



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

SAULO MARTINS

**SOROPREVALÊNCIA DE MARCADORES DA INFECÇÃO
PELO HBV E DOS TÍTULOS DE anti-HBs EM INDIVÍDUOS
SOROPOSITIVOS PARA O HIV**

Florianópolis
2014

SAULO MARTINS

**SOROPREVALÊNCIA DE MARCADORES DA INFECÇÃO
PELO HBV E DOS TÍTULOS DE anti-HBs EM INDIVÍDUOS
SOROPOSITIVOS PARA O HIV**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do Grau de Mestre em Farmácia na área de concentração em Análises Clínicas.

Orientador: Prof^o. Dr. Arício Treitinger

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

MARTINS, SAULO
SOROPREVALÊNCIA DE MARCADORES DA INFECÇÃO PELO HBV E
DOS TÍTULOS DE anti-HBs EM INDIVÍDUOS SOROPOSITIVOS PARA O
HIV / SAULO MARTINS ; orientador, Arício Treitinger -
Florianópolis, SC, 2014.
110 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. HIV. 3. HBsAg. 4. anti-HBc. 5. anti-
HBs. I. Treitinger, Arício. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III.
Título.

“Soroprevalência de marcadores da infecção pelo HBV e dos títulos de anti-HBS em indivíduos soropositivos para o HIV”

POR

Saulo Martins

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e membros da Banca Examinadora, composta pelos Professores Doutores:

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Edelson Flávio Morato (UFSC – Membro Titular)



Prof. Dr. Leonardo De Lucca Schiavon (UFSC – Membro Titular)



Prof. Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco (UFSC - Membro Titular)



Prof. Dr. Arício Treitinger (UFSC – Orientador)

Profa. Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da
UFSC

Florianópolis, 12 de março de 2014.

Dedico esta obra aos meus pais,
Wellington (*in memoriam*) e Olga e
à minha esposa Simone.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Arício, pela paciência, compreensão, oportunidade e privilégio que me deu de trabalhar ao seu lado.

À chefia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Catarina, nas pessoas das Professoras Dr^{as}. Maria Luiza Bazzo e Maria Cláudia Santos da Silva.

À direção do Hospital Universitário de Santa Catarina na pessoa da Professora Maria de Lourdes Rovaris.

À todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Catarina, sobretudo aos funcionários do Setor de Coleta e Recepção, em especial a Maria Aparecida Rosa Cunha Cordeiro de Deus e aos demais funcionários dos referidos setores, os quais me ajudaram muitíssimo na coleta das amostras.

Aos funcionários do Setor de Imunologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Catarina, Emerita Quintina de Andrade Moura, Ione de Oliveira Gil, Michelle Andrigueti, Miguel Strazzer Neto e Patrícia Rosa de Oliveira, que realizaram as dosagens dos marcadores imunológicos para realização deste estudo.

Aos meus colegas de Setor de Carga Viral do HIV do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Catarina, Luiz Carlos Coelho e Rita Cassia Pasquali, pelo apoio nos momentos difíceis.

MUITO OBRIGADO.

RESUMO

SOROPREVALÊNCIA DE MARCADORES DA INFECÇÃO PELO HBV E DO TÍTULO DE anti-HBs EM INDIVÍDUOS SOROPositIVOS PARA O HIV

As infecções pelo HIV e pelo HBV são preocupantes problemas de saúde pública, sendo que, a infecção pelo HBV se constitui no principal problema mundial de saúde pública; estima-se que existam 350 milhões de portadores crônicos do HBV no mundo. No Brasil, a prevalência do HBV em geral é moderada (2% a 7%), com baixa taxa de infecção no Sul, média taxa de infecção no Nordeste e Sudeste e uma alta prevalência na região Amazônica, Espírito Santo e no oeste de Santa Catarina. O Brasil registrou 608.230 casos de AIDS desde 1980, o que representa uma prevalência média de 0.6% da população adulta. No início de 2014 poucos dados estão disponíveis sobre a prevalência dos marcadores de infecção e imunidade para hepatite B em indivíduos soropositivos para o HIV. Objetivos: Estabelecer a prevalência dos marcadores de infecção, de imunidade para o vírus da hepatite B e a cobertura vacinal contra HBV em indivíduos adultos HIV soropositivos confirmados residentes na região metropolitana de Florianópolis. População: Participaram deste estudo, realizado no período de outubro de 2012 a março de 2013, 300 voluntários, comprovadamente soropositivos para o HIV. Dados sócios demográficos como a idade, gênero, etnicidade, escolaridade, renda mensal, tempo do diagnóstico do HIV, tempo de terapia antirretroviral, forma mais provável da infecção pelo HIV e o resultados de carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD₄, foram obtidos dos pacientes. Resultados: A prevalência dos marcadores HBsAg, anti-HBc foi de 2,3% e 29,3%, respectivamente. O marcador de imunidade anti-HBs, apresentou prevalência de 56,7% nos pacientes estudados; 43,3% dos pacientes estudados apresentavam título menor que 2,0 mUI/mL, em 9,7% o título estava entre 2,1 e 10,0 mUI/mL e em 47,0% o título era maior que 10,1 mUI/mL. A cobertura vacinal foi de 57,4%. Dos pacientes vacinados, se verificou que 15,3%, 7,7% e 34,3% apresentavam título de anti-HBs < 2,1 mUI/mL, de 2,1 a 10,0 mUI/mL e >10,1 mUI/mL, respectivamente. Conclusões: A prevalência dos marcadores HBsAg e anti-HBc apresentou uma redução expressiva, quando comparados aos resultados verificados em 1999, em estudo feito na mesma região e população alvo. A cobertura vacinal da população estudada, de 57,4% é significativa, mas a disponibilidade da

vacina pode ser ainda melhor divulgada e intensificada/ampliada pelo Ministério da Saúde.

Palavras Chave: HIV. HBsAg. anti-HBc. anti-HBs. Florianópolis. Soroprevalência.

ABSTRACT

SEROPREVALENCE OF HBV MARKERS OF INFECTION AND TITLE OF anti-HBs IN INDIVIDUALS SEROPOSITIVE HIV

Introduction: HIV infection and HBV are two troubling public health problems, and that HBV infection is the main global public health problem, it is estimated that there are 350 million chronic carriers of HBV. In Brazil, the prevalence of HBV is generally moderate (2 % to 7 %), with low infection rate in the South, the average rate of infection in the Northeast and Southeast and a high prevalence in the Amazon, the Espírito Santo and the western region of Santa Catarina. There are in Brazil registered 608,230 cases of AIDS since 1980, representing an average prevalence of 0.6 % of the adult population. There are currently few data are available on the prevalence of markers of infection and immunity to hepatitis B in HIV-seropositive individuals. Objectives: To determine the prevalence of markers of infection, immunity to hepatitis B virus and HBV vaccination coverage in adults confirmed HIV seropositive residents in the metropolitan region of Florianópolis. Population: The study, was conducted from October 2012 to March 2013, 300 volunteers, proven HIV seropositive. Demographic social data such as age, gender, ethnicity, education, income, time of HIV diagnosis, duration of antiretroviral therapy, most likely form of HIV infection and the results of HIV viral load and CD4 counts were obtained from patients. Results: The prevalence of HBsAg, anti-HBc was 2.3% and 29.3%, respectively. The marker of immunity anti-HBs, showed a prevalence of 56.7% in the patients studied, 43.3% of patients had a lower titer than 2.0mIU/mL, in 9.7% the titer was between 2.1 and 10.0mIU/mL and 47.0% greater than the titer was 10.1mIU/mL. Vaccination coverage was 57.4%. Of the vaccinated patients, it was found that 15.3%, 7.7% and 34.3% had a titer of anti-HBs < 2.1mIU/mL, 2.1 to 10.0mIU/ml and > 10.1mIU/mL, respectively. Conclusions: The prevalence of HBsAg and anti-HBc showed a significant reduction when compared to those recorded in 1999, in a study done in the same area and target population results. The vaccination coverage of the population studied, 57.4% is significant, but the availability of the vaccine may be even better publicized and intensified / amplified by the Brazilian Ministry of

