

BIBLIOTECA - EMESCAM

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM**

**LÍVIA NERY MARTINS DE SOUZA MENDES
MAITÊ XAVIER FRECHIANI DE CASTRO**

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NA
POPULAÇÃO HIV/AIDS COMPARADA À MONOINFECTADA PELO
VHB ACOMPANHADAS EM AMBULATÓRIOS ESPECIALIZADOS DE
VITÓRIA – ES**

**VITÓRIA
2011**

LÍVIA NERY MARTINS DE SOUZA MENDES
MAITÉ XAVIER FRECHIANI DE CASTRO

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NA
POPULAÇÃO HIV/AIDS COMPARADA À MONOINFECTADA PELO
VHB ACOMPANHADAS EM AMBULATÓRIOS ESPECIALIZADOS DE
VITÓRIA – ES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de
Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de médico.
Orientador(a): Cláudia Biasutti

VITÓRIA
2011

LÍVIA NERY MARTINS DE SOUZA MENDES
MAITÊ XAVIER FRECHIANI DE CASTRO

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NA
POPULAÇÃO HIV/AIDS COMPARADA À MONOINFECTADA PELO
VHB ACOMPANHADAS EM AMBULATÓRIOS ESPECIALIZADOS DE
VITÓRIA – ES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

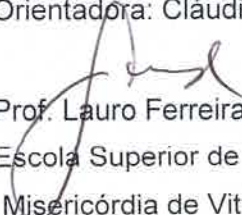
Aprovado em 05 de Dezembro de 2011.

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof. Cláudia Biasutti

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Orientadora: Cláudia Biasutti


Prof. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM


Prof. Luciana Lofêgo Gonçalves

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

DEDICATÓRIA

Aos nossos pais, irmãs e irmãos, namorados e amigos.
Às professoras Diana Frauches e Graça Mattede que nos incentivaram a pesquisar.

AGRADECIMENTOS

À Deus por nossa existência.

À nossa querida orientadora, professora Claudia Biasutti, que, desde a Semiologia Médica I, esteve presente em nossas vidas como um modelo de dedicação à medicina, profissional humana, atenciosa e excelente infectologista.

À Amábilis e Aninha pelo conhecimento e organização dos prontuários que foram fontes da nossa pesquisa.

"Grandes coisas fez o Senhor por nós, por isso estamos alegres."

Salmo 126,3

"Ama-se mais o que se conquista com esforço."

Benjamin Disraeli

"Reunir-se é um começo, permanecer juntos é um progresso, e trabalhar juntos é um sucesso."

Henry Ford

RESUMO

Atualmente, estima-se que 2 bilhões de pessoas já foram infectadas pelo vírus da hepatite B (VHB) e que cerca de 350 milhões sejam portadoras crônicas. A infecção pelo VHB e as complicações a ela associadas são as principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. A prevalência da infecção pelo VHB é elevada nos pacientes HIV positivos, assim como a frequência do estado de portador crônico HBsAg positivo. A hepatite crônica presente na coinfeção de VHB com HIV possui um curso desfavorável quando comparado com os indivíduos mono infectados pelo VHB e o risco de mortalidade associada à doença hepática está significativamente aumentada. No Brasil, não há dados suficientes sobre a coinfeção VHB/HIV. Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo, a partir de prontuários de pacientes em acompanhamento nos ambulatórios especializados do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e do CRDST/AIDS da PMV no período de outubro de 2010 a outubro de 2011. Foram selecionados indivíduos maiores de 18 anos HBsAg e HIV positivos e os com HBsAg positivo mas HIV negativos. Foram coletados dados epidemiológicos como idade, sexo, raça, relação conjugal, procedência, anos de diagnóstico e fatores de risco para aquisição de ambos os vírus, além da presença dos marcadores HBeAg e anti-HBe e a quantificação do DNA do VHB. Como parâmetros de atividade necroinflamatória hepática, foram utilizados os exames ALT, AST e USG abdominal. Pode-se concluir que os grupos de mono infectados VHB e dos coinfectados VHB/HIV apresentam provavelmente diferenças nos mecanismos de transmissão, sendo vertical e horizontal respectivamente. No tocante à replicação do VHB, a maioria dos pacientes HbeAg positivos estava no grupo dos coinfectados, enquanto aqueles HBeAg negativos nos mono infectados. Na avaliação da lesão hepática, ALT e AST estiveram mais alteradas nos pacientes coinfectados do que nos mono infectados. Não houve diferença entre os grupos comparados em relação à USG, sendo a maioria dos exames normais. Tais observações, à semelhança com os dados da literatura, mostram que a coinfeção VHB/HIV, devido à deficiência imunológica, mantém um estado maior de replicação do VHB.

Palavras-chave: Hepatite B; HIV; VHB; coinfeção.

LISTA DE SIGLAS

- 3TC – Lamivudina
ABC – Abacavir
AFP – Alfafetoproteína
ALT – Alanina aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
ARV – Antirretroviral / Antirretrovirais
AZT - Zidovudina
BD – Bilirrubina direta
BT – Bilirrubina total
CHC – Carcinoma hepatocelular
CRDST/AIDS - Centro de Referência em Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS
ddl – Didanosina
DNA – Ácido desoxirribonucléico
DST – Doenças sexualmente transmissíveis
EFZ – Efavirenz
EIA – Enzima-Imuno-Ensaio
ELISA – Ensaio imunoenzimático
FA – Fosfatase alcalina
FDA – *Food and Drug Administration* (Agência Norte-Americana que regula a liberação dos medicamentos e alimentos)
GGT – Gama-glutamilttransferase
HAART – Terapia antirretroviral de alta potência
HBV-DNA – Quantificação do DNA do vírus da hepatite B
HIV – Vírus da imunodeficiência adquirida humana
HSCMV - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
IFI – Imunofluorescência indireta
IFN- α – Interferon alfa
IP – Inibidores de protease
ITRN – Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e nucleotídeo
ITRNN – Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos
LPV – Lopinavir

MEIA – Ensaio imunoenzimático de micropartículas

NVP – Nevirapina

PMV – Prefeitura Municipal de Vitória

RNA – Ácido ribonucléico

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida humana

TAP – Tempo de atividade de protrombina

TARV – Terapia antirretroviral

TDF – Tenofovir

UDI – Usuário de drogas injetáveis

USG – Ultrassonografia

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Drogas antirretrovirais atualmente disponíveis.....	35
Tabela 1 - Frequência relativa das faixas etárias em mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	44
Tabela 2 - Frequência relativa da relação conjugal entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	44
Tabela 3 - Frequência relativa da raça entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	45
Tabela 4 - Frequência relativa de resultados de USG abdominal entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	47
Tabela 5 – Correlação das variáveis categorizadas através do teste de proporção entre os grupos dos mono infectados e dos co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	48
Tabela 6 – Resultados do teste de Mann-Whitney na comparação das variáveis HBV-DNA, AST e ALT de forma contínua entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	48
Tabela 7 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA, AST, ALT e USG entre co infectados replicantes e não replicantes atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	49
Tabela 8 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e AST entre co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	49

Tabela 9 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e ALT entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	49
Tabela 10 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e USG abdominal entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	49
Tabela 11 – Resultados da análise categorizada de AST e ALT entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados. Vitória - out2010-out2011.....	50
Tabela 12 - Resultados da análise categorizada de AST e USG abdominal entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	50
Tabela 13 – Resultados da análise categorizada de ALT e USG abdominal entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	50
Tabela 14 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA, AST, ALT e USG abdominal entre monoinfectados replicantes e não replicantes atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	51
Tabela 15 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e AST entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória - out2010-out2011.....	51
Tabela 16 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e ALT entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória - out2010-out2011.....	52

Tabela 17 – da análise categorizada de HBV-DNA e USG abdominal entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	52
Tabela 18 – Resultados da análise categorizada entre AST e ALT entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	52
Tabela 19 – Resultados da análise categorizada de AST e USG abdominal entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	53
Tabela 20 – Resultados da análise categorizada de ALT e USG abdominal entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	53
Tabela 21 – Resultados do coeficiente de correlação de Spearman na comparação das variáveis HBV-DNA, AST e ALT de forma contínua entre monoinfectados e coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011.....	53

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS DA HEPATITE B	13
1.2 TRANSMISSÃO DO VHB	15
1.3 HISTÓRIA NATURAL DA INFEÇÃO PELO VHB	17
1.3.1 Marcadores da Hepatite B	21
1.4 EPIDEMIOLOGIA DO HIV	23
1.5 COINFECÇÃO VHB E HIV	24
1.5.1 Influência do HIV sobre a História Natural da Infecção pelo VHB	26
1.5.2 Influência do VHB sobre a História Natural da Infecção pelo HIV	29
1.6 TRATAMENTO	30
1.6.1 Tratamento da hepatite B	30
1.6.2 Tratamento do HIV/AIDS	32
1.6.3 Tratamento dos coinfectados pelos VHB/HIV	35
2 OBJETIVOS	38
2.1 OBJETIVO GERAL	38
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3 JUSTIFICATIVA	39
4 MÉTODOS	40
5 RESULTADOS	44
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICES	63
APÊNDICE A: Ficha Padrão Específica	
APÊNDICE B: Aprovação da Comissão Científica e de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES	

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS DA HEPATITE B

Atualmente, estima-se que 2 bilhões de pessoas já foram infectadas pelo vírus da hepatite B (VHB) em alguma época da vida e que cerca de 350 milhões de pessoas sejam portadoras crônicas de hepatite B (FOCACCIA, 2007) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006). A infecção pelo VHB e as complicações a ela associadas são umas das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo (PEREIRA, R., 2006), cuja evolução pode levar a cirrose hepática ou ao carcinoma hepatocelular (CHC) (SOUZA et al, 2004).

Calcula-se que, no mundo e a cada ano, mais de um milhão de pessoas infectadas pelo VHB morrerão e em torno de 25% dos pacientes portadores crônicos do VHB irão a óbito por doença hepática (MACHADO et al, 2006) (PEREIRA, S., 2009).

A prevalência da infecção pelo VHB no mundo é heterogênea. Certos países apresentam altas taxas de portadores e, mesmo em países de menor prevalência, existem algumas subpopulações com presença elevada dessa virose (PEREIRA, R. et al, 2006). Quarenta e três por cento da população mundial residem em áreas consideradas de prevalência moderada (PORCY, 2006). É nesse contexto que o Brasil se localiza tendo, porém, alta ou baixa prevalência em distintas áreas geográficas (PEREIRA, R. et al, 2006).

As áreas são consideradas de alta, intermediária e baixa endemicidade para o VHB de acordo com a prevalência de marcadores da infecção na população e com as vias de transmissão primárias encontradas. Baseado nisso, é considerada de alta prevalência a região que apresentar mais que 8% da população com sorologia positiva, intermediária se 2 a 8% e baixa quando menor que 2% (FOCACCIA, 2007) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006) (FERREIRA, 2000).

No mundo, são consideradas áreas de alta endemicidade a África, a Ásia, a Índia, a região do Pacífico, a região Amazônica, regiões do Oriente Médio e o Caribe. As áreas de endemicidade intermediária são partes do leste e do sul da Europa, a Ásia ocidental, a América Central e do Sul. A América do Norte, a Europa ocidental, a Austrália e partes da América do Sul são consideradas áreas de baixa endemicidade (FOCACCIA, 2007).

Na América Latina, a República Dominicana e o Brasil apresentam as mais altas prevalências. Os índices contrastantes dentro do continente se devem a diferenças geográficas, climáticas, socioeconômicas, grau de urbanização e origem étnica (PORCY, 2006).

Na maioria das capitais brasileiras, a prevalência do VHB é inferior a 1%, a exemplo de São Paulo, com 0,3% de sua população positiva. Algumas regiões de Santa Catarina e do Espírito Santo apresentam taxas de prevalência superiores aos demais estados, porém, é a Amazônia Ocidental a região de maior destaque a nível nacional, por sua alta endemicidade (PORCY, 2006) (ARAUJO, 2008).

