
- POL, S., FONTAINE, H.M CARNOT, F., ZYLBERBEG, H., BERTHELOT, P., BRECHOT, C., NALPAS, B. Predictive fatocrs for development of cirrosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between

immunocompetent and immunocompromised patients. **Journal of hepatology**, **29**: 12-19, 1998.

PORCY, M.S. **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 (Mestrado no programa de pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) - Belém, Universidade Federal do Pará, 2006. 96p.

PROGRAMA NACIONAL DAS HEPATITES VIRAIS (PNHV). Hepatites virais. O Brasil está atento 2002. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/final/tratamento/hepatite_010.pdf>. Acesso em: 03 março 2005.

QURISHI, N., KREUZBERG, B., LUCHTERS, G., SPENGLER, U. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C co-infection. **Lancet**, **362**: 1708-1713, 2004.

RAHBAR , A. R., ROOHOLAMINI, S., KHOSHNOOD, K. Prevalence of HIV infection and other blood-borne infections in incarcerated and non-incarcerated injection drug users (IDU) in Mashhad, Iran. **International Journal of Drug Policy**, **15**: 151-155, 2004.

RANGER, S., AUSSEL,L., WEIBRECK, P., LOUSTAUD, V., ROGUES, A.M., MOUNIER, M., DELPEYROUX, C., DENIS, F. Seroprevalence of hepatitis C in human immunodeficiency virus infected patients. **Pathology Biology Paris**, **39(2)**: 126-130, 1991.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA SAÚDE (RIIS). Ministério da Saúde. **Indicadores socioeconômicos: Níveis de escolaridade da**

população de 15 anos e mais, 2004. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2005/b02.def>

REICHE, E. M. V., BONAMETTI, A.M., WATANABE, M.A.E., MORIMOTO, H. K. A., MORIMOTO, A. WIECHMANN, S.L. BREGANÓ, J.W. MATSUO, T., REICHE, F.V. Socio-demographic and epidemiological characteristics associated with human immunodeficiency virus type I (HIV-1) infection in HIV-1-exposed but uninfected individuals, and in HIV-1-infected patients from a southern Brazilian population. **Revista Instituto de Medicina tropical, S. Paulo, 47(5):** 239-246, 2005.

ROCKSTROH, J.K. Influence of viral hepatitis on HIV infection. **Journal of hepatology, 44:** 525-527, 2006.

RODRÌGUEZ, L., COLLADO-MESA, F., ARAGÛN, U., DÌAZ, B., RIVERO, J. Hepatitis B Virus Exposure in Human Immunodeficiency Virus Seropositive Cuban Patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 95 (2):** 243-245, 2000.

RODRIGUEZ-MENDEZ, M.L., GONZALEZ-QUINTELA, A., AGUILERA, A., CARBALLO, E., BARRIO, E. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. **Hepatology, 50(54):** 2093-2097, 2003.

SALMON-CERON, D., LEWDEN, C., MORLAT, P., BÉVILACQUA, S., SANTATONIO, T., MAZZOLA, M., LACOVAZZI, T. MIGLIETTA, A., GUASTADISEGNI, A., PASTORE, G. Long-term follow-up of patients with anti-hBe/HBV-DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. **Journal of Hepatology, 32:** 300-306, 2002.

- SANTANTONIO, T., MAZZOLA, M., IACOVAZZI, T., MIGLIETA, A., GUASTADISEGNI, A., PASTORE, G. long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV-DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudina. **Journal of Hepatology**, **32**: 300-306, 2000.
- SANTOS, N.S.O., ROMANOS, M. T. V., WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 242, 2002.
- SCHIFF, E., CIANCIARA, J., KARAYALCIN, S., KOWDLEY, K., WOESSNER, M., MCMULLEN, S., PEARCE, M. AND BROWN, N. Durable HBeAg and HBsAg seroconversions after lamivudine for chronic hepatitis B (CHB) **Journal of Hepatology**, **32(2)**: 99, 2000.
- SEGURADO, A.C., BRAGA, P., ETZEL, A., CARDOSO, M.R. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalencia and associated factors. **AIDS patient care STDs**, **18(3)**: 135-143, 2004.
- SHERLOCK, S. Doença do fígado e do sistema biliar (Diseases of the liver and biliary system). In **Accioly D.M., Vasconcelos M.M., Grinbaun N.S. Hepatite Viral**, 8ª edição, Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, cap 16, 215-248, 1991.
- SHERMAN, K.E., FREEMAN, S., HARRISON, S., ANDRON, L. Prevalence of antibody to hepatitis c virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. **Journal Infectious Diseases**, **163**: 414-415, 1991.
- SHERMAN, K.E., ROUSTER, S.D., CHUNG, R.T., RAJICIC, N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. **Clinical Infectology Disease**, **34**: 831–837, 2002