Key Words: HIV. HBsAg.anti-HBc. anti-HBs. Florianópolis.
Seroprevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura esquemática do HBV, proteínas virais e estrutura esquemática do genoma.	30
Figura 2 - Modelo de ciclo de vida do HBV em hepatócitos polarizados.	33
Figura 3 - Curso natural da infecção crônica pelo HBV.	36
Figura 4 - Marcadores virais da infecção pelo HBV incluindo as proteínas codificadas pelo genoma viral o DNA do HBV.	38
Figura 5 - Evolução dos marcadores sorológicos durante a infecção pelo HBV resolvida.	39
Figura 6 - Significado da detecção isolada do anti-HBc na infecção oculta pelo HBV e/ou na infecção por variantes HBsAg negativas.	40
Figura 7 - Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV.	41
Figura 8 - Curso sorológico da hepatite B aguda.	42
Figura 9 - Curso sorológico típico da infecção crônica pelo HBV.	43
Figura 10 - Estrutura do HIV.	46
Figura 11 - Organização do genoma do HIV-1 e HIV-2.	47
Figura 12 - Ciclo de vida do HIV.	50
Figura 13 - Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com os períodos que surgem após a infecção e seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo.	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação da classificação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) da Organização Mundial de Saúde (OMS) com a classificação do CDC,*em relação à contagem de linfócitos CD4 e porcentagem de linfócitos totais.	53
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes soropositivos para o HIV estudados, de acordo com os aspectos sócio-demográficos, idade, gênero, etnicidade, escolaridade e renda.	65
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes soropositivos para o HIV estudados de acordo com: carga viral do HIV, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de terapia antirretroviral e número de linfócitos CD ₄ /mm ³	66
Tabela 3 - Prevalência, isolada, dos marcadores de infecção e imunidade para a hepatite B, HBsAg, antiHBc e antiHBs, entre os pacientes estudados.	73
Tabela 4 - Títulos de anti-HBs na população soropositiva para o HIV estudada.	73
Tabela 5 - Títulos de anti-HBs e cobertura vacinal entre os pacientes soropositivos para o HIV estudados.	74
Tabela 6 - Perfil sorológico para os marcadores de hepatite B, HBsAg, antiHBc e anti-HBs dos pacientes estudados.	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
ALT	- Alanina Aminotransferase
Anti-HBc	- Anticorpo Contra o HBcAg
Anti-HBe	- Anticorpo Contra o HBeAg
Anti-HBs	- Anticorpo Contra o HBsAg
APOBEC3	- Apolipoproteína B
AZT	- Azidotimidina
Butang®	- Vacina Recombinante Contra a Hepatite B Produzida pelo Instituto Butantan
CA	- Capsídeo
CBP/p300	- Histona Acetilase
CccDNA	- DNA Circular Covalentemente Fechado
CDC	- <i>Centers for Disease Control</i>
CD ₄	- Linfócitos T CD ₄
CHB	- Hepatite B crônica
CMIA	- Imunoensaio de Micropartículas por Quimioluminescência
CORE	- Nucleocapsídeo
CUTOFF	- Índice de Corte
CCR5	- Co-receptor do HIV na Célula Hospedeira
CXCR4	- Co-receptor do HIV na Célula Hospedeira
DAH	- Doença Avançada pelo HIV
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DST-AIDS	- Doenças Sexualmente Transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
ELFA	- Ensaio Imunológico Fluorescente Ligado à Enzima
ELISA	- Ensaio Imunoenzimático
EM	- Integrase
EQL	- Ensaio Imunológico com Revelação Quimioluminescente
EUA	- Estados Unidos da América
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FUNASA	- Fundação Nacional de Saúde
HAART	- Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HBcAg	- Antígeno CORE do HBV
HBeAg	- Antígeno “e” do Vírus HBV
HBsAg	- Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
HBV	- Vírus da Hepatite B
HBx	- Proteína X

HDV	- Vírus da Hepatite Delta
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HNF1/4	- Receptor Nuclear do HBV
HSH	- Homens que Fazem Sexo com Homens
HTLV-III	- Vírus Linfotrópico Humano tipo III
IB	- Imunoblot
IBR	- Imunoblot Rápido
IE	- Imunoensaio
IFI	- Imunofluorescência Indireta
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IP/r	- Inibidor da Protease Reforçado com Ritonavir
ITRN	- Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	- Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeos
LAV	- Vírus Associado à Linfadenopatia
LIA	- Imunoensaios em Linha
LTR	- Repetições Terminais Longas
MA	- Matriz
MEIA	- Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas
MS	- Ministério da Saúde
MSM	- Mulheres que Fazem Sexo com Mulheres
NC	- Núcleo capsídeo
NIAID	- <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
NTCP	- Co-receptor Polipeptídico de Taurocolato de Sódio (também conhecido como SLC10A1)
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCAF/GCN5	- Histona Acetilase
pgRNA	- RNA Pregenômico
PNI	- Programa Nacional de Imunizações
PR	- Protease
rcDNA	- DNA Circular Afrouxado
rHBcAg	- Antígeno CORE Recombinante do Vírus da Hepatite B.
rHBsAg	- Antígeno de Superfície Recombinante do Vírus da Hepatite B.
RNA	- Ácido Ribonucleico
RNAm	- RNA Mensageiro
RVs	- Células de Reação
SAS/MS	- Serviço de Assistência Social do Ministério da Saúde

SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STAT3	- Receptor Nuclear do HBV
SU	- Superfície ou gp120
TAP/NFX1	- Fator de Exportação Nuclear 1
TARV	- Terapia Antiretroviral
TasP	- Tratamento como Prevenção
TM	- Transmembrana ou gp4
TR	- Transcriptase Reversa
TR	- Teste Rápido
TV	- Transmissão Vertical
UDI	- Usuários de Drogas Injetáveis
UNAIDS	- <i>Unite the World Against AIDS</i>
URLs	- Unidades de Luz Relativas
WB	- <i>Western Blot</i>
WHO	- <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	29
2.1. INFECCÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV).....	29
2.1.1. Considerações Gerais.....	29
2.1.2 Epidemiologia da Infecção Pelo HBV	29
2.1.3 virologia.....	30
2.1.4 Transmissão.....	31
2.1.5 A Infecção dos Hepatócitos Pelo HBV - Modelo em Hepatócitos Polarizados	32
2.1.6 Aspectos Clínicos.....	34
2.1.6.1 Contaminação e Incubação.....	34
2.1.6.2 Hepatite Aguda.....	35
2.1.6.3 Hepatite Crônica.....	36
2.1.7 Diagnóstico	37
2.1.7.1 Marcadores Viroológicos	38
2.1.7.1.2 <i>Diagnóstico Primário</i>	38
2.1.8 Tratamento	43
2.2 INFECCÃO PELO HIV	44
2.2.1 Considerações Gerais	44
2.2.2 Virologia	46
2.2.3 Patogênese	48
2.2.3.1 Classificação da Infecção Pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	51
2.2.4 Transmissão do HIV	53
2.2.5 Prevenção	55
2.2.6 Diagnóstico	55
2.2.7 Tratamento.....	58
3 COINFECCÃO HIV/HBV	61
4. MATERIAIS E MÉTODOS	63
4.1 CASUÍSTICA	63
4.2 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO	63
4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS.....	64
4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....	65
4.5 METODOLOGIAS.....	67

4.5.1 Análise Laboratorial	67
4.5.2 Ensaio Qualitativo Para HBsAg.....	67
4.5.3 Ensaio Qualitativo Para anti-HBc Total.....	68
4.5.4 Ensaio Quantitativo Para anti-HBs	68
4.5.5 Ensaio Qualitativo Para IgM anti-HBc.	69
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	71
6. RESULTADOS.....	73
7. DISCUSSÃO.....	77
7.1 PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DE INFECÇÃO PELO HBV, HBsAg e anti-HBc	77
7.2. COBERTURA VACINAL E PREVALÊNCIA DO MARCADOR DE IMUNIDADE CONTRA HEPATITE B, anti- HBs.....	79
8. CONCLUSÕES.....	85
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
ANEXOS.....	105
ANEXO 1- CARTA DE ESCLARECIMENTO	105
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESLARECIDO.....	107
ANEXO 3- APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC, CONFORME PARECER 94.398-10/09/2012.....	109
ANEXO 4 – FICHA DE CADASTRO DE PACIENTE.....	110

1 INTRODUÇÃO

A co-infecção pelos Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV) e o vírus da Hepatite B (HBV) é relativamente comum. Mundialmente cerca de 10% das pessoas infectadas pelo HIV são portadores crônicos do HBV, isso se deve ao fato destes dois vírus terem em comum as mesmas rotas de transmissão. Por isso, o interesse em se conhecer o perfil sorológico para o HBV em pacientes soropositivos para o HIV atrai muito interesse em pesquisas, já que não se tem uma vacina para o HIV; entretanto a vacina contra o HBV está consolidada há mais de vinte anos.

Este estudo procurou estabelecer o perfil sorológico para hepatite B em pacientes HIV positivo e que fazem seu monitoramento da carga viral do HIV no Hospital Universitário de Santa Catarina, estabeleceu-se a soroprevalência dos marcadores da infecção pelo HBV (HBsAg e anti-HBc) e dos títulos de anti-HBs, para verificar a cobertura vacinal para hepatite B nestes indivíduos.

Esta pesquisa vem se somar a uma série de estudos realizados anteriormente em Santa Catarina em populações de soropositivos para o HIV (2000), adolescentes (2009, 2010), conscritos (2011).

A implantação progressiva da vacinação contra a hepatite B foi estendida em 2013 para a população com até 49 anos, com a recomendação de não negar a vacina a maiores de 49 anos que desejarem ser vacinados. Neste sentido o panorama da prevalência destes marcadores deve mudar de forma expressiva, nos próximos anos, em relação aos marcadores de infecção, por isto o interesse de estabelecer-se a prevalência destes marcadores em 2012/2013, criando um marco para futuros estudos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

2.1. INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV).

2.1.1. Considerações Gerais.

Importante salientar evidências da infecção pelo HBV estar presente entre a espécie humana há provavelmente, milhares de anos (DÉNY, 2010). Porém a primeira descrição desta infecção como importante problema de saúde pública, aconteceu em 1883, em decorrência de efeito adverso verificado após campanha de vacinação dos estivadores do porto de Bremen, Alemanha contra varíola. Após algumas semanas foi observado um surto de icterícia que acometeu em aproximadamente 15% dos vacinados (LURMAN, 1885, apud SHEPPARD, 2006).

Contudo, a etiologia da hepatite sérica foi conhecida apenas na década de 1960 quando Baruch S. Blumberg, descobriu no sangue de aborígenes australianos um antígeno, denominado inicialmente de antígeno Austrália e o associou como agente causador da hepatite viral (BLUMBERG, 1969). Mais tarde este antígeno veio a ser conhecido como sendo o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, ou HBsAg. No início da década de 1980, o genoma do vírus foi sequenciado. As primeiras vacinas foram produzidas a partir do vírus inativado e testadas de 1981 em diante (WHO, 2012).