Entre as características epidemiológicas da hepatite B, a idade de contágio é, isoladamente, a que se relaciona diretamente com a endemicidade. As principais vias de transmissão e os grupos de risco também se correlacionam com o padrão de distribuição do VHB (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008). Nas áreas de alta endemicidade, grande parcela da população se infecta pelo VHB pela transmissão vertical e durante a infância (FOCACCIA, 2007). O contágio pela via vertical se dá pela contaminação do recém-nascido durante o trabalho de parto, sendo que a transmissão intra-uterina também pode ocorrer, porém sua prevalência é de 2% (ARAUJO, 2008) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Em áreas de prevalência intermediária, acontecem infecções durante a infância e a idade adulta (FOCACCIA, 2007). A infecção durante a infância é facilitada pelo contato familiar, pela amamentação, em casos de lesões traumáticas no mamilo materno, e pelo fato de que o VHB poder permanecer infectante por até sete dias no ambiente externo, favorecendo a transmissão indireta através de superfícies e

objetos inanimados contaminados (ARAUJO, 2008) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Nas áreas de baixa endemicidade, a transmissão perinatal é infreqüente. A maioria das infecções acontece em adultos, por intermédio da transmissão horizontal, por via sexual, por uso de drogas injetáveis ou exposição ocupacional a sangue e a material contaminado (FOCACCIA, 2007) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

1.2 TRANSMISSÃO DO VHB

O VHB é transmitido através do contato com mucosas ou exposição percutânea a fluidos corpóreos ou sangue contaminados (FOCACCIA, 2007). O vírus é encontrado em maior quantidade no sangue e em exsudatos serosos (FOCACCIA, 2007) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006) e em menor quantidade na saliva, sêmen e fluido vaginal (FOCACCIA, 2007). A presença do vírus na urina humana permanece controversa, entretanto, no leite materno é conhecida, apesar da transmissão através do mesmo ainda não ter sido confirmada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

A transmissão do VHB, portanto, ocorre pelas vias vertical, parenteral e sexual, sendo esta última a de maior destaque e com predomínio no ocidente (MACHADO et al., 2006).

O VHB é aproximadamente 100 vezes mais infeccioso que o vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV) e cerca de 10 vezes mais que o vírus da hepatite C (VHC) (ARAUJO, 2008) (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

Há elevada prevalência da infecção pelo VHB entre indivíduos sexualmente promíscuos, independente da prática sexual, homo ou heterossexuais, e entre usuários de drogas injetáveis (UDI), 6% e 7% dos casos, respectivamente. Outros grupos de risco incluem os profissionais de saúde, como dentistas, enfermeiros, médicos, funcionários de banco de sangue ou de laboratórios e internos de

instituições de deficientes mentais, que representam, juntos, 10 a 20% das pessoas infectadas por esse vírus (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

De forma geral, os principais grupos de risco relacionados à infecção pelo VHB são:

- Heterossexuais e homossexuais com vida sexual promíscua;
- Contato sexual com parceiros portadores do VHB;
- Pacientes infectados pelo HIV;
- Pacientes renais em diálise;
- Portadores de leucemia e hemofilia devido a múltiplas transfusões;
- Profissionais de saúde que manipulam sangue e seus derivados como dentistas, médicos, técnicos de laboratório e de enfermagem;
- Convívio íntimo com portadores crônicos do VHB em ambiente familiar;
- Indivíduos com exposição percutânea como tatuagem, *piercing* e acupuntura;
- Usuários de drogas ilícitas injetáveis;
- Prisioneiros;
- Turistas, funcionários públicos civis e militares que viajam para as áreas endêmicas;
- Policiais, bombeiros e paramédicos residentes em áreas endêmicas;
- Receptores de órgãos transplantados (ARAUJO, 2008).

Entre 1980 e 1985, em torno de 20% dos casos de hepatite B ocorriam em homossexuais masculinos, que foram, por muito tempo, um dos grupos de maior risco para a infecção. Porém, ao final da década de 80, com o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida humana (SIDA) e as modificações adotadas para reduzir sua transmissão, houve uma mudança no perfil de transmissão do VHB. A redução da incidência foi igualmente observada em profissionais de saúde como consequência à vacinação contra hepatite B e as medidas de biossegurança instituídas a partir de então. Houve, também, uma redução significativa e progressiva na incidência de hepatite B na faixa etária de 10 a 19 anos. Em oposição, observou-se um aumento da incidência entre UDI e heterossexuais com múltiplos parceiros (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

A média de idade dos portadores crônicos do VHB no período de 1982 a 1988 era de 27 anos e aumentou para 32 anos entre 1994 e 1998. A responsabilidade pelo fato foi, provavelmente, da estratégia de vacinação ampla de adolescentes e adultos jovens contra a hepatite B a partir de 1991 (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

1.3 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VHB

O VHB possui em sua composição genética o DNA (ácido desoxirribonucléico), pertence à família *Hepadnaviridae*, que infecta preferencialmente os hepatócitos. Apresenta diferentes genótipos de acordo com variações em regiões do genoma viral. Os genótipos identificados até o momento são classificados como A, B, C, D, E, F e G (STUYVER et al., 2000). Na América Latina, a distribuição dos genótipos do VHB é bastante diversificada. Na região amazônica, o genótipo F é o mais prevalente. Os genótipos A, B e D já foram descritos na Argentina e em algumas regiões do Brasil. Os estudos mais recentes detectaram os genótipos A e D em populações da região nordeste e sudeste do Brasil, possivelmente demonstrando a influência das respectivas descendências africana e européia, em particular italiana (PARANA e ALMEIDA, 2005).

O VHB é um vírus não citopático e a agressão hepatocelular causada por sua infecção decorre da resposta imunológica do hospedeiro (MACHADO et al., 2006). Há um largo espectro de dano hepático que varia de clareamento viral assintomático à hepatite aguda fulminante (PORCY, 2006).

O período de incubação do VHB é de 45 a 180 dias, em média 75 dias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006). Entre as possíveis evoluções da infecção pelo VHB estão a hepatite B aguda sintomática ou assintomática, a hepatite B crônica, a cirrose ou o CHC (PEREIRA, S., 2009).

Entre os fatores envolvidos na patogenia do VHB estão a sua interação com o hospedeiro, a virulência do vírus, a imunidade do hospedeiro, os fatores genéticos e

as condições individuais. O estado de portador crônico do VHB é desenvolvido sob influência de fatores que o favoreçam e a frequência de evolução para essa condição varia entre 90% e 100% para recém-nascidos, 20% e 30% para crianças com menos de cinco anos e 5% e 10% para adultos (PORCY, 2006).

A probabilidade de cronificação da infecção pelo VHB, portanto, é inversamente proporcional à idade de contágio e depende de vários fatores do hospedeiro (idade, sexo, etnia), do vírus (genótipo, mutação) e ambientais (coinfecção, alcoolismo, comorbidades) (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008) (PEREIRA, S., 2009).

A resposta imune do hospedeiro é exigida de forma eficiente e coordenada durante a infecção aguda pelo VHB, tanto a imunidade humoral como celular, para que seja possível a resolução da infecção e da doença hepática associada. Dentro desse desfecho, a resposta da célula T é caracterizada por ser vigorosa, policlonal e específica, com papel central exercido pelas células T CD4+, uma vez que estas promovem a reatividade dos linfócitos T citotóxicos e auxiliam os linfócitos B vírus específicos a produzirem anticorpos neutralizantes contra a proteína do envelope (PORCY, 2006).

Ao contrário, na infecção crônica a resposta imune celular é fraca, o que permite uma replicação viral continuamente elevada nos hepatócitos infectados. Embora a resposta imune em casos como esse seja incapaz de controlar esse evento, ela desempenha um importante papel no que se refere ao dano da célula hepática durante o curso da infecção (PORCY, 2006).

Cerca de 90 a 95% dos adultos imunocompetentes infectados pelo VHB por transmissão horizontal evoluem para cura, entretanto, alguns fatores são capazes de alterar a história natural do VHB como, por exemplo, a infecção adquirida durante a gestação ou em pacientes imunodeprimidos (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

Os danos hepáticos durante a infecção aguda, quando presentes, se manifestam por níveis de ALT aumentados apenas no momento em que a infecção viral está bem estabelecida, o que reflete o tempo que as células T necessitam para gerar uma

resposta imune. A partir deste momento, a quantidade de vírus no sangue e no fígado começará a diminuir (PEREIRA, S., 2009).

O fato da infecção ser eliminada dos hepatócitos, por vezes sem destruição hepática massiva, é a prova da extraordinária capacidade de eliminação não citolítica que o organismo possui (PEREIRA, S., 2009).

A partir da infecção aguda, poderá haver evolução para uma das seguintes formas: cura (90 a 95% - HBsAg negativo), infecção crônica (5 a 10% - HBsAg positivo), com duração da doença maior que 6 meses, ou hepatite fulminante. A hepatite fulminante ocorre em menos de 1% dos casos e é uma forma grave da doença caracterizada por encefalopatia que se desenvolve nas primeiras oito semanas após o início do quadro de hepatite aguda em pacientes sem história de hepatopatia prévia (FOCACCIA, 2007).

A infecção crônica é caracterizada pela persistência do antígeno de superfície do VHB (HBsAg) por um período superior a seis meses, sendo esse considerado o principal marcador de risco para o desenvolvimento de doença hepática crônica e CHC (PEREIRA, S., 2009).

Em casos de infecção crônica subclínica com níveis séricos de aminotransferases normais, histologia hepática normal e HBV-DNA indetectável os indivíduos são considerados portadores inativos de infecção crônica por VHB. Já nos casos em que as aminotransferases se elevam e os marcadores histológicos estão alterados são denominados portadores ativos dessa infecção (PEREIRA, S., 2009).

A positividade do HBeAg, antígeno da região pré-core do VHB, indica uma infecção altamente transmissível. Cerca de 10% dos casos crônicos, a cada ano, tornam-se HBeAg negativos e surge a presença do anticorpo específico (anti-HBe), traduzindo um decréscimo da replicação viral. O indivíduo não tratado farmacologicamente apresenta uma taxa de desaparecimento de HBsAg aproximada de 1% ao ano (PEREIRA, S., 2009).

Aproximadamente 90% dos recém-nascidos infectados pela via perinatal falham em produzir uma resposta imune eficiente para eliminar o VHB durante a infecção aguda e evoluem para cronicidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006). Em torno de 25% das crianças infectadas antes dos sete anos de idade se tornarão portadoras crônicas e, quanto mais jovem é a criança, maior é a chance de cronificação (FOCACCIA, 2007). Trinta por cento das crianças apresentarão infecção viral crônica se forem expostas na idade entre um e quatro anos e 6% se isso ocorrer após os cinco anos de idade (PEREIRA, S., 2009).

A história natural da infecção viral crônica em indivíduos infectados pela via perinatal é constituída por três fases, o que difere da história natural em pacientes infectados pela via horizontal a partir dos sete anos de idade, onde há apenas, geralmente, duas fases (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

A hepatite B crônica em pacientes infectados no período perinatal evolui, em média, por 15 a 35 anos de forma assintomática, sendo esta fase inicial denominada de imunotolerância. Essa fase é caracterizada por altos níveis de replicação do VHB sem doença hepática ativa, ou seja, com valores normais ou ligeiramente elevados de alanina aminotransferase (ALT), além de DNA viral, HBsAg e HBeAg encontrados em altas concentrações no soro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006). Isso ocorre, possivelmente, pela passagem precoce do HBeAg através da placenta, induzindo a tolerância progressiva das células T fetais aos antígenos alvos, HBcAg e HBeAg, expressos na membrana dos hepatócitos (HSU et al, 1992).