- SILVA, L. C., MADRUGA, C. L. A. Aspectos peculiares e história natural da hepatite B. In: SILVA, L. C. **Hepatites Aguda e Crônicas**. (2ª edição). São Paulo, Brasil, 1995.
- SIMMONDS, P., ALBERTI, A., ALTER, H. J. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genomes. *Hepatology* 19: 1321-1324, 1994.
In: **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical: Hepatologia Tropical**, **37**: 1-8, 2004.
- SINICCO, A., RAITERI, R., SCIANDRA, M., BERTONE, C., LINGUA, A., SALASSA, B., GIOANNINI, P. Coinfecção and superinfecção of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: No evidence of faster progression to AIDS. **Scandinavian Journal Infectology Disease**, **29**: 111-115, 1997.
- SOARES, M. C., MENEZES, R. C., MARTINS, S. J., BENSABATH, G. Epidemiology of hepatitis B, C and D viruses among indigenous Parakana tribe in the Eastern Brazilian Amazon Region. **Boletim Oficina Sanitária Panamericana**, **177**: 124-135, 1994.
- 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(5)**: 391-395, 2004.
- STRAUSS, E. Hepatitis C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [online]. Jan/feb. 2001, vol. 34 n. 1. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s00378682200100010011&nm=isso. Acesso em: 23 abril 2005.

- SULKOWSKI, M.S., THOMAS, D.L., CHAISSON, R.E., MOORE, R.D.
Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. **JAMA** , **283**: 74-80, 2000.
- SZWARCWALD, C.L.; BASTOS, F.I. & CASTILHO, E.A. - The dynamics of the AIDS epidemic in Brazil: a space-time analysis in the period. **Brazilian Journal Infection**, **2**: 175-186, 1998.
- TAKETA, K., IKEDA, S., SUGANUMA, N., PHORNPHTUKUL, K., PEERAKOME, S., STIVACHARANUM, 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.I. 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). **Lancet**, **360**: 1921-1926, 2002.
- THIO, C.L. Chronic hepatitis B or C in HIV-infected person: pathogenesis and management. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, **19**: S138-S144, 2004.
- THOMAS, D.L., VILLANO, S.A., RIETER, K.A., HERSHOW, R., MOFFENSON, L.M., LANDESMAN, S.H., HOLLINGER, F.B., DAVENNY, K., RILEY, L., DIAZ, C., TANG, H.B., QUINN, T.C. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. **The Journal of Infectious Diseases**, **177**: 1480-1488, 1998.

TOVO, C.V., SANTOS, D.E., MATTOS, A.Z., ALMEIDA, P.R.L., MATTOS, A.A. E., SANTOS, B.R. Prevalência ambulatorial em hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **Arquivos de Gastroenterologia**, **43**: 73-76, 2006.

TURNER, B. G., SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, **285**: 1-32, 1999.

UNAIDS **Global summary of the HIV/AIDS epidemic**. Dezembro, 2003.

Disponível em: <<http://www.unaids.org>>. Acesso em 02 março 2005.

VELASCO, M., MORAN, A., TELLEZ, MJ. Resolution of chronic hepatitis B after ritonavir treatment in na HIV-infected patient. **New England Journal of Medicine**, **340**: 1765-1766, 1999.

WEISTAL, R. Sexual transmission of hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, **31(1)**: 92-95, 1999.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - Disponível em: http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_c/en/index.html/ : Acesso em 22/09/2006

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) - FOLHA n. 204, revisada em outubro/2000. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>>.

Acesso em: 05 março 2005.

WILSON, C.N., ELLENBERG, J.H., SAWYER, M.K., BELZER, M., CROWLEY-NOWICK, P.A., PUGA, A., FUTTERMAN, D.C., PERALTA, L. AND THE ADOLESCENT MEDICINE HIV/AIDS RESEARCH NETWORK. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. **Journal of Adolescent Health**, **295**: 123-129, 2001

WYATT, R., SODROKI, J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens and immunogens. **Science**, **280**: 1884-1888, 1998.

ZHOU, J., AIKEN, C. Nef enhances human immunodeficiency virus type 1 infectivity resulting from intervirion fusion: evidence supporting a role for Nef at the virion envelope. **Journal of Virology** , **71**: 5851-5859, 2001.