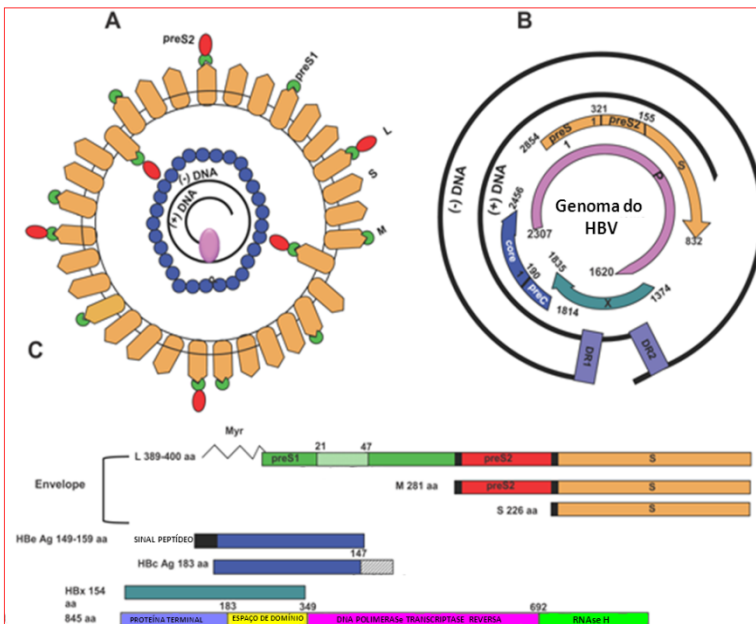
2.1.2 Epidemiologia da Infecção Pelo HBV

Apesar das primeiras vacinas contra o vírus da hepatite B (HBV) terem sido licenciadas em 1982, esta infecção ainda se constitui no principal problema mundial de saúde pública. Estima-se que existam 350 milhões de portadores crônicos do HBV, sendo que, cerca de dois bilhões de pessoas (aproximadamente 1/3 da população mundial), foi em dado momento infectada por este vírus (CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC), 2010). Além disso, a infecção pelo HBV é responsável por 500.000 a 700.000 mortes a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2012), sendo sua prevalência maior na Ásia, África, Sul da Europa e América Latina (DÉNY, 2010). A infecção pelo HBV é responsável, também, por aproximadamente um terço dos casos de cirrose hepática e metade de todos os casos de hepatocarcinoma. (SHEPARD, 2006).

2.1.3 virologia.

O HBV pertence à família *Hepadnaviridae*, composto de um envelope viral com diâmetro de 42nm que circunda o nucleocapsídeo. O envelope é formado principalmente por lipídeos e proteínas. A camada interna, denominada de nucleocapsídeo, abriga material genômico que é composto de duas fitas de DNA de extensões diferentes, com aproximadamente 3.200 pares de bases (Figura 1) (EZZIKOURI, 2014).

Figura 1 - Estrutura esquemática do HBV, proteínas virais e estrutura esquemática do genoma.



Fonte: Adaptado de EZZIKOURI, (2014).

O genoma do HBV é constituído de quatro genes principais denominados de S, C, X e P. O gene “S” e as regiões pré-S1 e pré-S2/S são responsáveis pela codificação das três proteínas do envelope: a longa, a média e a curta.

A proteína curta é o principal componente estrutural do envelope do HBV (LIANG, 2009). O antígeno de superfície do HBV (HBsAg) apresenta imunogenicidade complexa com um determinante antigênico comum às diversas variantes, designado como “a”, e com dois pares de

alelos mutuamente exclusivos de diferentes sub-determinantes d/y e w/r, o que possibilita a formação de quatro subtipos principais: adw, ayw, adr e ayr (ALVARIZ, 2006). O gene “C” codifica a proteína do nucleocapsídeo, também denominada de antígeno do *core* (HBeAg). O HBeAG não é secretado na corrente sanguínea, mas é expresso na membrana dos hepatócitos e é um importante mediador da resposta imune do organismo à infecção pelo HBV. A codificação da proteína “X”, com 154 aminoácidos é codificada pelo gene “HBx”. Esta proteína é encontrada tanto no citoplasma do hepatócito, como também no seu núcleo. A função desta proteína é conhecida como fator de transcrição gênica. O gene “P” é responsável pela codificação da polimerase, responsável pela degradação do nucleocapsídeo e replicação do genoma do HBV (FIGURA 1) (EZZIKOURI, 2014).

2.1.4 Transmissão.

O HBV é transmitido através de exposição percutânea ou exposição da mucosa ao sangue ou a outros fluídos corporais infectados. A transmissão do HBV ocorre por meio de diferentes formas de contato como: perinatal, materno fetal, sexuais, familiares não sexuais, ocupacionais, compartilhamento de seringas (ALTER, 2006). A transmissão do HBV também está associada com a realização de tatuagens e acupuntura. Em alguns países, a colocação de piercings e a história de aborto são importantes fatores de risco para infecções virais. (ZENEBE, 2014).

As maiores concentrações de vírus da hepatite B infectantes são encontradas no sangue e soro. Entretanto, o HBV pode, também, ser transmitido através de outros fluídos corporais, como sêmen e saliva. Pessoas com infecção crônica pelo HBV são as maiores fontes de transmissão, embora qualquer pessoa soropositiva para o HBsAg seja potencialmente transmissora. As exposições perinatal e sexual se constituem em formas altamente eficientes de transmissão. Entretanto, ela também pode ocorrer por meio de contatos domiciliares contaminados, tendo em vista que o HBV permanece estável e infectante por sete dias em superfícies de objetos (SHEPPARD, 2006).

A transmissão do HBV apresenta diferentes padrões, os quais dependem da categoria de endemecidade (elevada, média ou baixa) da infecção na região. Em regiões de alta endemecidade a transmissão perinatal e a exposição familiar por contato habitual são as formas mais frequentes de transmissão. Nos países de baixa endemecidade a transmissão é verificada, principalmente, em adultos jovens, e através de

relações sexuais, bem como com o uso de drogas injetáveis e em decorrência da imigração de pessoas de regiões onde a endemicidade do HBV é elevada. Em países com endemicidade intermediária se verifica um padrão misto de transmissão que inclui a transmissão perinatal, sexual e outras formas (ALTER, 2003). Contudo, dependendo da existência de populações indígenas e grupos de imigrantes, é possível encontrar subpopulações altamente endêmicas em países onde a endemicidade é baixa, (SHEPARD, 2006).

2.1.5 A Infecção dos Hepatócitos Pelo HBV - Modelo em Hepatócitos Polarizados

A primeira etapa da infecção pelo HBV é o reconhecimento das proteínas virais pelos receptores celulares, mas os co-receptores também são importantes no processo de ligação do vírus à superfície da célula e, na especificidade do hospedeiro, assim como, no tropismo por tecido específico. A proteína L do HBV desempenha papel fundamental na ligação do vírus aos receptores, assim como a exposição do PreS1 no exterior do envelope viral (EZZIKOURI, 2014).

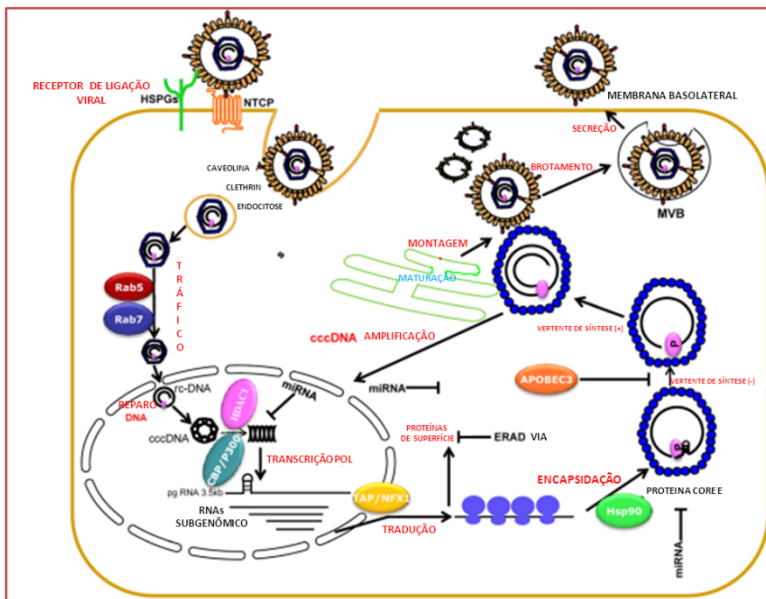
Estudos *in vitro* mostram que o HBV pode entrar nos hepatócitos se utilizando de um sistema que envolve a interação com receptores, co-receptores e a absorção viral. Segundo estes estudos, a ligação inicial do HBV ocorre através das cadeias laterais de carboidratos encontrados nos proteoglicanos de heparan sulfato (HSPGs), receptores para o HBV expressados pelos hepatócitos. Entretanto, por causa de sua expressão por diferentes células, os HSPGs não explicam o hepatotropismo do HBV (SCHULZE, 2007; LEISTNER, 2008).

Para a entrada do HBV no hepatócito é necessária a ligação a um co-receptor polipeptídico de taurocolato de sódio (NTCP, também conhecido como SLC10A1). Este co-receptor é uma molécula de ligação do domínio préS1 da superfície dos hepatócitos (YAN, 2012). Ademais, de acordo com Macovei e colaboradores (2010), para a entrada do HBV nos hepatócitos é necessária, ainda, além da ligação aos receptores e co-receptores, a endocitose, que por sua vez, é mediada por co-fatores da célula hospedeira como a caveolina-1.