Posteriormente, inicia-se a fase denominada de imunoeliminação, na qual o sistema imunológico reconhece a presença do VHB e reage contra os antígenos virais, estimulando a lise dos hepatócitos que expressam esses antígenos. Essa fase é caracterizada por altos níveis de aminotransferases – aspartato aminotransferase (AST) e ALT (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

Dois caminhos podem ser seguidos a partir daí. A resposta imune pode controlar a infecção ou provocar inflamação hepática prolongada com fibrose e cirrose. Se a resposta imune for suficiente para controlar o vírus, há aumento da inflamação

hepática associada à conversão do HBeAg em anti-HBe no soro, com declínio progressivo da replicação viral e redução do DNA viral no soro. Caso não ocorra esta conversão, a lise dos hepatócitos persistirá com flutuação dos níveis de AST e ALT e progressão da hepatite (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

Durante a fase de controle da replicação viral, o paciente apresenta baixo nível de vírus circulante, HBeAg indetectável e HBsAg detectável, transaminases normais e ausência de inflamação hepática, sendo então considerado portador crônico assintomático de hepatite B (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

Nos pacientes infectados após sete anos de idade, principalmente adolescentes e adultos, não há imunotolerância ou, se presente, é de curta duração. A história natural da hepatite B crônica nessa população evolui com as fases de imunoeliminação e não replicativa. O indivíduo pode persistir como portador crônico por anos ou apresentar quadros de re-emergência da replicação viral (*flare*), os quais aceleram a progressão da hepatite e aumentam o risco de cirrose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

1.3.1 Marcadores da Hepatite B

Os marcadores imunológicos que podem ser detectados no soro do paciente infectado pelo VHB são: os antígenos (HBsAg e HBeAg), os anticorpos (anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs) e o DNA viral através de testes moleculares. No tecido hepático, podem ser encontrados os antígenos HBsAg e o antígeno do núcleo/core (HBcAg) por imunohistoquímica. Todos esses marcadores possuem uma dinâmica de aparecimento e desaparecimento no soro de acordo com a fase e a progressão ou resolução da infecção pelo VHB (FOCACCIA, 2007).

Os antígenos HBsAg e HBeAg são os primeiros marcadores a aparecerem no soro e indicam a presença e a replicação viral, respectivamente. O HBeAg está relacionado

com a atividade da doença, replicação viral e conseqüentemente infectividade viral. Por sua vez, o HBcAg não pode ser detectado no soro, pois é um antígeno intracelular insolúvel, sendo encontrado exclusivamente no tecido hepático (FOCACCIA, 2007).

O HBV-DNA se torna detectável após um período de incubação de 4 a 10 semanas, o que torna possível, a partir deste ponto, determinar o grau de viremia e replicação viral. Esta é muito elevada em uma infecção aguda por VHB com valores freqüentemente entre 10^9 e 10^{10} cópias/mL (PEREIRA, S., 2009).

Durante a fase aguda, o primeiro anticorpo a aparecer é o anti-HBc IgM, o que ocorre cerca de 1 mês após o aparecimento do HBsAg. Esse marcador refere-se à doença recente. Com o decorrer da resolução da infecção, ele desaparecerá e permanecerá apenas a fração IgG do anti-HBc (FOCACCIA, 2007).

O aparecimento do anticorpo anti-HBe demonstra diminuição da replicação viral, quando os antígenos HBsAg e HBeAg começam a declinar. Por fim, quando a infecção aguda pelo VHB chega à fase de convalescença e cura, aparece o anti-HBs, que representa imunidade à doença (FOCACCIA, 2007). Porém, por muitos anos ou por toda a vida, poderá ser possível detectar baixos níveis de DNA do VHB em circulação (PEREIRA, S., 2009).

Quando a infecção aguda caminha para a cronificação, permanecem presentes o antígeno HBsAg e o anticorpo anti-HBc total. Em tempo variável, desaparece o HBeAg e aparece o anticorpo correspondente, anti-HBe, mas nunca aparecerá o anti-HBs. Um paciente com esses marcadores imunológicos é um portador crônico do VHB (FOCACCIA, 2007).

O VHB pode desenvolver uma mutação na região pré-core, que se manifesta no indivíduo portador por HBeAg negativo e replicação viral presente com valores de HBV-DNA no soro acima de 10^4 cópias/ml (equivalente a mais que 2000 UI/ml) e transaminases elevadas, configurando dano hepático. Nesse caso, o paciente apresenta hepatite crônica B em atividade com vírus mutante pré-core. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DO HIV

O HIV pertence à família *Retroviridae*. Ele é vírus esférico, com diâmetro de aproximadamente 100nm, com material genético constituído de duas fitas de ácido ribonucléico (RNA), além de enzimas como a transcriptase reversa e a integrase envolvidas pelo capsídeo viral (MACHADO et al., 2006). A infecção por HIV é outro grave problema de saúde pública mundial (PEREIRA, S., 2009). A epidemia desta infecção apresenta um comportamento dinâmico e o modo como ela ocorre em diferentes regiões do mundo depende, entre outros fatores, do comportamento humano individual e coletivo (PORCY, 2006).

Calculava-se que, até o final de 2005, 40,3 milhões de pessoas em todo mundo viviam infectadas pelo HIV, sendo um terço desses portadores jovens com idade entre 15 e 24 anos (PORCY, 2006).

Há aproximadamente 5 milhões de novas infecções por ano no mundo, com mais de 90% delas ocorrendo em países em desenvolvimento. E, nos 25 anos de pandemia do HIV, já se acumulavam 25 milhões de mortes (MACHADO et al., 2006).

O coeficiente de prevalência mundial é estimado em 1,2%, sendo 8,8% do total de casos na África subsaariana (MACHADO et al., 2006), região mais afetada no mundo. Aproximadamente 70% dos indivíduos infectados pelo HIV situam-se no continente africano. Dos 39,4 milhões de pessoas vivendo com HIV, 1,8 milhões estão na América Latina (PORCY, 2006).

O primeiro caso da SIDA no Brasil foi notificado na cidade de São Paulo em 1980 e, desde então, a epidemia não pára de crescer (PORCY, 2006). Inicialmente, a epidemia se restringia aos grandes centros urbanos e era predominantemente masculina. Os homossexuais masculinos, os hemofílicos e outras pessoas que receberam sangue e hemoderivados contaminados formavam os segmentos populacionais mais afetados (PORCY, 2006).

Transformações epidemiológicas vêm ocorrendo devido a profundas desigualdades sociais no Brasil. A epidemia avança em direção aos municípios de médio e pequeno porte e teve aumento significativo na transmissão entre heterossexuais, o que implica no aumento de casos em mulheres (PORCY, 2006).

Apesar de registrar as maiores taxas de incidência, a região sudeste apresenta o menor ritmo de crescimento e a maior tendência à estabilidade dessa infecção. Observa-se que os maiores ritmos de crescimentos estão entre os municípios pequenos com menos de 50.000 habitantes, com uma desaceleração nas cidades grandes com mais de 500 mil habitantes, exceto na região sul (PORCY, 2006).

Quanto ao modo de transmissão, nas regiões norte e nordeste há predomínio da via sexual para ambos os sexos, com baixas proporções de casos registrados em UDI. Diferentemente, nas regiões Sul e Sudeste, se destaca a transmissão em UDI com percentuais semelhantes aos de transmissão heterossexual (PORCY, 2006).

Os números notificados de AIDS no Espírito Santo de 1985 a junho de 2010 são de 7166 casos, a maioria por transmissão sexual, que corresponde a 76,9% do total. A epidemia no estado é considerada estável com média de 457 casos novos por ano (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2010).

1.5 COINFECÇÃO VHB E HIV

Estima-se que 70 a 90% de indivíduos infectados pelo HIV apresentem algum marcador sorológico que evidencia uma antiga ou atual infecção pelo VHB, sendo 10 a 15% deles portadores de infecção crônica (FOCACCIA, 2007).

No Brasil, dados sobre infecção VHB entre indivíduos HIV positivos ainda são escassos e, entre os existentes, pode-se citar a prevalência de 5,3% e 24,3% de coinfeção de HIV e VHB nas regiões Sul e Sudeste, respectivamente (PEREIRA, R. et al, 2006).

Sabe-se que o HIV apareceu no Ocidente na década de 80 e disseminou-se principalmente pelas vias parenteral e sexual. A presença de coinfeção HIV/VHB é facilitada, pois o VHB é transmitido pelas mesmas vias (AGUIAR et al, 2005) (MACHADO et al, 2006) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Dessa forma, aos pacientes portadores de hepatite B se deve oferecer a testagem do anti-HIV, assim como para os pacientes portadores de HIV está indicada a solicitação de sorologias para hepatite B (MACHADO et al, 2006) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O diagnóstico da hepatite B nos pacientes infectados pelo HIV é realizado da mesma forma que no indivíduo HIV negativo (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

Há casos de resultados falso-negativos em pacientes com imunodeficiência significativa, com linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³ ou em fases avançadas da doença (MACHADO et al., 2006). Por isso, exames de biologia molecular com detecção e contagem do DNA do VHB podem ser solicitados em pacientes HIV positivos que apresentem quadro clínico e/ou laboratorial que sugira hepatite viral com sorologias repetidas negativas depois de descartados outros diagnósticos diferenciais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O método quantitativo de pesquisa de DNA viral por biologia molecular tem papel importante, tanto como critério diagnóstico quanto para avaliação do tratamento, e a biópsia hepática é indicada com a finalidade de avaliar a severidade da doença hepática, apesar desta não ser determinante para iniciar o tratamento (MACHADO et al., 2006).

Com a introdução de terapia antirretroviral de alta potência (HAART) no tratamento de pacientes infectados pelo HIV e o controle de doenças oportunistas a partir da década de 90, houve um aumento da sobrevivência nesse grupo. Com isso, as hepatopatias crônicas decorrentes da infecção pelo VHB e VHC, reconhecidos como agentes oportunistas (PEREIRA, R. et al, 2006) (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008), passaram a constituir a principal causa de morbimortalidade nessa população (FOCACCIA, 2007).

A interação entre os vírus HIV e VHB é sugerida pela possibilidade de ambas as infecções ocorrerem nas mesmas populações celulares, principalmente nos hepatócitos, mas também nos linfócitos T periféricos e em células do sistema fagocítico-monocitário (FOCACCIA, 2007).

Não há evidências concretas de que a progressão da infecção pelo HIV ou a resposta à terapia HAART sejam influenciadas por subsequente infecção pelo VHB (AGUIAR et al, 2005). O inverso, porém, é mais provável, já que é maior a probabilidade de cronificação, o risco de agudizações em infecções crônicas e menor a chance de negatização do antígeno do VHB na presença do HIV (FOCACCIA, 2007).

1.5.1 Influência do HIV sobre a História Natural da Infecção pelo VHB

Cerca de 5 a 10 % dos indivíduos imunocompetentes mono infectados pelo VHB apresentam cronificação da doença. Já nos pacientes co infectados pelo HIV a cronificação desta virose é ainda mais freqüente, cerca de 5 a 10 vezes mais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006) (SOUZA et al, 2004) (PEREIRA, R. et al, 2006) (PEREIRA, S., 2009).

A hepatite crônica apresentada na co infecção de VHB com HIV possui um curso desfavorável quando comparada com os indivíduos mono infectados pelo VHB, além de apresentar um risco de mortalidade associada à doença hepática significativamente elevada (MACHADO et al., 2006). A co infecção acelera a progressão da hepatite B e aumenta o risco de cirrose (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

Visto que o clareamento da infecção pelo VHB depende de uma resposta celular eficiente e que a infecção pelo HIV leva à redução gradativa de linfócitos T CD4+, não há resposta plena do sistema imune do hospedeiro para combater o VHB (PORCY, 2006). Dessa forma, a co infecção altera a patogenia, a história clínica e imunológica da infecção pelo VHB (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

A partir da reduzida resposta imunitária gerada pela infecção por HIV (PEREIRA, S., 2009), já foram observadas uma maior replicação do VHB, menor dano celular com uma resposta necroinflamatória mais branda (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008) e menores elevações de ALT, além de menores taxas de soroconversão para anti-HBe e anti-HBs nos indivíduos HIV positivos (POUTI, 2002).

Clinicamente, o paciente coinfestado apresenta mais sintomas se comparado com a monoinfecção pelo VHB, apesar dos seus perfis histológico e bioquímico serem menos graves (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008), tendo um curso clínico normalmente mais benigno (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

As manifestações clínicas descritas no indivíduo portador de VHB e HIV adquiriram, nos últimos anos, novas características com a descrição de formas rapidamente progressivas da doença hepática crônica, como hepatites do tipo colestática fibrosante, à semelhança das encontradas em transplantados de fígado e cirróticos (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

A eliminação do antígeno HBe pode ocorrer de forma mais lenta em coinfestados se comparados com indivíduos monoinfectados por VHB, sugerindo que a coinfecção pode prolongar o período de infectividade do VHB (PEREIRA, S., 2009) (MACHADO et al., 2006).

Os indivíduos anti-HBe e anti-HBs positivos podem, pela presença do HIV, sofrer reativação da infecção pelo VHB com ressurgimento do HBsAg, evento raro em monoinfectados, que pode ocorrer em aproximadamente 50% dos casos em coinfestados, com positividade do DNA do VHB (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002) (MACHADO et al., 2006). A reativação predispõe à piora da lesão hepática, cuja evolução pode ser para uma forma fulminante com insuficiência hepática aguda e a morte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). De modo notável, após a introdução da terapia antirretroviral (TARV), foram descritos casos de reativação de hepatite B (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

Além disso, os coinfestados podem apresentar HBsAg e anti-HBs presentes simultaneamente (FOCACCIA, 2007). Esses marcadores de infecção pelo VHB se

mostram mais freqüentes em pacientes com SIDA em comparação com os indivíduos HIV positivos assintomáticos (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

Há uma correlação direta entre o grau da imunossupressão e a capacidade de controle da replicação viral do VHB, sendo os doentes com SIDA os que mais apresentam sinais de replicação viral ativa em comparação aos doentes sem SIDA (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006) (PEREIRA, R. et al, 2006).

Atualmente, é discutida a chamada infecção oculta por VHB, caracterizada pela ausência do marcador HBsAg com anti-HBc positivo e DNA do VHB presente no soro ou no fígado. É uma situação clínica bem definida que tem aumentado significativamente em indivíduos infectados por HIV, mas a real prevalência e o verdadeiro impacto dessa situação na coinfeção necessitam ainda de maiores esclarecimentos. A infecção oculta ocorre por um escape viral ao sistema imunitário através de mecanismos ainda não bem definidos (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006), quando o indivíduo se encontra entre a fase de portador inativo e a fase de reativação da infecção pelo VHB. Clinicamente, pode se apresentar de forma assintomática até dar origem a CHC (PEREIRA, S., 2009).

A coinfeção pelo HIV afeta também o tratamento da hepatite B crônica, apesar da indicação de terapia medicamentosa para VHB ser a mesma para os indivíduos HIV positivos ou negativos (MACHADO et al., 2006). Isso ocorre, pois, com a função imune comprometida em decorrência desse retrovírus, o VHB persiste nas células infectadas mesmo após tratamento bem sucedido. A erradicação do VHB, portanto, não parece ser possível com as atuais estratégias terapêuticas (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

Do mesmo modo, é difícil alcançar a soroconversão de HBsAg para anti-HBs em decorrência do *pool* de VHB integrado que não é atingido pelo efeito antiviral direto da maioria dos medicamentos usados no tratamento da hepatite B crônica (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

Entretanto, entre os benefícios da terapêutica para o VHB estão a redução dos riscos de transmissão viral e, possivelmente, da hepatotoxicidade induzida pela HAART (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

1.5.2 Influência do VHB sobre a História Natural da Infecção pelo HIV

A presença do VHB nos indivíduos portadores do HIV tem sua importância por favorecer um pior prognóstico ao paciente (SOUZA et al, 2004). Porém, parece que o impacto do VHB é mínimo na patogênese do HIV (PEREIRA, S., 2009). Esse assunto, entretanto, é ainda controverso na literatura e não existe evidência clara dessa possível interação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Como os vírus VHB e HIV podem infectar as mesmas células, o VHB pode se comportar como cofator para o aumento da carga viral do HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). O VHB pode agir diretamente sobre o HIV em vários estágios do seu ciclo biológico ou indiretamente por meio de produção de citocinas, tais como o interferon e o fator de necrose tumoral (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

Estudos *in vitro* demonstram que a proteína X, codificada e sintetizada a partir de uma porção genômica do VHB, possui a capacidade de se acoplar e agir sobre o HIV, exacerbando a sua replicação e sua transcrição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Contudo, estudos *in vivo* não reproduziram os mesmos resultados (PEREIRA, S., 2009).

A infecção por VHB não leva à queda mais rápida dos linfócitos T CD4+ nem ao aumento da frequência de eventos definidores de SIDA (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006). A coinfeção não influencia a resposta imunológica e virológica à terapia antirretroviral, mas aumenta significativamente a mortalidade relacionada a problemas hepáticos (PORCY, 2006).

1.6 TRATAMENTO

1.6.1 Tratamento Hepatite B

Até o presente momento, a infecção pelo VHB não é erradicável à semelhança da infecção pelo HIV. Este fato se deve ao processo de integração do DNA viral no genoma da célula do hospedeiro, comum a ambos os vírus (MACHADO, 2006). Por isso, o tratamento medicamentoso proposto atualmente visa, principalmente, o controle da replicação viral e a redução do risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos, como cirrose, hepatocarcinoma e conseqüentemente o óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Na atualidade, há duas modalidades de medicamentos para hepatite B crônica, os imunomoduladores e os antivirais. Os imunomoduladores utilizados na prática clínica são o interferon alfa (IFN- α) convencional ou o peguilado, e os antivirais, da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos/nucleosídeos (ITRN), a lamivudina (3TC), o adefovir, o entecavir e o tenofovir (TDF) (MACHADO, 2006).

O IFN- α foi aprovado para tratamento da infecção pelo VHB em 1992. Durante muitos anos, este medicamento era a única opção para terapêutica destes pacientes. Era considerado o tratamento de primeira linha e administrado três vezes por semana por no mínimo três meses. A vantagem no seu uso consistia no fato de não existir o aparecimento de espécies virais resistentes e a duração do tratamento ser bem definida. Entretanto, apresentava como desvantagem a contra-indicação para o uso em diversos pacientes, principalmente com doença hepática avançada/cirrose e em outros doentes por seus efeitos colaterais como febre, mialgia, trombocitopenia e depressão (PEREIRA, S., 2009).

Em 1996, a terapêutica para o VHB foi revolucionada pela introdução de fármacos que impediam a replicação genômica viral. Estes fármacos são os ITRN. O primeiro análogo nucleosídeo que surgiu foi a lamivudina, tendo sido introduzida,

inicialmente, na prática clínica para tratar a infecção pelo HIV. O uso desse medicamento propiciava eliminação rápida do HBeAg, soroconversão para anti-HBe e normalização ou redução dos níveis séricos de ALT. Suas vantagens são ter boa tolerabilidade e ser permitida para pacientes com doença hepática avançada, até mesmo cirrose descompensada. A principal desvantagem é que, em um ano de tratamento, 15 a 20% dos doentes apresentam variantes resistentes, em dois anos 40% e, ao final de quatro anos, os valores de resistência chegam até 67% dos casos. Além disso, este fármaco não possui duração de tratamento bem estabelecida (PEREIRA, S., 2009).

A associação do interferon peguilado com a lamivudina não foi superior à monoterapia com o interferon, razão pela qual a associação não é considerada uma opção terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

Posteriormente, outros ITRN foram introduzidos no mercado. O adefovir também foi inicialmente desenvolvido para tratamento do HIV. No tratamento do VHB, esse fármaco inibe a replicação de espécies resistentes à lamivudina (PEREIRA, S., 2009).

O entecavir, outro ITRN, também atua na polimerase do VHB. Seu uso é recomendado para as espécies resistentes à lamivudina. Outra droga pertencente a este mesmo grupo é o tenofovir. Em 2001, esse fármaco foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento do HIV, mas, posteriormente, revelou-se um potente inibidor da polimerase viral do VHB (PEREIRA, S., 2009).

As situações clínicas, os critérios de indicação de tratamento e as recomendações terapêuticas atuais seguem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções do Ministério da Saúde de 2010.

A normalização inicial da ALT e a redução significativa do DNA do VHB será conseguida na maioria dos casos por qualquer agente anti VHB. Os níveis de ALT são influenciados por muitos outros fatores, como a utilização de outros fármacos e

o consumo de álcool. Por isso, o seu valor para a monitorização do tratamento é limitado (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

A soroconversão do HBeAg ocorrerá em cerca de 25% dos doentes. A perda do HBsAg é observada em apenas 5-10% dos doentes um ano após o início do tratamento com IFN- α , mas ocorre menos frequentemente com a utilização dos ITRN (ROCKSTROH; WASMUTH, 2006).

1.6.2 Tratamento HIV/AIDS

A abordagem clínica da infecção pelo HIV e de suas complicações é bastante complexa. O principal objetivo da TARV é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar o possível da imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida do paciente infectado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O tratamento é recomendado, de uma maneira geral, para todos os pacientes infectados pelo HIV-1 que sejam sintomáticos, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+, e para aqueles assintomáticos cuja contagem de linfócitos T CD4+ encontra-se abaixo de $350/\text{mm}^3$. Para os indivíduos com células T CD4+ entre 350 e $500/\text{mm}^3$, existem indicações particularizadas conforme o atual protocolo de recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A decisão sobre o esquema antirretroviral a ser utilizado depende de uma série de fatores, como a adesão ao esquema, potencialidade e toxicidade medicamentosa imediata e em longo prazo, presença de comorbidades do paciente, uso de outros fármacos e adequação do esquema antirretroviral (ARV) à rotina de vida do paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A terapia inicial deve sempre incluir combinações entre as classes de drogas existentes. O esquema preferencial é composto por dois ITRN associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN). Como

alternativa, pode-se utilizar o esquema com dois ITRN associados a um inibidor da protease (IP) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Os dois ITRN mais estudados e, conseqüentemente, mais utilizados são zidovudina (AZT) e lamivudina, geralmente associados. Essa associação possui a vantagem de ser disponível em coformulação, o que contribui para a comodidade posológica. Além disso, é bem tolerada e amplamente utilizada por apresentar menor custo comparativo com outras drogas da mesma classe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Quando comparadas aos outros medicamentos da classe ITRN para associação com 3TC como terapia inicial, AZT, abacavir (ABC), didanosina (ddl) e TDF possuem eficácia virológica semelhante (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Para a escolha do ITRNN para compor o esquema inicial, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP), exceto em gestantes ou mulheres que desejam engravidar. A preferência se dá por sua elevada potência na supressão viral, por comprovada eficácia em longo prazo e menor incidência de efeitos adversos. A NVP causa mais hepatotoxicidade e exantema e há maior risco de síndrome de Stevens-Johnson (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Quando se optar pelo uso de IP no esquema inicial, o lopinavir (LPV) deve ser a droga preferencial, baseado na experiência de uso e em sua alta potência. Todos os IP devem ser combinados com ritonavir como adjuvante farmacológico, proporcionando níveis mais elevados e por tempo prolongado do IP no sangue, além de menor risco de mutações com desenvolvimento de resistência viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A terapia antirretroviral é responsável pela diminuição da morbimortalidade por doenças oportunistas em paciente HIV positivos. No entanto, seu uso não é isento de reações adversas. Entre os efeitos colaterais mais importantes, está a hepatotoxicidade. É de fundamental importância dar atenção a essa complicação do tratamento, principalmente quando resulta na descontinuação do mesmo, em pacientes coinfectados com hepatites B ou C (NÚÑEZ, 2006).

Foi descrita, em um elevado número de pacientes coinfectedados que apresentava extensa necroinflamação hepática e evolução posterior para cirrose, a possibilidade da lesão hepática ser decorrente da introdução de novos esquemas antirretrovirais, o que ocorreu a partir de 1996 (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008).

Fatores próprios da infecção pelo HIV estão relacionados com maior chance de hepatotoxicidade pelos ARV, assim como fatores de risco comportamentais, infecção crônica pelo VHB e VHC e lesão hepática alcoólica (NÚÑEZ, 2006). A coinfeção VHB/HIV está associada a uma maior severidade da hepatotoxicidade causada pela HAART (PUOTI et al., 2002). A presença de HBsAg positivo tem sido identificada como fator independente de hepatotoxicidade à HAART (BENHAMOU, 2004).

Alguns fatores de risco estão relacionados com desenvolvimento de hepatotoxicidade grave e a maioria deles pode ser identificada antes do início da terapia antirretroviral. Os principais fatores relacionados são:

- Início da terapêutica em pacientes virgens de tratamento;
- Início recente do uso de nevirapina ou ritonavir em dose elevadas;
- Coinfeção por HIV/VHB;
- Coinfeção por HIV/VHC;
- Níveis basais de ALT elevados;
- Sexo feminino (PEREIRA, S., 2009).