Após a endocitose, o HBV deve seguir uma via complexa, até alcançar o núcleo da célula, onde ocorre a transcrição do genoma e a replicação (Figura 2). Vários eventos são críticos para que ocorra a infecção produtiva, que incluem, também, a liberação do DNA do nucleocapsídeo, cujos mecanismos moleculares continuam desconhecidos. Contudo, estudos recentes mostram que, a infecção do

hepatócito pelo HBV, depende fortemente da expressão, pelo hospedeiro, dos fatores Rab 5 e Rab 7 e que, a não expressão dos mesmos, resulta na inibição significativa das fases iniciais da infecção (MACOVEI, 2013) (Figura 2).

Figura 2 - Modelo de ciclo de vida do HBV em hepatócitos polarizados.



Fonte: Adaptado de EZZIKOURI, (2014).

Após a liberação do capsídeo, o DNA circular afrouxado (rcDNA) é translocado para o núcleo e convertido em DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), por um mecanismo ainda desconhecido que, provavelmente, envolve enzimas de reparo celular (WEI, 2010). A fita menor de DNA do cccDNA serve como modelo para a transcrição das duas fitas de RNA pregenômico (pgRNA) e RNA subgenômico, os quais, servem como molde para a transcrição reversa do DNA viral e também como mensagem para a síntese de proteínas virais pela RNA polimerase II (SEEGER, 2000).

O cccDNA também funciona como reservatório responsável pela persistência da replicação e, por isso, é considerado como marcador confiável da infecção pelo HBV (LEVRERO, 2009). A proteína “x” do HBV é essencial para a manutenção da transcrição do cccDNA do HBV estimulando a acetilação das proteínas das histonas (LUCIFORA, 2011).

Para que a acetilação das histonas ocorra é necessário o recrutamento de histona acetilases como CBP/p300 e PCAF/GCN5 (Figura 2) (BELLONI, 2009).

Entretanto, também outros fatores de transcrição e receptores nucleares são importantes na regulação da transcrição do HBV, como o STAT3 e o HNF1/4 (WANG, 2009). A transcrição depende ainda do fator de exportação nuclear 1 TAP/NFX1 e pelo HBcAg que regula a exportação do pgRNA formado para o citoplasma (LI, 2010). No citoplasma o pgRNA é traduzido, formando as proteínas do *core* e a polimerase que se liga à estrutura *stem-loop* do RNA, iniciando o empacotamento da simples molécula de pgRNA, em um nucleocapsídeo imaturo (EZZIKOURI, 2014).

A transcrição reversa do pgRNA para a menor fita do DNA, regulada pelo Hsp90 é seguida pela degradação do pgRNA pela RNase H em polimerase do HBV. Os 15-48 nucleotídeos 5' terminais não são degradados e servem para iniciar a síntese do DNA, resultando na formação do rcDNA. Capsídeos maduros contendo rcDNA podem ser reciclados para amplificação do cccDNA, ou reunidos com proteínas da superfície viral no retículo endoplasmático rugoso para formar novas partículas virais que são liberados pelo hepatócito. Contudo o mecanismo molecular de formação e liberação ainda é, em grande parte, desconhecido (DANDRI, 2012). Cabe destacar que, algumas variantes da apolipoproteína B, como a APOBEC3, podem afetar a transcrição do HBV, introduzindo hipermutações na fita menor do DNA em formação, e pela inibição da transcrição reversa, não dependente da atividade das deaminases (TURELLI, 2004; HENRY, 2009, NOGUCHI, 2009).

A compreensão de todo o mecanismo, desde entrada do HBV nos hepatócitos, até a liberação dos novos vírus formados, pode resultar em mudanças de paradigmas e no desenvolvimento de novos métodos terapêuticos para combater a infecção, tanto na fase aguda, como na fase crônica, melhorando os resultados no tratamento dos pacientes (VOLZ, 2013; EZZIKOURI, 2014).

2.1.6 Aspectos Clínicos.

2.1.6.1 Contaminação e Incubação

Segundo Dény e Zoulin (2010), após a contaminação, ocorre o período incubação que é, geralmente, de dois a três meses, e após este, ocorre a hepatite. Dependendo da intensidade da resposta imunológica contra os antígenos virais, a hepatite pode apresentar severidade

variável. No fígado, as características de necrose hepatocelular estão frequentemente associadas como efeito citopático da infecção viral. O período de incubação é seguido por um período prodromal inferior a duas semanas em que podem ser observados sintomas como febre, fadiga, anorexia, náuseas, desconforto abdominal e dores corporais, podendo raramente ocorrer erupções cutâneas.

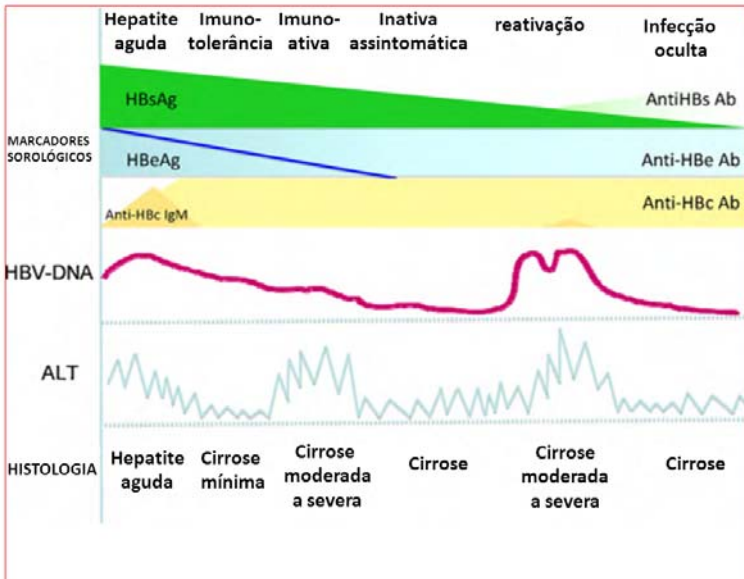
2.1.6.2 Hepatite Aguda

A infecção aguda é clinicamente assintomática em 60 a 80% dos casos e os pacientes apresentam doença subclínica com citólise hepática e consequente aumento dos níveis séricos das transaminases alanino transferases e aspartato transaminase, aumento dos níveis de HBsAg, HBeAg, antiHBc IgM e DNA do HBV (Figura 3).

Os sintomas leves incluem fadiga, astenia e náusea. Em menos de um terço dos casos se observa icterícia associada com urina escura, em decorrência da elevação dos níveis de bilirrubina conjugada. Após a fase aguda, que dura aproximadamente duas semanas, a astenia pode persistir por meses, enquanto o HBsAg e HbeAg são clareados e o DNA do HBV se torna indetectável.

A falência hepática severa ocorre em menos de 1% dos casos. Nestes casos, no primeiro estágio, são observados sintomas como: súbito aparecimento de febre, dor abdominal, vômitos, icterícia e sintomas neurológicos de encefalopatia hepática. No segundo estágio são observados tremores e desorientação e, no terceiro estágio, o coma. Associado à falência hepática, os níveis de HBsAg e DNA do HBV podem cair rapidamente e se tornarem indetectáveis em pacientes com coma hepático.

Figura 3 - Curso natural da infecção crônica pelo HBV.



Fonte: Adaptado DÉNY, (2010).

2.1.6.3 Hepatite Crônica

De acordo com Dény e colaboradores (2010), o HBV descrito como do tipo selvagem é capaz de expressar HBeAg, enquanto aqueles que apresentam mutações do tipo pré C e C não apresentam esta capacidade. A história natural da hepatite crônica sem terapia é descrita através de cinco fases: imuno tolerante, imuno reativa, portador assintomático do HBV, hepatite crônica HBeAg negativa e HBsAg negativa (Figura 3), enquanto a definição clássica de hepatite crônica inclui apenas a reação positiva para a pesquisa de HBsAg, por mais de seis meses.

A fase imuno tolerante é caracterizada pelos elevados níveis de replicação, níveis normais das aminotransferases, com resposta inflamatória fraca, que resulta em destruição de hepatócitos, ou até mesmo sem resposta inflamatória, sem ou com lenta progressão da fibrose. Durante a infecção pelo HBV selvagem, a diminuição dos níveis de HBeAg é muito lenta. Esta fase ocorre por tempo prolongado em pacientes infectados por via perinatal ou quando a infecção ocorre no início da infância.

A fase imunorreativa que pode durar desde poucos meses a anos, um baixo nível de replicação é verificado. Mas, acentuado ou moderado processo de destruição inflamatória, e rápida progressão para fibrose pode ocorrer. Em pacientes com infecção pelo HBV selvagem, a diminuição espontânea do HBeAg é elevada, mas pode ocorrer apenas quando a fibrose já está consolidada. Esta fase pode ser seguida de um longo período de tolerância imunológica e é verificada em pacientes que foram infectados quando já adultos.

A fase de portador assintomático ocorre após a soroconversão de HBeAg para anti-HBe e é caracterizada por níveis séricos normais das aminotransferases e níveis baixos ou indetectáveis de DNA do HBV. Em consequência do controle imunológico da infecção, esse estágio está associado com desfecho favorável e com risco muito baixo de cirrose hepática ou hepatocarcinoma na maioria dos pacientes. Além disso, o desaparecimento do HBsAg e a soroconversão para anti-HBs pode ocorrer espontaneamente após vários anos enquanto o DNA do HBV persiste indetectável.

A fase de hepatite crônica HBeAg negativa pode ocorrer durante o processo imuno reativo, após a soroconversão de HBeAg para anti-HBe e pode representar uma mudança na história da hepatite B crônica. É caracterizada por um período de reativação da replicação viral com níveis de DNA do HBV e de aminotransferases flutuantes.