Atualmente, mais de 17 drogas antirretrovirais já foram aprovadas pela FDA (Quadro 1).

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e nucleotídeo
Zidovudina
Didanosina Ec
Zalcitabina
Estavudina
Abacavir
Tenofovir
Lamivudina
Didanosina
Zidovudina – Lamivudina
Zidovudina- Lamivudina – Abacavir
Inibidores da Protease
Saquinavir
Ritonavir
Indinavir
Nelfinavir
Amprenavir
Atazanavir
Lopinavir – Ritonavir
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
Nevirapina
Efavirenz
Delavirdina

Quadro 1 - Drogas antirretrovirais atualmente disponíveis
 Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2008).

Essas três classes de drogas antirretrovirais citadas foram associadas à hepatotoxicidade. A lesão hepática pode estar presente em indivíduos com alguma lesão pré-existente ou não, sendo maior no primeiro grupo (FOCACCIA, 2007).

Das drogas antirretrovirais, as que causam hepatotoxicidade severa são a nevirapina e o ritonavir. São descritos esteatose hepática e esteatohepatite, mais comumente associada aos análogos de nucleosídeos, entre eles a ddl, a estavudina e a zalcitabina (MACHADO et al., 2006).

1.6.3 Tratamento dos coinfectados pelos VHB/HIV

Não há diferença na indicação do tratamento do VHB e do HIV em pacientes monoinfectados e coinfectados, entretanto há particularidades em relação ao tipo de droga a ser usada e o tempo de tratamento (MACHADO et al, 2006) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O objetivo do tratamento deve ser a supressão do VHB, se possível, e a interrupção da progressão da fibrose hepática. Para tal, a maioria dos pacientes coinfectados requer uma terapia por período indefinido. O tratamento deve ser garantido a todos os pacientes coinfectados VHB/HIV que apresentem replicação ativa do VHB (PEREIRA, S., 2009).

O momento mais apropriado para se iniciar a terapia anti VHB num paciente HIV positivo é sempre difícil de determinar. Orienta-se que, quando a terapia para infecção do HIV é iniciada, deve-se também tratar o VHB. Para os pacientes que não tem indicação de tratamento para HIV, seguem-se as indicações clássicas de indicação para tratar infecção crônica sintomática pelo VHB (PEREIRA, S., 2009).

As interações entre os dois vírus VHB/HIV resultam em complicações de gestão terapêutica, por exemplo, a maioria dos pacientes apresenta fraca resposta ao IFN- α e uma rápida seleção de resistência à lamivudina. A escolha por um antirretroviral em monoterapia geralmente é ineficaz. A coordenação do tratamento dessa coinfeção deverá ser cautelosa (PEREIRA, S., 2009).

As drogas mais utilizadas para o tratamento de pacientes coinfectados VHB/HIV no mundo são a lamivudina, a emtricitabina e o tenofovir. Entre os ITRN, o adefovir e o tenofovir, apresentam uma maior barreira genética ao desenvolvimento de resistência em comparação à lamivudina e à emtricitabina. Dessa forma, o tratamento inicial preconizado em pacientes sem tratamento prévio recai no uso de tenofovir em associação com emtricitabina ou lamivudina (PEREIRA, S., 2009).

O aumento das enzimas hepáticas em pacientes coinfectados VHB/HIV pode ocorrer por diversas causas. Antes de descontinuar o tratamento com HAART ou mudar as medicações antirretrovirais é necessária uma cautelosa avaliação da etiologia. Pacientes coinfectados possuem um risco maior de esteatose hepática e acidose láctica pelos ITRN, que pode ocorrer após anos de terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

As principais causas de elevação das enzimas hepáticas, principalmente a ALT, nessa população são:

- Soroconversão do HBeAg;
- Fenômeno de reconstituição imune após a introdução da HAART;
- Ativação ou exacerbação do VHB após descontinuidade da lamivudina no esquema HAART;
- Surgimento de cepas resistentes a lamivudina;
- Reativação da replicação do VHB independente da suspensão da lamivudina na presença de sua resistência;
- Superinfecção com outros vírus hepatotrópicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a monoinfecção pelo VHB com a coinfecção VHB/HIV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico dos dois grupos;
- Relacionar os mecanismos de transmissão do VHB nos dois grupos;
- Identificar a replicação viral do VHB nos dois grupos;
- Correlacionar a replicação do VHB com os marcadores de lesão hepática nos dois grupos;
- Correlacionar a presença e a intensidade da lesão hepática entre os dois grupos.

3 JUSTIFICATIVA

Grande parte da população mundial se encontra infectada pelo HIV e pelo VHB e um número elevado de novos casos surgem a cada ano, principalmente em países em desenvolvimento.

Devido a partilharem os mesmos mecanismos de transmissão, a presença simultânea das duas infecções no mesmo hospedeiro ocorre com prevalência elevada, o que pode levar a alterações na história natural dessas viroses.

No Brasil, não há dados suficientes sobre a coinfeção VHB/HIV. A alta prevalência dessas infecções em separado no nosso meio e o impacto de suas respectivas doenças sobre o atual modelo de saúde do país nos levaram a buscar informações a respeito do assunto nos ambulatórios especializados de infectologia de serviços públicos que dispõem de uma alta demanda de atendimentos, cujos pacientes apresentam doenças infecciosas e parasitárias dentre elas o HIV/AIDS e a hepatite B.

A maioria dos trabalhos realizados tem buscado relacionar os pacientes infectados pelo HIV como o universo amostral a um subgrupo de coinfectados VHB/HIV, sempre no sentido de discutir e encontrar novos conhecimentos acerca da infecção pelo HIV.

No nosso estudo, foram pesquisados os indivíduos infectados cronicamente pelo VHB e esses, contrastado neste universo, comparados com aqueles coinfectados pelo VHB/HIV, no sentido de estudar as modificações na morbidade dos pacientes com hepatite B diante da infecção pelo HIV e com a introdução da HAART.

Como esse ponto de vista ainda não havia sido investigado de modo sistemático entre as pessoas acompanhadas nestes ambulatórios, decidimos realizar a presente pesquisa.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo, cujos dados foram coletados a partir de prontuários de pacientes em acompanhamento nos ambulatórios de infectologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) e do Centro de Referência em Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (CRDST/AIDS) da Prefeitura Municipal de Vitória (PMV) no período de outubro de 2010 a outubro de 2011.

Foram selecionados os indivíduos maiores de 18 anos que apresentavam marcador sorológico HBsAg positivo por pelo menos 6 meses, configurando cronicidade da infecção pelo VHB. Foram excluídos aqueles que apresentavam sorologia positiva para o vírus da hepatite C através do anti-HCV. Todos os pacientes foram testados para a infecção pelo HIV com os marcadores enzimáticos Enzima-Imuno-Ensaio (EIA), dos tipos ELISA e/ou MEIA e, se positivas, confirmadas com imunofluorescência indireta (IFI). A partir desse momento, foram separados em 2 grupos, aqueles que apresentavam HBsAg e HIV positivos e os com HBsAg positivo mas HIV negativos. Para ambos os grupos foram coletados os dados detalhados a seguir, anotados em ficha padrão específica (Apêndice A).

Para avaliação dos dados epidemiológicos, foram utilizadas as variáveis idade, sexo, raça, relação conjugal, procedência, anos de diagnóstico tanto para o VHB como para o HIV e fatores de risco para aquisição de ambos os vírus. Como fatores de risco, foram pesquisados o uso de drogas ilícitas injetáveis (cocaína injetável), o uso de drogas ilícitas não injetáveis (cocaína inalatória e *crack*), as práticas sexuais (homo, bi ou heretossexual), relatos de hemotransfusão, tatuagem, *piercing*, outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) prévias, parceiro sexual com VHB e familiares (mãe e irmãos) com VHB. Além da presença de sorologia positiva para sífilis através de VDRL com qualquer titulação. Foi também investigado o uso regular de bebida alcoólica, o qual não foi quantificado.

Para avaliação das infecções propriamente ditas, em relação ao VHB, foram estudadas a presença dos marcadores HBeAg e anti-HBe e a quantificação do DNA

do VHB através de biologia molecular. Para o HIV, foram coletadas informações sobre a terapia antirretroviral em uso e se houve interrupção ou troca do tratamento medicamentoso por hepatotoxicidade, além da contagem de linfócitos T CD4+ por citometria de fluxo e a dosagem quantitativa de RNA do HIV por biologia molecular. Foram consideradas para análise as menores contagens de células T CD4+ apresentadas pelo pacientes durante o acompanhamento, bem como as suas maiores cargas virais tanto VHB como HIV. De acordo com os resultados de HBeAg e Anti-HBe, os pacientes foram classificados em:

- Portador crônico com HBeAg negativo e anti-HBe positivo;
- Portador crônico com HBeAg positivo e anti-HBe negativo.

Como parâmetros de atividade necroinflamatória hepática, foram pesquisados os exames laboratoriais ALT e AST. Foram coletados os resultados dos exames bilirrubinas totais (BT), bilirrubina direta (BD), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamiltransferase (GGT), tempo de atividade da protrombina (TAP), albumina e alfa-feto proteína (AFP) para avaliar as alterações bioquímicas e possível progressão para cirrose ou hepatocarcinoma em ambos os grupos. Foram registrados também os laudos descritos do exame de imagem ultrassonográfico (USG) abdominal.

Os valores de referência utilizados para os exames citados foram:

- AST: normal se igual ou menor que 48 e alterado se maior que 48;
- ALT: normal se igual ou menor que 41 e alterado se maior que 41;
- AFP: normal se igual ou menor que 15 e alterado se maior que 15;
- BT: normal se igual ou menor que 1,3 e alterado se maior que 1,3;
- BD: normal se igual ou menor que 0,4 e alterado se maior que 0,4;
- FA: para o sexo masculino, normal se igual ou menor que 129 e alterado se maior que 129. Para o sexo feminino, normal se igual ou menor que 104 e alterado se maior que 104;
- GGT: para o sexo masculino, normal se igual ou menor que 73 e alterado se maior que 73. Para o sexo feminino, normal se igual ou menor que 41 e alterado se maior que 41;

- Albumina: normal de se igual ou maior que 3,5 e alterado se menor que 3,5;
- TAP: normal se igual ou maior que 60% e alterado se menor que 60%;
- USG: Sem alterações e com alterações (esteatose hepática e sinais sugestivos de hepatopatia crônica ou cirrose).

O armazenamento dos dados foi feito em Microsoft Excel versão 2003 e todas as variáveis foram descritas através de distribuição de frequências absoluta e relativa.

As variáveis HBeAg, quantificação do DNA do VHB, ALT, AST, USG e a classificação dos portadores em HBeAg positivos e HBeAg negativos foram analisadas através de testes estatísticos para verificar eventual associação entre elas. Além disso, foram comparadas entre os dois grupos pesquisados, monoinfectados e coinfectados. Foram consideradas estatisticamente significativas diferenças com erro associado menor que 5%.

Foi aplicado um teste de proporções para avaliar relação estatística entre as variáveis citadas, de forma categórica, em relação a cada grupo isoladamente, ou seja, monoinfectados e coinfectados. Algumas variáveis tiveram suas categorias iniciais agregadas para viabilizar um teste de melhor confiabilidade e os testes foram feitos somente com os indivíduos cuja informação se fazia presente.

Para a análise categórica foram utilizados os seguintes grupos:

- HBeAg positivo e HBeAg negativo;
- Quantificação do HBV-DNA: Não detectado, detectado de 60 a 2000 UI/ml e detectado acima de 2000 UI/ml;
- AST: Normal e alterado;
- ALT: Normal e alterado;
- USG: Com alterações e sem alterações.

A comparação entre os grupos das variáveis HBV-DNA, ALT e AST com valores em sua forma contínua foi realizada utilizando uma técnica não-paramétrica de comparação, o teste de Mann-Whitney, o qual é utilizado na comparação de dois grupos independentes. A hipótese a ser testada é de que o resultado é semelhante

entre os dois grupos, quando o p-valor é significativo rejeita-se esta hipótese, ou seja, há diferença estatisticamente significante do resultado entre os grupos.