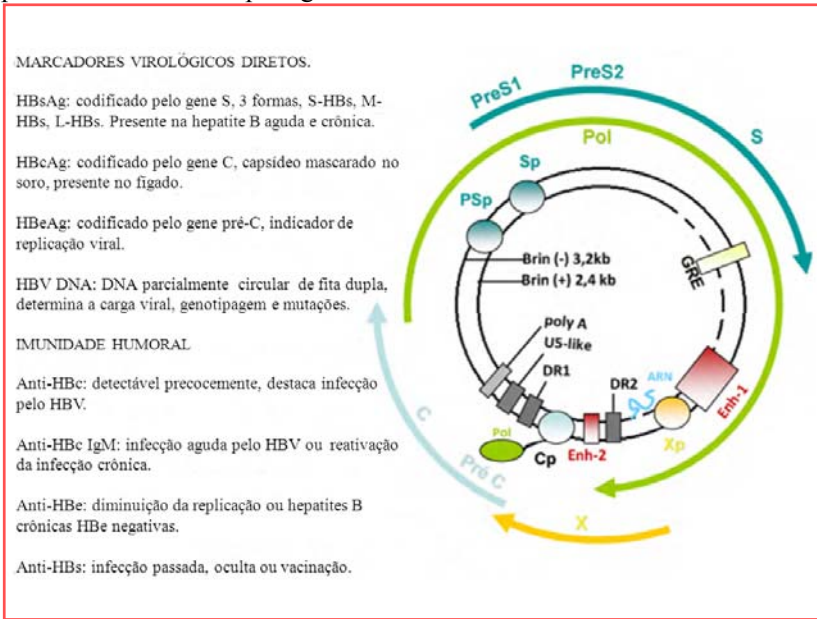
A fase HBsAg negativa, após o desaparecimento do HBsAg, o DNA do HBV persiste no fígado, e um baixo nível de replicação pode ocorrer. Geralmente o anti-HBc é claramente detectável com ou sem a detecção sérica de níveis de anti-HBs. Os níveis de DNA do HBV são raramente detectáveis. O desaparecimento do HBsAg está associado com desfecho favorável e com baixo risco de cirrose e hepatocarcinoma.

Contudo, a hepatite B oculta pode estar presente em pacientes HBsAg negativos em decorrência de infecção por HBV mutante (RAIMONDO, 2008). Enquanto a imunossupressão pode resultar em reativação severa do HBV em pacientes em que a infecção se encontra nesse estágio, assim como em pacientes com infecção resolvida (ZIAKAS, 2009; PALMORE, 2009).

2.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico e o acompanhamento da infecção pelo HBV são realizados com base em análises complementares de marcadores imunológicos e virais (Figura 4), assim como, na avaliação da morfologia e das funções hepáticas.

Figura 4 - Marcadores virais da infecção pelo HBV incluindo as proteínas codificadas pelo genoma viral o DNA do HBV.



Fonte: Adaptado de Dény (2010).

2.1.7.1 Marcadores Viroológicos

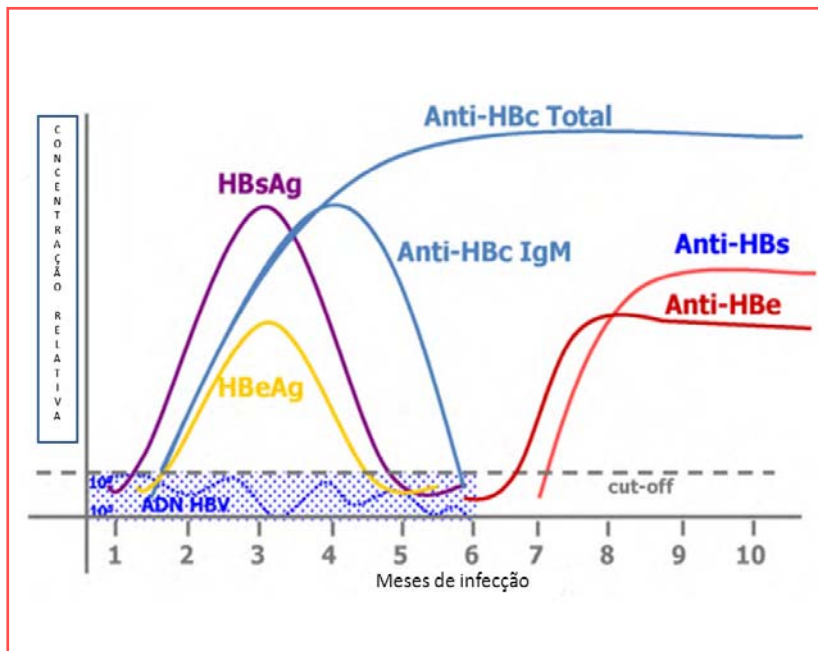
2.1.7.1.2 Diagnóstico Primário

O diagnóstico primário se baseia em marcadores sorológicos da infecção pelo HBV, incluindo a pesquisa do HBsAg no soro, assim como a pesquisa dos anticorpos contra o antígeno do capsídeo (anti-HBc). O antígeno do capsídeo (HBcAg) não é encontrado no soro, porque ele se encontra embutido no envelope viral incorporados pelo HBsAg. Se o resultado da pesquisa do HBsAg e do anti-HBc forem negativos, Não há argumento para sustentar uma infecção pelo HBV selvagem. Se ambos forem positivos, aguda ou crônica infecção pode ser diferenciado pela história clínica e anti-HBc IgM (Figura 5).

Entretanto, a detecção de anticorpos anti-HBc IgM não confirmam, necessariamente, a infecção aguda, pois podem indicar

reativação viral durante a infecção crônica, principalmente, quando os níveis são baixos (DÉNY, 2010).

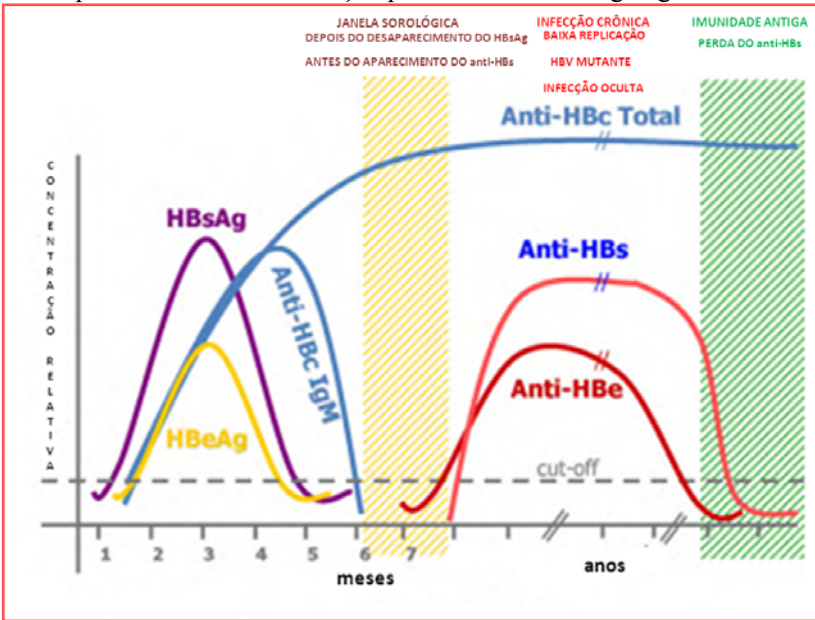
Figura 5 - Evolução dos marcadores sorológicos durante a infecção pelo HBV resolvida.



Fonte: Adaptado de Dény, 2010.

No caso de pesquisa para o anti-HBc positiva e para o HBsAg negativa, a determinação do anti-HBs pode ser útil, pois o resultado negativo para HBsAg e positivo para anti-HBc e anti-HBs, teoricamente, indicam infecção passada. Contudo, estes resultados podem também ser verificados em casos de infecção oculta, com níveis muito baixos de DNA do HBV. Os marcadores sorológicos virais apresentam comportamento diferente na infecção oculta pelo HBV e/ou na infecção por variantes HBsAg negativas. A detecção isolada do anti-HBc pode ocorrer durante a janela sorológica, verificada após a infecção aguda, mas pode, também, refletir imunidade decorrente de infecção passada, após uma possível perda de anticorpos anti-HBs. Por outro lado, o anti-HBc isolado é encontrado, às vezes, durante a infecção crônica pelo HBV mutante (Figura 6) (DÉNY, 2010).

Figura 6 - Significado da detecção isolada do anti-HBc na infecção oculta pelo HBV e/ou na infecção por variantes HBsAg negativas.



Fonte: Adaptado de Dény, 2010.

De acordo o Ministério da Saúde (2008), a presença ou não dos antígenos HBsAg e HBeAg, e dos anticorpos anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc Total e anti-HBs são determinantes no diagnóstico e, também, no monitoramento do quadro clínico dos pacientes conforme caracterizado pela Figura 7.

O HBV apresenta principalmente os seguintes antígenos que tem um importante papel no diagnóstico, o de superfície (HBsAg), o do nucleocapsídeo (HBcAg) e o central (HBeAg). A cada um dos antígenos virais corresponde a produção de um anticorpo respectivo no hospedeiro: HBsAg e anti-HBs (anticorpo contra o antígeno “s” do vírus HBV); HBcAg e anti-HBc (anticorpo contra o antígeno “c” do vírus HBV); HBeAg (antígeno “e” do vírus HBV) e anti-HBe (anticorpo contra o antígeno “e” do vírus HBV (GROB, 1998; GANEN & PRINCE, 2004).

Figura 7 - Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG**	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda final ou hepatite crônica	(+) (+) (+)	(+) (-) (-)	(-) (-) (-)	(+) (+) (+)	(-) (+) (-)	(-) (-) (-)
Início fase convalescente	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infecção passada recente.	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)***
Imunidade, resposta vacinal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

**Devido à indisponibilidade comercial deste marcador, utiliza-se o anti-HBc total como teste de triagem.

***Com o passar do tempo, o anti-HBs pode estar em níveis indetectáveis pelos testes sorológicos.

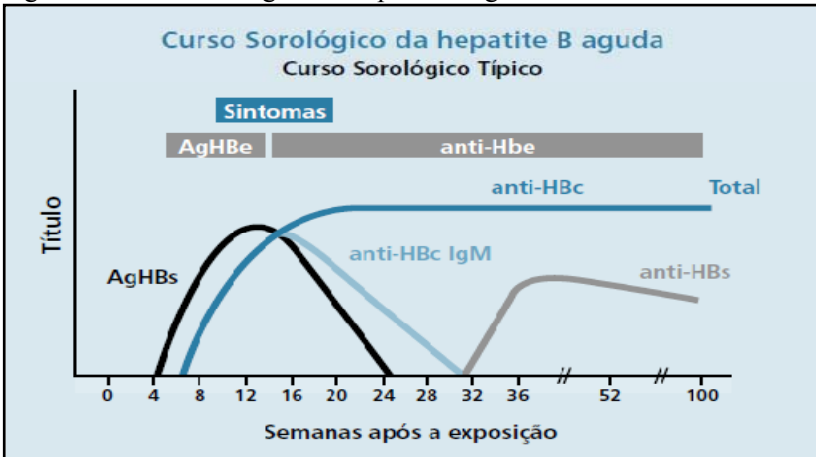
Fonte: BRASIL, (2008).

HBsAg, ele evidencia a presença do vírus, uma vez que surge de uma a três semanas antes de surgirem os sintomas, porém, ao alcançar o pico plasmático, as concentrações deste declinam até se tornarem indetectáveis após, aproximadamente, 24 semanas dando lugar ao anti-HBs que é o marcador de imunidade, seja pela infecção natural prévia ou por vacinação, neste caso, os títulos de anti-HBs surgem em até três meses após a vacinação (BRASIL, 2005; SHEPARD *et al.*, 2006;

SILVA *et al.*, 2012). O segundo marcador a surgir é o HBeAg e, é indicador de replicação viral e infectividade, tanto na fase aguda, quanto na fase crônica. A presença de anti-HBe indica baixa replicação e reduzida infectividade viral (ALWARD *et al.*, 1985).

O anti-HBc IgM é o marcador de hepatite aguda recente, pois surge com o início dos sintomas e torna-se indetectável de seis meses a um ano, após a infecção. Os níveis de anti-HBc IgG permanecem detectáveis pela vida, caracterizando o contato prévio com o HBV, porém não conferem imunidade. A presença isolada de anti-HBc pode indicar: falso positivo, taxas indetectáveis de anti-HBs em pessoas já imunes ou ainda presença de mutantes da proteína de superfície S (BRASIL, 2008) (Figura 8).

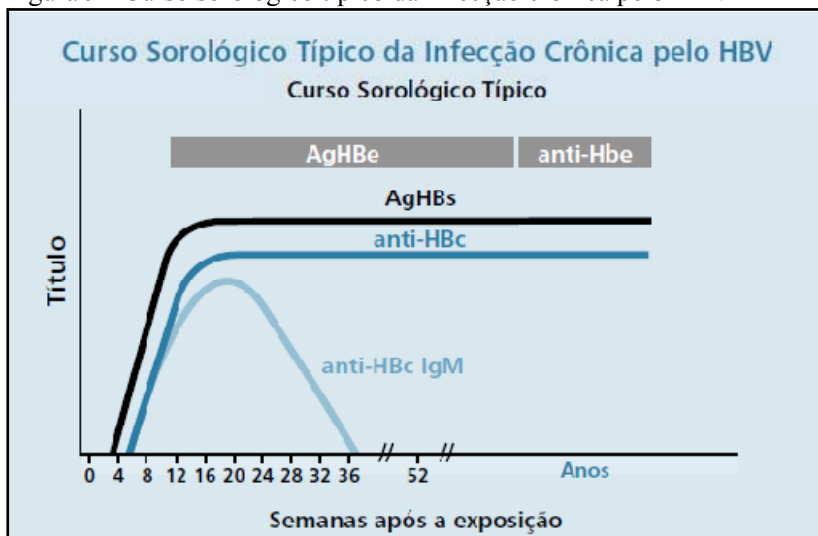
Figura 8 - Curso sorológico da hepatite B aguda



Fonte: BRASIL, (2008).

Geralmente assintomática, o diagnóstico de hepatite B crônica normalmente é realizado em exames de triagem. Os portadores crônicos são aqueles pacientes que não soros convertem HBsAg para anti-HBs em até seis meses, após a infecção aguda, estes irão se manter reagentes para HBsAg e anti-HBc total por anos (SHEPARD *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2012). O HBeAg também se mantém reagente na infecção crônica, sendo que, em 0,5% dos adultos e uma taxa menor para crianças, ocorre soro conversão para anti-HBe, com queda gradativa nos títulos de HBeAg (ALWARD *et al.*, 1985) (Figura 9).

Figura 9 - Curso sorológico típico da infecção crônica pelo HBV



Fonte: BRASIL, (2008).

2.1.8 Tratamento

O objetivo da terapia para o HBV é melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes, impedindo a progressão da doença para cirrose descompensada, doença hepática em estágio final, hepatocarcinoma e morte. Para isso, a replicação viral do HBV deve ser suprimida, a terapêutica deve garantir um grau de supressão viral que, então, vai levar a uma remissão bioquímica, além disso, melhora histológica e na prevenção de complicações (MALIK; LEE, 2000).

Em 2014 existem sete fármacos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da Hepatite B crônica (CHB): interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir. A terapia a base de interferon tem duração fixa, porém, é limitada por efeitos secundários importantes e pode ocorrer baixa tolerabilidade em alguns indivíduos.

Em indivíduos virgins de tratamento, com HBeAg reagente, não cirróticos, a dosagem de aminotransferases (ALT e AST) deve orientar a decisão terapêutica: quando a ALT e/ou a AST estiverem normais, é indicado apenas o seu monitoramento, a cada três meses. Por outro lado, se estiverem alteradas, existe a necessidade de iniciar o tratamento.

O uso oral, prolongado dos análogos nucleotídeos e nucleosídeos pode levar ao aparecimento de resistência a drogas antivirais; a seleção terapêutica adequada, deve levar em conta o agente utilizado para se avaliar o potencial de resistência cruzada. A resistência a lamivudina afetará negativamente a potência e a eficácia do entecavir e da telbivudina (LIAW; LEUNG; KAO *et al*, 2008; LOK; MCMAHON, 2009).

Dada a sua baixa barreira genética para a resistência, a lamivudina, não está mais sendo utilizada como agente de primeira linha; da mesma forma, o uso da telbivudine é dependente da obtenção do DNA HBV indetectável, por 24 semanas de terapia, os indivíduos que não atingem este marco em 24 semanas, tem uma taxa global de 22% de resistência a telbivudine em pacientes HBeAg positivos e 9% em pacientes HBeAg negativos (LOK; MCMAHON,2004).

2.2 INFECÇÃO PELO HIV

2.2.1 Considerações Gerais

O HIV foi isolado em 1983, a partir do linfonodo de um paciente com linfadenopatia persistente, e de um paciente com AIDS pelos pesquisadores Robert Gallo, nos EUA, e Luc Montaigner, na França, recebendo os nomes de HTLV-III (Vírus Linfotrópico Humano tipo III) e LAV (Vírus Associado à Linfadenopatia), respectivamente (GALLO *et al.*, 1983; BARRÉ-SINOUSSE *et al.*, 1983). Levy e colaboradores (1984) isolaram o mesmo vírus em indivíduos assintomáticos. Em 1986 um comitê internacional recomendou a denominação de vírus da imunodeficiência humana, para denominar esse vírus, mais conhecido, pela sua abreviatura, HIV.

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) foram descritos em homossexuais masculinos, em junho de 1981, em Los Angeles, New York e San Francisco, nos Estados Unidos da América (EUA), pelo *Centers for Disease Control (CDC)* de Atlanta, Georgia, (CDC, 1982). Destes primeiros casos, quinze eram homens jovens, de Los Angeles, com um tipo raro de pneumonia causada por um fungo oportunista, o *Pneumocystis carinii* que, naquela altura, só havia sido verificada em indivíduos com imunodeficiência, outros vinte seis, apresentavam Sarcoma de Kaposi, um tipo de carcinoma de pele, muito raro nos EUA, naquela época.

Depois destes relatos, a mesma síndrome foi descrita em hemofílicos (CDC, 1982), em usuários de drogas injetáveis (CDC,

1982b), em crianças, nascidas de mães infectadas (CDC, 1982c) e em parceiros sexuais de indivíduos, que apresentavam a doença (CDC, 1983).

A epidemiologia da infecção pelo HIV tem-se mostrado desafiadora, complexa, diversa e dinâmica desde a sua descrição (BEYRER, 2013). Aproximadamente 35.3 milhões de pessoas são portadores do HIV, sendo estimado que 0,8% da população mundial adulta, em idade reprodutiva, é soropositiva para o HIV (UNITE THE WORLD AGAINST AIDS (UNAIDS), 2013). No Brasil, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, foram notificados até 2012, 446.312 casos (BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS – DST v. 1, p. 1-24, 2012).