As variáveis HBeAg, HBV-DNA, ALT, AST e USG foram comparadas entre si por um teste de proporções. Novamente algumas variáveis tiveram suas categorias iniciais agregadas para viabilizar um teste de melhor confiabilidade e os testes foram feitos somente com os indivíduos cuja informação fazia-se presente.

Para se medir o grau associação entre as variáveis HBV-DNA, AST e ALT de forma contínua dentro do grupo de mono infectados e de co infectados independentemente, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, também um teste não-paramétrico. Este coeficiente varia de -1 (associação totalmente negativa) a +1(associação totalmente positiva). Quanto mais próximo dos extremos (-1 ou 1) maior o grau de correlação entre as variáveis.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES (Apêndice B).

5 RESULTADOS

Foram analisados 173 prontuários, sendo 146 de indivíduos mono infectados pelo VHB e 27 de co infectados por VHB e HIV. Por se tratar de um estudo retrospectivo baseado na utilização de informações descritas nos prontuários, não foi possível coletar 100% de todas as variáveis propostas na metodologia. Por isso, descrevemos para cada resultado encontrado a amostra (N) utilizada para aquela variável, subtraindo-se as perdas.

Quanto ao sexo, a população feminina representa 52% dos mono infectados e 37% dos co infectados, enquanto que 48% dos mono infectados e 63% dos co infectados pertencem ao gênero masculino. Em ambos os grupos, mono infectados e co infectados, a maioria dos pacientes é adulto jovem, ou seja, encontram-se na faixa etária entre 20 e 44 anos, como consta na tabela 1.

Tabela 1 - Frequência relativa das faixas etárias em mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Faixa etária	Mono infectados (N=146)	Co infectados (N=27)
Menos de 20 anos	3%	0%
20 a 44 anos	76%	50%
45 a 59 anos	43%	46%
60 anos ou mais	20%	4%

As tabelas 2 e 3 abordam, respectivamente, as frequências relativas referentes à relação conjugal e à raça. Entre os co infectados, houve predomínio de solteiros (62%) e da raça parda (58%). Já entre os mono infectados, o grupo dos casados foi maior, com 53% do total, assim como a raça branca, com 51% dessa população.

Tabela 2 - Frequência relativa da relação conjugal entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Relação Conjugal	Mono infectados (N=146)	Co infectados (N=27)
Solteiro	33%	62%
Casado	53%	27%
Divorciado	9%	8%
Viúvo	5%	4%

Tabela 3 - Frequência relativa da raça entre monoinfectados e coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Raça	Monoinfectados (N=146)	Coinfectados (N=27)
Branca	51%	38%
Parda	38%	58%
Preta	11%	4%

Ambos os grupos apresentaram a maioria da população procedente da região metropolitana de Vitória, com 81% dos monoinfectados (N=144 pacientes) e 92% dos coinfectados (N=26 pacientes), sendo, respectivamente, 33% e 46% proveniente do município de Vitória.

Quanto às variáveis relacionadas aos fatores de risco para transmissão do VHB e HIV:

- 100 % dos pacientes monoinfectados (N=99 pacientes) e 86% dos coinfectados (N=22 pacientes) não faziam uso de drogas ilícitas injetáveis. Já 14% dos coinfectados já haviam feito uso no passado.
- 9% dos monoinfectados (N=99 pacientes) e 5% dos coinfectados (N=20 pacientes) faziam uso de drogas ilícitas não injetáveis.
- 1% dos monoinfectados (N=85 pacientes) e 36% dos coinfectados (N=22 pacientes) se declararam como homo/bissexuais.
- 13 % dos monoinfectados (N=95 pacientes) e 19% dos coinfectados (N=21 pacientes) já foram hemotransfundidos.
- 14% dos monoinfectados (N=65 pacientes) e 12% dos coinfectados (N=17 pacientes) já realizaram tatuagem e/ou *piercing*.
- 21% dos pacientes monoinfectados (N=42 pacientes) e 67% dos coinfectados (N=18 pacientes) apresentaram alguma doença sexualmente transmissível prévia.

- 14% dos monoinfectados (N=44 pacientes) e 21% dos coinfectados (N=14 pacientes) tiveram parceiros positivos para VHB.
- 65% dos monoinfectados (N=66 pacientes) e 0% dos coinfectados (N=12 pacientes) apresentaram mãe ou irmão positivo para VHB.
- 51% dos monoinfectados (N=120 pacientes) e 30% dos indivíduos coinfectados (N=20 pacientes) faziam uso de bebidas alcoólicas de forma regular.
- O VDRL, exame de triagem para sífilis, foi relatado como positivo em algum momento nos prontuários em 32% dos coinfectados (N=22 pacientes) e de 0% dos monoinfectados (N=66 pacientes).

Entre os monoinfectados, 58% dos pacientes haviam recebido o diagnóstico de hepatite B há menos de 5 anos, com a média de tempo de 5 anos e 9 meses (N=127 pacientes). No grupo coinfectado, 44% dos pacientes apresentaram de 5 a 10 anos incompletos de diagnóstico e 36% mais que 10 anos de diagnóstico de hepatite B. A média encontrada neste grupo foi de 8 anos e 4 meses (N=25 pacientes). Em relação à infecção pelo HIV, 50% dos coinfectados sabiam de seu diagnóstico há mais de 10 anos, 31% entre 5 anos e 10 anos incompletos e 19% há menos de 5 anos. A média de tempo foi de 10 anos e 2 meses (N=26 pacientes).

Em relação à utilização dos antirretrovirais no grupo de coinfectados, dos 27 pacientes estudados, 25 estavam sob uso de medicação ARV e nenhum desses foi submetido à troca ou suspensão da TARV por hepatotoxicidade. Todos os esquemas terapêuticos continham lamivudina e 64 % estavam em associação com tenofovir.

A maioria dos resultados de ultrassonografia abdominal registrados nos prontuários, em ambos os grupos, foram sem alterações. As frequências relativas por categoria estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Frequência relativa de resultados de USG abdominal entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variável		Grupo	
		Co infectados (N=13)	Mono infectados (N=97)
USG	Sem alterações	69,2	67,0
	Com alterações	30,8	33,0
	TOTAL	100,0	100,0

Devido ao pequeno número de indivíduos co infectados, optamos por não correlacionar a carga viral do HIV e a quantificação de linfócitos T CD4+ com os parâmetros de atividade da infecção pelo VHB nesse grupo, pois não teriam significância estatística.

Como se pode observar na tabela 5, o grupo de pacientes co infectados apresentou maior percentual de indivíduos com HBeAg positivo. Já o mono infectado teve maior percentual de pacientes com vírus HBeAg negativo, verificados a partir da positividade ou não do marcador HBeAg, obtendo em ambos os casos diferença estatisticamente significativa.

Ao se correlacionar os valores categorizados de HBV-DNA entre os dois grupos, foi evidenciada diferença estatisticamente significativa para a presença de maior percentual de indivíduos com HBV-DNA não detectado no grupo de co infectados. Nas demais categorias, não se observaram diferenças significativas.

As transaminases AST e ALT se apresentaram alteradas principalmente nos indivíduos co infectados, com diferença estatisticamente significativa. Já no grupo dos mono infectados, uma maior quantidade de pacientes apresentou essas enzimas com seus valores normais, também com significância estatística. Em relação aos demais exames laboratoriais como BT, BD, FA, GGT e TAP, todos os pacientes de ambos os grupos possuíam valores dentro da normalidade.

Os achados da USG abdominal não se diferenciaram com relevância estatística entre os grupos comparados.

Tabela 5 – Correlação das variáveis categorizadas através do teste de proporção entre os grupos dos mono infectados e dos co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		Grupo				p-valor
		Co infectados		Mono infectados		
		N	%	N	%	
HBeAg	Positivo	10	50,0	12	9,2	0,000
	Negativo	10	50,0	118	90,8	0,000
	TOTAL	20	100,0	130	100,0	-
HBV-DNA	Não detectado	10	62,5	26	24,3	0,000
	De 60 a 2.000	2	12,5	35	32,7	0,072
	> 2.000	4	25,0	46	43,0	0,144
	TOTAL	16	100,0	107	100,0	-
AST	Normal	16	61,5	102	82,3	0,037
	Alterado	10	38,5	22	17,7	0,037
	TOTAL	26	100,0	124	100,0	-
ALT	Normal	10	38,5	89	71,2	0,003
	Alterado	16	61,5	36	28,8	0,003
	TOTAL	26	100,0	125	100,0	-
USG	Sem alterações	9	69,2	65	67,0	0,876
	Com alterações	4	30,8	32	33,0	0,876
	TOTAL	13	100,0	97	100,0	-

A comparação entre os grupos das variáveis HBV-DNA, AST e ALT em sua forma contínua, ou seja, utilizando seus valores brutos, permitiu detectar valores maiores de AST e ALT entre os co infectados e menores entre os mono infectados com significância estatística, conforme mostra a tabela 6.

Tabela 6 – Resultados do teste de Mann-Whitney na comparação das variáveis HBV-DNA, AST e ALT de forma contínua entre mono infectados e co infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis	Postos médios		p-valor
	Co infectados(n)	Mono infectados(n)	
HBV-DNA	43,67 (26)	43,49 (107)	0,986
AST	94,33 (26)	70,91 (124)	0,012
ALT	94,60 (26)	71,50 (125)	0,014

Ao analisar os pacientes co infectados VHB/HIV, subdividindo-os HBeAg positivo e HBeAg negativo, e correlacionando-os com os resultados categorizados de HBV-DNA, AST, ALT e de USG abdominal, observou-se significância estatística somente no fato de que 100% dos pacientes mono infectados HBeAg negativo possuíam valores de HBV-DNA indetectável.

Tabela 7 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA, AST, ALT e USG entre coinfectados HBeAg positivo e HBeAg negativo atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		HBeAg		p-valor
		Positivo	Negativo	
HBV-DNA	Não detectado	1 (20,0%)	8 (100,0%)	0,015
	De 60 a 2.000	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0,248
	> 2.000	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0,248
	Total	5 (100,0%)	8 (100,0%)	-
AST	Normal	6 (60,0%)	6 (60,0%)	0,648
	Alterado	4 (40,0%)	4 (40,0%)	0,648
	Total	10 (100,0%)	10 (100,0%)	-
ALT	Normal	1 (10,0%)	6 (60,0%)	0,061
	Alterado	9 (90,0%)	4 (40,0%)	0,061
	Total	10 (100,0%)	10 (100,0%)	-
USG	Sem alterações	4 (80,0%)	5 (71,4%)	0,736
	Com alterações	1 (20,0%)	2 (28,6%)	0,736
	Total	5 (100,0%)	7 (100,0%)	-

A correlação dos valores categorizados de HBV-DNA com as transaminases e os resultados de USG abdominal, dentro do grupo de pacientes coinfectados, não revelou significância estatística, como pode ser visto nas tabelas 8, 9 e 10.

Tabela 8 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e AST entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

HBV-DNA	AST		p-valor
	Normal	Alterado	
Não detectado	5 (50,0%)	4 (80,0%)	0,576
De 60 a 2000	2 (20,0%)	0 (0,0%)	0,788
> 2000	3 (30,0%)	1 (20,0%)	0,837
TOTAL	10 (100,0%)	5 (100,0%)	-

Tabela 9 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e ALT entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

HBV-DNA	ALT		p-valor
	Normal	Alterado	
Não detectado	5 (71,4%)	4 (50,0%)	0,752
De 60 a 2000	1 (14,3%)	1 (12,5%)	0,510
> 2000	1 (14,3%)	3 (37,5%)	0,668
TOTAL	7 (100,0%)	8 (100,0%)	-

Tabela 10 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e USG abdominal entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

HBV-DNA	USG abdominal		p-valor
	Sem alterações	Com alterações	
Não detectado	5 (71,4%)	2 (66,7%)	0,546
De 60 a 2000	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0,646
> 2000	1 (14,3%)	1 (33,3%)	0,862
TOTAL	7 (100,0%)	3 (100,0%)	-

Observa-se significância estatística na correlação entre AST e ALT no grupo de coinfectados, onde se pode dizer que nos indivíduos com ALT normal há um maior percentual de AST também normal e naqueles com ALT alterado há um maior percentual de AST alterado. Constata-se pelo estudo que todo valor de AST alterado é acompanhado de ALT alterado, entretanto não se pode inferir o inverso (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultados da análise categorizada de AST e ALT entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados. Vitória - out2010-out2011

Variáveis		AST		p-valor
		Normal	Alterado	
ALT	Normal	10 (62,5%)	0 (0,0%)	0,006
	Alterado	6 (37,5%)	10 (100,0%)	
	TOTAL	16 (100,0%)	10 (100,0%)	-

Na análise das transaminases com os resultados da USG abdominal, no grupo de coinfectados, não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas (tabelas 12 e 13).