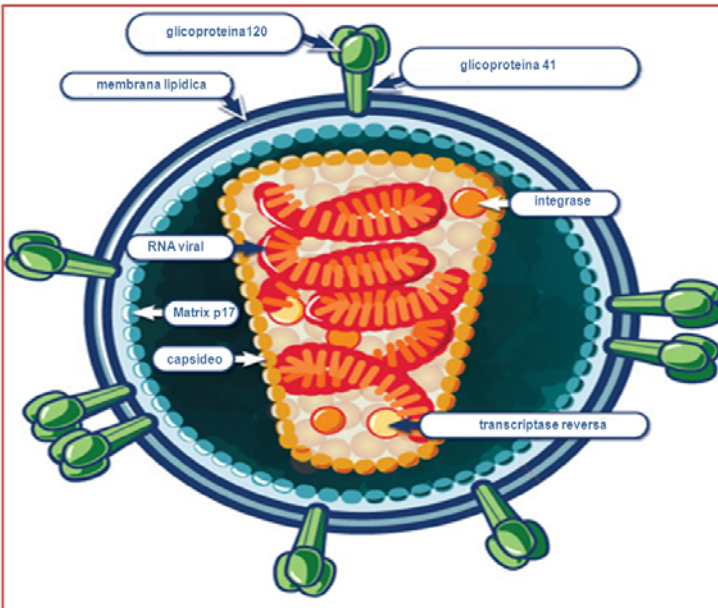
A infecção pelo HIV continua sendo um dos principais problemas mundiais de saúde pública, apesar das taxas de novas infecções apresentarem declínio em muitos países e que, muitos estejam convencidos de que o pico da pandemia do HIV tenha passado. Em seu relatório de 2012, a UNAIDS comparou as taxas de incidência da infecção pelo HIV de 2011, com aquelas verificadas em 2001, um período de expansão global da infecção, anterior ao início da terapia antirretroviral, na maioria dos países em desenvolvimento. Através desta abordagem verificou-se que as taxas globais de infecção apresentavam declínio de 20%, principalmente na região do Caribe e África Subsaariana. Contudo, o comportamento destas taxas é bastante desigual, pois elas continuam crescentes, em regiões como, Leste Europeu, Ásia Central, Norte e Meio Leste da África (UNAIDS, 2012). No Brasil, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, não se verificou este declínio, mas as taxas apresentam tendência para estabilização (BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS – DST v. 1, p. 1-24, 2012).

O HIV é transmitido através exposição percutânea ou, exposição da mucosa à sangue, ou a outros fluidos corporais infectados. A transmissão do HIV ocorre através de diferentes formas de contato como: perinatal, sexuais, ocupacionais, compartilhamento de seringas (FRIEDLAND & KLEIN, 1987). A transmissão do HIV esta também associada com a realização de tatuagens e acupuntura. Em alguns países a colocação de *piercings* e a história de aborto são importantes fatores de risco para infecções virais (ZENEBE, 2014).

2.2.2 Virologia

O HIV é um lentivírus da Família Retroviridae, medindo entre 80 a 130nm (VERONESI & FOCACCIA, 1996). É constituído por um núcleo eletrodenso, cilíndrico, circundado por um invólucro de lipídio, derivado da membrana celular do hospedeiro (COTRAN *et al.*, 2000). A camada lipídica contém projeções, que são as glicoproteínas gp120 e gp41, responsáveis pela ligação aos receptores CD₄ da célula hospedeira. Internamente observa-se a matriz proteica, constituída pela proteína p17 e o capsídeo viral, formado pela proteína p24. Dentro do capsídeo encontra-se o genoma viral, com duas fitas simples de RNA e suas principais enzimas (protease, transcriptase reversa e integrase) (SERB & YEUNG, 1994) (Figura 10) (HOFFMANN & KAMPS, 2005).

Figura 10 - Estrutura do HIV



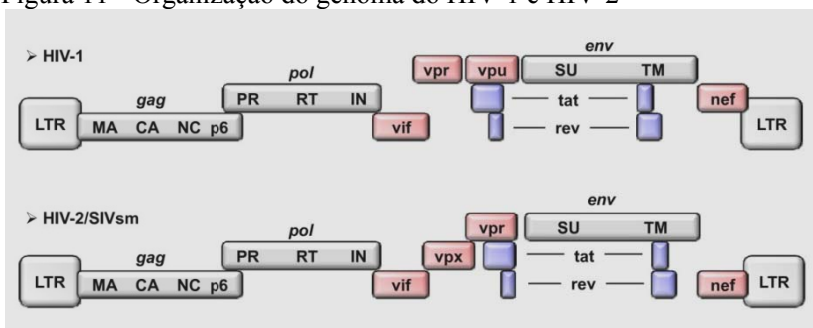
Fonte: Adaptado *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, 2013.

O genoma do HIV-1 apresenta, além dos genes *gag*, *pol*, *env* comuns a todos os retrovírus, ainda seis genes acessórios (*tat*, *rev*, *nef*,

vif, *vpr* e *vpu*) que são importantes, tanto para a replicação viral, quanto para patogenicidade do vírus. Junto a estes genes existem duas seqüências de nucleotídeos, chamados de repetições terminais longas (LTR).

O HIV-2 apresenta uma correlação de 40 a 50% com o HIV-1, quanto à seqüência de nucleotídeos. Em relação à organização genômica, o HIV-1 e HIV-2, apresentam duas diferenças principais. O HIV-1 tem em seu genoma o gene *vpu*, enquanto no HIV-2, este não é encontrado. O HIV-2, por sua vez contém o gene *vpx*, em uma região central, enquanto no HIV-1 este não existe. O gene *vpx* parece ser responsável pela evolução mais lenta para AIDS (CDC, 1998; SANDE & VOLBERDING, 1999; GOLDMAN & BENNETT, 2001).(Figura 11)

Figura 11 - Organização do genoma do HIV-1 e HIV-2



Fonte: AYINDE, 2010.

Para a sua codificação são necessárias 15 proteínas. As quatro proteínas *gag*, *MA* (matriz), *CA* (capsídeo), *NC* (núcleo capsídeo) e *P6* e as duas proteínas *env*, *SU* (superfície ou gp120) e *TM* (transmembrana ou gp41) são componentes estruturais que compoem o centro do vírus e o envelope externo. Três proteínas *pol*, *PR* (protease), *TR* (transcriptase reversa) e *EM* (integrase), atuam nas funções enzimáticas. O HIV-1 possui ainda seis proteínas adicionais, a *tat* e *rev*, são conhecidas como proteínas reguladoras, enquanto *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu* são consideradas proteínas acessórias, mas que desempenham funções importantes durante as fases iniciais do ciclo de vida viral e, são essenciais para a replicação viral. A *tat* e *rev*, assim como a *nef*, são responsáveis pela regulação de outros RNA mensageiro (RNAm), para síntese das proteínas estruturais do vírus (POLLARD, 1998; KIMURA, 2000). As proteínas de HIV-1 *gag*, *pol*, *env*, *vpr*, *vpu* e *vif*, por sua vez, são todas

dependentes do gene Rev para desempenhar a sua função no transporte núcleo-citoplasmático dos RNAs cognatos (LEONARD, 2006).

Com base na constituição genética, o HIV-1 é dividido em três grupos (M, N e O). Dentro do grupo M existem nove subtipos diferentes que divergem entre si com variação aproximada de 30% na região do envelope; são eles: A, B, C, D, E, F, G, H e I e ainda possuem numerosas formas de vírus recombinantes (LEITNER *et al.*, 2003). O HIV-1 do grupo M é a forma mais comum encontrada no mundo; seus subtipos apresentam distribuição geográfica distinta. O subtipo B é o mais comum na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, enquanto o subtipo E, é o mais comum na Tailândia. No continente Africano os subtipos A, C e D correspondem a mais de 75% do HIV circulante. Na Ásia os subtipos E, C e B são os mais comuns (SANDE & VOLBERDING, 1999; FAUCI *et al.*, 1998; COTRAN *et al.*, 2000).

Desde 1980, o Brasil registrou 608.230 casos de AIDS, o que representa uma prevalência global de 0,6 % em população adulta. O HIV-1, do subtipo B, é a variante predominante na maioria das regiões brasileiras, seguido pelos subtipos F1, C e uma grande variedade de formas recombinantes BF1 e BC (MONTEIRO-CUNHA; *et al.*, 2011). Contudo, a distribuição dos subtipos do HIV-1 acontece de forma heterogênea através do país, na Região Sul, composta pelos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, existe uma alta prevalência do subtipo C e BC recombinante (SOARES *et al.*, 2005; SIMON, *et al.*, 2010).