Tabela 12 - Resultados da análise categorizada de AST e USG abdominal entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		AST		p-valor
		Normal	Alterado	
USG abdominal	Sem alterações	6 (66,7%)	3 (75,0%)	0,725
	Com alterações	3 (33,3%)	1 (25,0%)	0,725
	TOTAL	9 (100,0%)	4 (100,0%)	-

Tabela 13 – Resultados da análise categorizada de ALT e USG abdominal entre coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		ALT		p-valor
		Normal	Alterado	
USG abdominal	Sem alterações	5 (55,6%)	1 (25,0%)	0,675
	Com alterações	4 (44,4%)	3 (75,0%)	0,675
	TOTAL	9 (100,0%)	4 (100,0%)	-

Quando avaliamos os pacientes moninfectados pelo VHB, subdividindo-os em HBeAg positivo e HBeAg negativo, e correlacionando-os com os resultados categorizados de HBV-DNA, AST, ALT e os resultados de USG, observaram-se significância estatística nas variáveis HBV-DNA, AST e ALT (Tabela 14). Os

indivíduos mono infectados com valores de HBV-DNA acima de 2000 UI/ml eram em maior percentual HBeAg positivo. Quanto às transaminases (AST e ALT), o maior percentual dos valores dentro da normalidade pertencia aos pacientes HBeAg negativo, e o maior percentual dos valores alterados aos VHB HBeAg positivo. Já entre os resultados de USG abdominal não houve diferença estatística entre os mono infectados HBeAg positivo e HBeAg negativo.

Tabela 14 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA, AST, ALT e USG abdominal entre mono infectados HBeAg positivo e HBeAg negativo atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		HBeAg		p-valor
		Positivo	Negativo	
HBV-DNA	Não detectado	0 (0,0%)	25 (27,2%)	0,162
	De 60 a 2.000	1 (11,1%)	32 (34,8%)	0,283
	> 2.000	8 (88,9%)	35 (38,0%)	0,010
	Total	9 (100,0%)	92 (100,0%)	-
AST	Normal	5 (55,6%)	92 (86,8%)	0,046
	Alterado	4 (44,4%)	14 (13,2%)	0,046
	Total	9 (100,0%)	106 (100,0%)	-
ALT	Normal	3 (33,3%)	80 (75,5%)	0,020
	Alterado	6 (66,7%)	26 (24,5%)	0,020
	Total	9 (100,0%)	106 (100,0%)	-
USG abdominal	Sem alterações	6 (66,7%)	56 (67,5%)	0,745
	Com alterações	3 (33,3%)	27 (32,5%)	0,745
	Total	9 (100,0%)	83 (100,0%)	-

A correlação entre os valores categorizados de HBV-DNA com AST e com os resultados de USG abdominal na população de mono infectados não revelou significância estatística (Tabelas 15 e 17). Entretanto, observou-se significância estatística entre quantificação do HBV-DNA maior que 2.000 UI/ml com a variável ALT, que apresentou maior percentual de valores alterados nessa categoria (Tabela 16).

Tabela 15 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e AST entre mono infectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória - out2010-out2011

Variáveis		AST		p-valor
		Normal	Alterado	
HBV-DNA	Não detectado	20 (25,3%)	4 (23,5%)	0,878
	De 60 a 2000	31 (39,2%)	2 (11,8%)	0,061
	> 2000	28 (35,4%)	11 (64,7%)	0,051
	TOTAL	79 (100,0%)	17 (100,0%)	-

Tabela 16 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e ALT entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória - out2010-out2011

Variáveis		ALT		p-valor
		Normal	Alterado	
HBV-DNA	Não detectado	18 (25,7%)	6 (21,4%)	0,852
	De 60 a 2000	28 (40,0%)	5 (17,9%)	0,064
	> 2000	24 (34,3%)	17 (60,7%)	0,030
	TOTAL	70 (100,0%)	28 (100,0%)	-

Tabela 17 – Resultados da análise categorizada de HBV-DNA e USG abdominal entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		USG abdominal		p-valor
		Sem alterações	Com alterações	
HBV-DNA	Não detectado	16 (28,1%)	4 (13,3%)	0,197
	De 60 a 2000	20 (35,1%)	10 (33,3%)	0,945
	> 2000	21 (36,8%)	16 (53,3%)	0,211
	TOTAL	57 (100,0%)	30 (100,0%)	-

Nota-se significância estatística na correlação entre AST e ALT, onde se pode dizer que, entre os pacientes monoinfectados com AST normal há um maior percentual de ALT normal, e naqueles com AST alterado há um maior percentual de ALT alterado (Tabela 18).

Tabela 18 – Resultados da análise categorizada entre AST e ALT entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		AST		p-valor
		Normal	Alterado	
ALT	Normal	86 (85,1%)	2 (9,1%)	0,000
	Alterado	15 (14,9%)	20 (90,9%)	0,000
	TOTAL	101 (100,0%)	22 (100,0%)	-

Quanto à correlação entre as transaminases com os resultados da USG abdominal, nos indivíduos monoinfectados, a análise com AST não evidenciou diferenças estatisticamente significantes, porém, foi observada significância estatística entre ALT e USG abdominal. Há um maior percentual de ALT normal nos indivíduos com USG abdominal sem alterações, enquanto que aqueles com USG com alterações possuem maior percentual de ALT alterado (Tabelas 19 e 20).

Tabela 19 – Resultados da análise categorizada de AST e USG abdominal entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Variáveis		AST		p-valor
		Normal	Alterado	
USG abdominal	Sem alterações	56 (72,7%)	7 (53,8%)	0,295
	Com alterações	21 (27,3%)	6 (46,2%)	0,295
	TOTAL	77 (100,0%)	13 (100,0%)	-

Tabela 20 – Resultados da análise categorizada de ALT e USG abdominal entre monoinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Varáveis		ALT		p-valor
		Normal	Alterado	
USG abdominal	Sem alterações	52 (82,5%)	16 (59,3%)	0,038
	Com alterações	11 (17,5%)	11 (40,7%)	0,038
	TOTAL	63 (100,0%)	27 (100,0%)	-

A medida do grau de associação entre as variáveis de forma contínua HBV-DNA, AST e ALT nos grupos de monoinfectados e coinfectados, permitiu inferir que nos coinfectados houve correlação estatisticamente significativa na análise entre AST e ALT, onde este coeficiente é forte e positivo, ou seja, à medida que AST aumenta a ALT também aumenta. Entretanto, como amostra é pequena, os outros coeficientes ficaram comprometidos e não mostraram significância estatística.

Já no grupo dos pacientes monoinfectados, observaram-se coeficientes estatisticamente significativos em todas as associações. Todos os coeficientes são positivos, mas a correlação entre o HBV-DNA com AST e ALT é fraca, enquanto que a correlação entre AST e ALT é forte, pois se aproxima mais do extremo +1 (tabela 21).

Tabela 21 – Resultados do coeficiente de correlação de Spearman na comparação das variáveis HBV-DNA, AST e ALT de forma contínua entre monoinfectados e coinfectados atendidos em ambulatórios especializados - Vitória, out2010-out2011

Grupo	Variáveis	HBV-DNA	AST	ALT
Coinfectados	HBV-DNA	-	0,551	0,771
	AST	-	-	0,856*
	ALT	-	-	-
Monoinfectados	HBV-DNA	-	0,244*	0,271*
	AST	-	-	0,773*
	ALT	-	-	-

*Estatisticamente significativo.

6 DISCUSSÃO

No Brasil, nos últimos anos, houve um aumento dos casos confirmados de hepatite B, perfazendo um total de 104.454 notificações em 2010. A análise por região demonstra que a região Sudeste concentra 36,6% dos casos, seguida pela região Sul, com 31,6% das notificações. O estado do Espírito Santo possui a maior taxa de detecção da sua região com 11,7 casos notificados para cada 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A razão da prevalência elevada dessa infecção viral, principalmente em algumas localidades desse estado, seria justificada pela imigração italiana, que ocorreu no século passado, com a perpetuação desse vírus através de transmissão vertical.

Diante de alguns resultados obtidos, há considerações a serem feitas no que tange à forma de transmissão do VHB para os pacientes monoinfectados e coinfectados pesquisados à análise de variáveis epidemiológicas.

Percebe-se que, cada grupo, de acordo com suas características próprias teria padrões de transmissão viral diferentes. No grupo dos monoinfectados encontramos: 53% casados, 99% heterossexuais, 100% não usuários de drogas ilícitas injetáveis, 76% pertencentes à faixa etária de 20 a 44 anos, a minoria com história de DST prévia com todos os testes de VDRL negativos e 65% com mãe e/ou irmão positivo para o VHB. Pode-se sugerir que, possivelmente, o mecanismo de transmissão do VHB foi principalmente vertical nesse grupo. Já entre os coinfectados, 62% eram solteiros, 14% haviam feito uso de drogas ilícitas injetáveis, 36% eram homossexuais/bissexuais, 67% haviam apresentando DST prévia com 32% dos testes de VDRL positivos e nenhum relato de mãe e/ou irmão positivo para o VHB. Provavelmente o mecanismo de transmissão predominante nessa população foi o horizontal.

Levando-se em consideração as perdas de dados nos prontuários devido ao preenchimento incompleto, o modelo do estudo seccional, que não nos permite uma avaliação temporal fidedigna, bem como a presença de viés de julgamento de valor baseado em relação conjugal e comportamento sexual e a não realização de análise

estatística nessas variáveis, possíveis hipóteses podem ser inferidas apenas por intermédio de correlações obtidas por meio das frequências relativas desses dados pesquisados.

Em relação à replicação do VHB, conforme descrito na literatura (POUTI, 2002), nesta pesquisa, a maioria dos pacientes HBeAg positivo estava no grupo dos coinfectados VHB/HIV e os HBeAg negativo nos monoinfectados. Esse fato é explicado pela deficiência da resposta imune celular nos pacientes HIV positivos contra o VHB, proporcionando um ambiente favorável à maior replicação viral, traduzida pela presença sorológica do marcador HBeAg com menores taxas de soroconversão para anti-HBe.

Foram encontrados valores de HBV-DNA indetectáveis principalmente no grupo dos coinfectados, o que diferiu, a princípio, dos dados da literatura (BRANDÃO-MELLO; PIRES; GRIPP, 2008), pois, devido à falha no sistema imune desses indivíduos, ocorreria uma maior replicação viral e, conseqüentemente, níveis elevados de DNA viral presentes no soro dessa população. Ao avaliar os pacientes HBeAg negativo entre os coinfectados, pode-se observar que 100% dos pacientes apresentaram valores de HBV-DNA indetectáveis, o que está de acordo com o esperado. Portanto, apesar do grupo coinfectado ter maior percentual de HBV-DNA indetectável, esse número é visto, em sua maioria, nos indivíduos HBeAg negativo, nos quais são esperados baixos títulos de HBV-DNA no soro.

Essa comparação entre HBeAg positivo e HBeAg negativo dentro do grupo dos coinfectados pode ter tido como fatores de confusão a quantidade reduzida de pacientes na amostra, assim como o fato da maioria dessa população (25 dentro da amostra de 27 investigados) já estar sob terapia antirretroviral, cujos esquemas eram compostos também por lamivudina, em 100% dos casos, e tenofovir, em 64%. Dessa forma, as coletas de exames para dosagem de HBV-DNA podem ter sido realizadas em vigência de tratamento com drogas eficientes para o VHB.

A avaliação da replicação viral no grupo dos monoinfectados permite observar que os indivíduos HBeAg positivo apresentaram maior porcentagem de HBV-DNA acima de 2000UI/ml quando comparados aos HBeAg negativo e, embora sem significância

estatística, nenhum paciente HBeAg positivo apresentou níveis de HBV-DNA indetectável.

Em relação à lesão hepática, esperavam-se valores menores de transaminases nos coinfectados pela falha imunológica e menor agressão hepática, porém, o tratamento para a infecção por HIV restaura parte da imunidade do organismo, o que gera a lesão hepática (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006). Isso se reflete nos resultados das transaminases, tanto ALT quanto a AST, que estiveram mais alteradas nos pacientes coinfectados, quando analisadas categoricamente e em valores contínuos.

No grupo dos monoinfectados, os pacientes HBeAg positivo apresentaram, em sua maioria, valores elevados de HBV-DNA e concomitantemente valores de ALT alterados, o que reflete que a replicação viral nestes pacientes não foi isenta de lesão hepática por provável agressão do sistema imune, conforme esperado.

Observou-se nesta pesquisa, conforme descrito na literatura, que a ALT sofre alterações mais significantes do que a AST (MARINHO, C.; AGOSTINHO, C, 2003) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, 2006), sendo, por isso, considerada a enzima que mais se correlaciona com a lesão hepática.

Evidenciou-se também, tanto a partir da análise bruta dos resultados obtidos pela USG abdominal como pelas análises estatísticas envolvendo a mesma variável, que não houve diferença entre os grupos comparados em relação ao exame de imagem realizado. Na maioria dos laudos havia relato de ausência de alterações em ambos os grupos, o que não deve ser conclusivo, já que se sabe que esse exame de imagem tem sua importância restrita ao rastreamento de tumores, no caso de hepatocarcinomas, não sendo tão conclusiva para os demais danos hepáticos, além de ser examinador dependente.

De uma maneira geral, ambos os grupos pesquisados se apresentaram conforme descrito na literatura. Os pacientes coinfectados VHB/HIV, devido à imunossupressão presente, mantêm uma replicação do VHB mais importante que os monoinfectados. Essa replicação pode ser controlada nos coinfectados por HIV com

o uso de TARV e, pela recuperação do sistema imunológico que advém com essa terapia, pode levar a dano hepático avaliado por intermédio do aumento das dosagens das transaminases.

Apesar das limitações impostas a essa pesquisa, como o fato do modelo do trabalho ser transversal e retrospectivo, a falta de dados de algumas variáveis por preenchimento incompleto de prontuários e a reduzida amostra de coinfectados, sua realização permitiu vislumbrar características próprias de cada grupo, o que pode servir como informações para medidas de prevenção e mesmo acompanhamento dessas subpopulações.

7 CONCLUSÃO

Do presente estudo, pode-se concluir que:

- Os grupos de pacientes mono infectados e co infectados, baseado nos perfis epidemiológicos analisados, apresentam provavelmente diferenças nos mecanismos de transmissão, sendo vertical e horizontal respectivamente.
- No tocante à replicação do VHB, no nosso trabalho, a maioria dos pacientes HBeAg positivo estava no grupo dos co infectados VHB/HIV e os HBeAg negativo nos mono infectados. Foram encontrados valores de HBV-DNA indetectáveis principalmente no grupo dos co infectados, enquanto que, nos mono infectados observou-se que indivíduos HBeAg positivo apresentaram valores de HBV-DNA acima de 2000 UI/ml em relação aos HBeAg negativo.
- Na avaliação da lesão hepática, tanto a ALT quanto a AST estiveram mais alteradas nos pacientes co infectados, quando analisadas categoricamente e em valores contínuos, do que nos pacientes mono infectados. No grupo dos mono infectados, somente aqueles HBeAg positivo apresentaram em sua maioria valores elevados de HBV-DNA e, concomitantemente, valores de ALT alterados.
- Evidenciou-se também, tanto a partir da análise bruta dos resultados obtidos pela USG abdominal assim como pelas análises estatísticas envolvendo o mesmo, que não houve diferença entre os grupos comparados em relação ao exame de imagem realizado, tendo a maioria dos laudos ausência de alterações em ambos os grupos.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR J. I. et al. **Avaliação preliminar da associação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com as hepatites virais do tipo B e C em dois centros de investigação do Brasil.** Revista Panamericana de Infectologia, v. 7(2), p.29-32, 2005.
- ARAÚJO, E. S. A. **O aBc das hepatites: manual clínico para o manuseio, terapia e prevenção da hepatite B.** Bristol-Myers Squibb. São Paulo. 2008. Disponível em: <<http://www.juntoscontrahepatiteb.com.br>>. Acesso em: 18 dez. 2010.
- BENHAMOU, Y. **Antiretroviral Therapy and HIV/Hepatitis B Virus Coinfection.** Clinical Infectious Diseases, v.38 (Suppl 2), p.98–103, 2004.
- BRANDÃO-MELLO, C. E.; PIRES, M. M. A.; GRIPP, K. **A Co-Infecção Pelos Vírus da Hepatite B (VHB) e da Imunodeficiência Humana (HIV) – Aspectos Clínicos e Terapêuticos.** Prática Hospitalar, ano X, nº 56, mar-abr, 2008.
- FALCÓ, V. et al. **Severe Nucleoside-Associated Lactic Acidosis in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: Report of 12 Cases and Review of the Literature.** Clinical Infectious Diseases, v 34, p.838–846, 2002.
- FERREIRA, M. S. **Diagnóstico e tratamento da hepatite B - Artigo de Atualização.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Minas Gerais, v. 33, n. 4, p. 389-400, jul-ago, 2000.

FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**. 2ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.

HSU, H. Y. et al. **Cellular immune response to hepatitis B core antigen in maternal-infant transmission of hepatitis B virus**. *Hepatology*, v. 15, p. 770-776, 1992.

MACHADO, A. et al. **Co-Infecção HIV/VHB**. *Gaz. med. Bahia*, v. 76 (S1), p. S69-S72, 2006.

MARINHO, C.; AGOSTINHO, C. **Hepatite B**. Editorial *Hepatites Víricas*. Núcleo de Gastrenterologia dos Hospitais Distritais, p.53-98, 2003.

MARTÍNEZ, E. et al. **Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy**. *AIDS* v.15, p.1261-1268, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para Tratamento da Co-Infecção entre HIV e Hepatites Virais**. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Programa Nacional de Hepatites Virais. Brasil, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico Hepatites Virais**. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Ano II, nº 01, 2010.

NÚÑEZ, M. **Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management.** Journal of Hepatology, v.44 p.132–139, 2006.

PARANA, R; ALMEIDA, D. **HBV epidemiology in Latin America.** Journal Clinical Virology, v. 34 (suppl 1), p. S130- 133, 2005.

PEREIRA, R. A. R. A. et al. **Hepatitis B Virus infection in HIV-positive population in Brazil: results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil.** BMC Infectious Diseases, v. 6, p. 34, 2006, disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/34>>. Acesso em: 17 fev. 2011.

PEREIRA, S. R. C. G. **Co-infecção por vírus da Hepatite B e vírus da Imunodeficiência Humana em países africanos.** Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes. Faculdade de Medicina de Lisboa, 2009.

PORCY, M. S. C. **Estudo soropidemiológico da co-infecção pelo Vírus da Hepatite B em portadores do HIV-1 e/ou com SIDA/ AIDS no estado do Amapá.** Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários. Universidade Federal do Pará. Belém, Pará, 2006.

PUOTI, M. et al. **Hepatitis B Virus Co-infection in Human Immunodeficiency Virus-infected Subjects.** AIDS Rev, v. 4, p. 27-35, 2002.

ROCKSTROH R.; WASMUTH J. **Co-infecção HIV e VHB.** HIV Medicine. Disponível em: <<http://hivmedicine.aidsportugal.com/html/disclaimer.html>>. Acesso em: 17 fev. 2011.

SCHINONI, M. I. **Fisiologia Hepática**. Gaz. med. Bahia, v. 76 (S1), p. S5-S9, 2009.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. **Boletim epidemiológico – Aids e DST**. Secretaria de Estado da Saúde – Coordenação Estadual de DST, Aids e Hepatites Virais. N° 26. Espírito Santo, junho de 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS INFECCIOSAS. **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manuseio da Hepatite B (e Delta)**. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Salvador, v. 10, Suplemento 1, ago, 2006.

SORIANO, V. et al. **Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel**. AIDS, v. 22, p. 1399–1410, 2008.

SOUZA, M. G. et al. **Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical v. 37(5), p. 391-395, set-out, 2004.

STUYVER, L. et al. **A new genotype of hepatitis B vírus: complete genome and phylogenetic relatedness**. Journal General Virology, v.81, p.67-74, 2000.

APÊNDICE A

FICHA PADRÃO ESPECÍFICA
AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B (VHB) NA
POPULAÇÃO HIV/AIDS QUANDO COMPARADAS À MONOINFECTADA PELO
VHB ACOMPANHADA EM AMBULATÓRIO DE INFECTOLOGIA DE UM
HOSPITAL FILANTRÓPICO DE VITÓRIA

Data da coleta de dados: __/__/__

1. Identificação e aspectos socioeconômicos:

Nome (iniciais): _____

Prontuário: _____

Procedência: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Relação conjugal: _____ Raça: _____

Uso de bebida alcoólica: () Sim () Não

2. Paciente portador de Hepatite Viral B:

Número de anos do diagnóstico: _____

Marcadores sorológicos: HBsAg: _____ HBeAg: _____ Anti-HBe: _____

Anti-HBc total: _____

Deteção e quantificação do VHB-DNA: _____

3. Paciente portador de HIV/AIDS:

Número de anos do diagnóstico: _____

Terapia Antirretroviral: () Sim () Não

Qual esquema de TARV: _____

Data de início de TARV: _____

Descontinuou terapia ART por hepatotoxicidade: () Sim () Não

Dosagem de células T CD4+: _____

Dosagem quantitativa de RNA do HIV (log): _____

4. Mecanismo de transmissão:

Uso de drogas ilícitas injetáveis: () Sim () Não

Uso de drogas ilícitas não injetáveis: () Sim () Não

Homossexual / bissexual: () Sim () Não

Hemotransfusão: () Sim – Data/ano: _____ () Não

Tatuagem / piercing: () Sim () Não

DST prévio: () Sim () Não

Parceiro (a) positivo: () Sim () Não

Mãe ou irmão (ã) positivo: () Sim () Não

5. Sorologias de outras coinfeções:

VDRL: _____

Anti-VHC: _____

6. Marcadores de lesão hepática:

Perfil bioquímico:

Aminotransaminases: _____ Alfa feto proteína (AFP): _____

Bilirrubina total (BT): _____ bilirrubina direta (BD): _____

Fosfatase alcalina (FA): _____ Gama glutamiltransferase (GGT): _____

Albumina: _____ Tempo de atividade da protrombina (TAP): _____

Exame de imagem:

Ultrassonografia (USG): _____

Tomografia computadorizada (TC) de abdome: _____

Anatomia patológica:

Biópsia hepática: _____

Outras considerações: _____

APÊNDICE B



EMESCAM

Tradição e Conhecimento em Saúde

DECLARAÇÃO

O projeto de pesquisa “**Avaliação da Infecção pelo Vírus da Hepatite B na População HIV/AIDS Comparada à Monoinfectada pelo HBV Acompanhadas em Ambulatório Especializado de um Hospital Filantrópico de Vitória - ES**”, cadastrado com o No **161/2010**, do pesquisador responsável “**Cláudia Biasutti**”, foi analisado e julgado pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta Instituição.

Declaramos que o referido projeto cumpre plenamente as exigências da resolução 196/96 e resoluções posteriores da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde e, portanto, foi **APROVADO**, pelo Colegiado do CEP na reunião ordinária de 14/12/2010.

Este projeto de pesquisa não poderá sofrer interrupção ou modificação na forma original apresentada sem o prévio conhecimento e consentimento deste CEP. Cabe esclarecer que o pesquisador responsável tem a obrigação de apresentar relatório dos resultados da pesquisa deste projeto ao CEP na data máxima de **14/12/2011**, sendo que o não cumprimento deste prazo resultará no impedimento do pesquisador responsável submeter novos projetos de pesquisa para análise neste CEP.

Vitória, 15 de dezembro de 2010

Dr. Elisardo C. Vasquez
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
EMESCAM