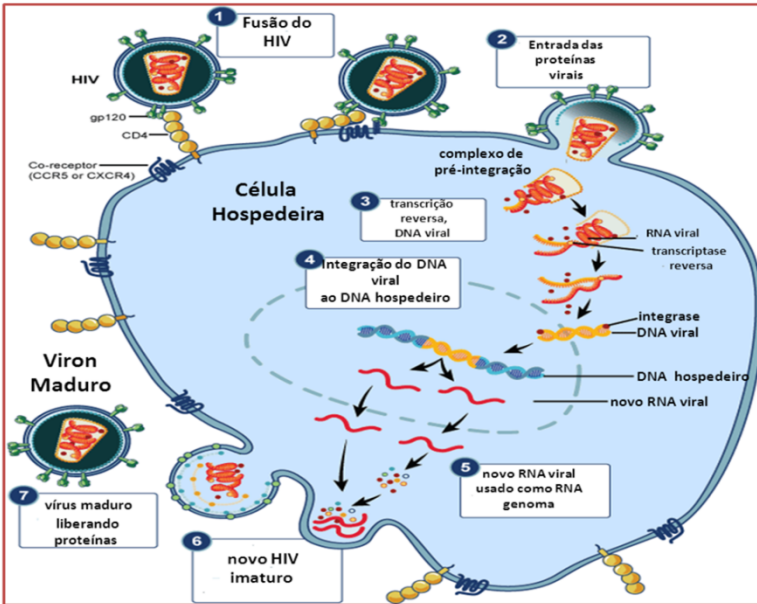
2.2.3 Patogênese

As células alvo do HIV-1 são, principalmente, os linfócitos T, que expressam o receptor CD₄ em sua superfície, podendo também infectar monócitos, macrófagos e células dendríticas que, também, expressam este receptor. Isso acontece devido à afinidade entre a glicoproteína 120 (gp120), do envelope viral e o receptor CD₄; contudo, somente esta interação não é suficiente para provocar a fusão. Para que isso aconteça são necessários co-receptores como, CXCR4 e/ou CCR5, da célula alvo, que exercem esta função (GOLDSBY, 2000). Essa ligação provoca uma mudança conformacional que, resulta na formação de um novo sítio de reconhecimento na gp120, para os co-receptores CCR5 ou CXCR4 em seguida, ocorrem alterações conformacionais na gp41 que, resultam na fusão do vírus com a célula hospedeira (LA BRANCHE *et al.*, 2001).

Após a fusão e a penetração o RNA do HIV, fica livre dentro da célula alvo, onde a transcriptase reversa catalisa a transcrição do RNA em DNA, o qual é transportado ao núcleo onde este se integra aleatoriamente aos cromossomos, pela ação da integrase. Após essa integração o pró-vírus pode permanecer inativo (latente) nos cromossomos por meses ou anos sem que ocorra a transcrição, ou pode se manifestar imediatamente, vários níveis de expressão dos seus genes, até a produção ativa de outros vírus (FAUCI *et al.*, 1998; COTRAN *et al.*, 2000).

A transcrição do DNA pró-viral é catalisada pela transcriptase reversa que, produz uma cópia de DNA, a partir do RNA viral; esta cópia é, então, transportada até o núcleo celular, onde a integrase incorpora o DNA pró-viral ao material genético da célula hospedeira. A expressão seguinte dos genes virais resulta na transcrição do RNA, partindo do DNA pró-viral e, na tradução das proteínas virais. Contudo essas novas proteínas virais são produzidas na forma de precursores de poliproteínas longas, compostas de enzimas virais e proteínas estruturais. A poliproteinase e o RNA viral migram para a superfície da célula, onde serão incorporados aos novos vírus que brotam na membrana celular, levando parte da mesma com eles para formar a camada externa viral. O ciclo de replicação do HIV se completa com a ação de uma terceira enzima, a protease, que processa as poliproteínas virais em proteínas e enzimas estruturais funcionais (SOUZA & ALMEIDA, 2003) (Figura 12).

Figura 12 - Ciclo de vida do HIV.



Fonte: Adaptado NIAID (2013)

A depleção do linfócito T CD₄ causa o desequilíbrio imunológico, predispondo o organismo a infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a doença de AIDS (HOFFMANN & KAMPS, 2005, VERONESI & FOCACCIA, 1996; FAUCI *et al.*, 1998; COTRAN *et al.*, 2000). Tem sido proposto que a perda de linfócitos T CD₄ pode ser atribuída a um dos seguintes passos: 1) Morte celular direta, devido à infecção; 2) Apoptose induzida por proteínas virais, como o Env, Tat, Nef, *vpu*, *vpr* (GOUGEON, 2005); 3) Morte celular devido à ativação excessiva de células-ativação imune a morte celular induzida (DOUEK *et al.* 2009) e; 4) A apoptose de células vizinhas não infectadas (AHR, *et al* 2004). Apoptose esta que, parece abranger uma explicação para a maior parte dos fenômenos observados durante a infecção pelo HIV, que levam à progressão para AIDS e, continua a ser uma das principais hipóteses para a perda de linfócitos T CD₄ (GOUGEON, 2005).

A infecção pelo HIV -1 também induz a profundas alterações qualitativas nos linfócitos T CD₄, e, na maioria dos outros elementos do sistema imunológico. No entanto, os mecanismos responsáveis pela

imunodeficiência ainda não estão bem caracterizados. Nenhuma infecção viral em seres humanos, aguda ou crônica é conhecida por causar perda de linfócitos T CD₄, qualquer que seja sua carga viral (LENARDO *et al.*, 2002).

2.2.3.1 Classificação da Infecção Pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Em 2007, a Organização Mundial da Saúde (OMS) revisou os padrões da infecção pelo HIV e AIDS, adotando sistemas de estagiamento clínico, definições de casos clínicos e vigilância (WHO, 2007).

As definições foram revistas, a fim de: 1) fornecer padronização da infecção pelo HIV e definir casos de vigilância na AIDS, 2) simplificar os estágios clínicos, 3) padronizar os três estágios pediátricos (WHO, 2002), com os quatro estágios para adultos (WHO, 1990), 4) incluir critérios imunológicos e estagiamento clínico na definição de casos e, 5) coordenar as definições de vigilância de casos clínicos.

A OMS recomenda que em casos de infecção pelo HIV, Doença Avançada Pelo HIV (DAH), incluindo AIDS, há necessidade de um diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, com base em testes de laboratório, usando o algoritmo nacional adequado. As definições de casos de vigilância da OMS revisadas incluem: infecção pelo HIV (fases 1 e 2), DAH (fase 3) e AIDS (estágio 4) (WHO, 2007).

Foram estabelecidas quatro fases clínicas para pessoas com infecção confirmada pelo HIV. Estas etapas incluem o espectro de infecção pelo HIV e coincidem com as recomendações da OMS de tratamento clínico: 1) ausência de sintomas, 2) sintomas leves, 3) sintomas avançados, e 4) sintomas graves (WHO, 2007). Os sistemas de estagiamento revistos incluem diagnósticos clínicos presumíveis, estes podem ser feitos na ausência de exames laboratoriais e critérios clínicos definitivos que, necessitam de exames laboratoriais confirmatórios. O estágio clínico fornece informações úteis no momento em que a infecção pelo HIV é diagnosticada ou quando o indivíduo começa a receber cuidados, sendo útil, principalmente, para acompanhar os programas de tratamento e, também, para orientar as decisões sobre o início da profilaxia cotrimoxazole e terapia antirretroviral (TARV).

Segundo a OMS (2007) devem ser usados critérios imunológicos específicos por idade para a classificação da doença, como: para crianças menores de 5 anos deve ser usado o percentual de linfócitos T CD₄ totais, ao invés da contagem absoluta que, tende a variar mais do

que a porcentagem para crianças nesta faixa etária. Critérios imunológicos e clínicos devem ser documentados (quando disponível) para descrever o caso de infecção pelo HIV. A definição de casos de vigilância do CDC para a infecção pelo HIV, bem como da OMS exigem confirmação laboratorial da infecção pelo HIV. As diferenças entre as definições e sistemas de estagiamento da OMS e do CDC incluem o seguinte: (Quadro 1).

A OMS recomenda a notificação de casos de infecção por HIV, como: 1) Infecção pelo HIV ou DAH (incluindo AIDS), enquanto que, o CDC recomenda a notificação de casos de infecção pelo HIV por etapa (ou seja, fase 1 , fase 2 , fase 3 , ou estágio desconhecido); 2) A OMS apresenta quatro estágios clínicos para classificação da doença e aponta as diretrizes da terapia antirretroviral (TARV), ao passo que o CDC apresenta três, combinando os estágios 2 e 3 da OMS, na fase 2 do CDC. 3) Devido ao aumento, embora não universal, da disponibilidade da contagem de linfócitos T CD₄, a OMS recomenda a utilização de critérios clínicos e imunológicos para o estagiamento clínico. O CDC recomenda o uso apenas de critérios imunológicos para teste, com exceção da fase 3, em que os casos devem ter uma contagem de linfócitos T CD₄ menor que 200 células/mL ou uma porcentagem de linfócitos T CD₄, menor que 14% ou uma das doenças definidoras de AIDS.

Apesar destas diferenças na classificação da doença, por categorias clínicas do (CDC) e estagiamento clínico (OMS), como o CDC recomenda contagem de linfócitos T CD₄ para todas as categorias, ela pode ser comparada com o sistema de estadiamento da OMS.

Quadro 1 - Comparação da classificação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) da Organização Mundial de Saúde (OMS) com a classificação do CDC,*em relação à contagem de linfócitos CD4 e porcentagem de linfócitos totais.

ESTÁGIO/WHO†	CONTAGEM E PERCENTAGEM DE CD₄/WHO§	ESTÁGIO/CDC¶	CONTAGEM E PERCENTAGEM DE CD₄/CDC*
ESTÁGIO 1 INFECÇÃO PELO HIV	CONTAGEM DE CD ₄ ≥ 500 cels/μL	ESTÁGIO 1 INFECÇÃO PELO HIV	CONTAGEM DE CD ₄ ≥ 500 cels/μL OU PERCENTAGEM DE CD ₄ ≥ 29%
ESTÁGIO 2 INFECÇÃO PELO HIV	CONTAGEM DE CD ₄ 350–499 cels/μL	ESTÁGIO 2 INFECÇÃO PELO HIV	CONTAGEM DE CD ₄ 200–499 cels/μL OU PERCENTAGEM DE CD ₄ 14–28%
ESTÁGIO 3 DAH	CONTAGEM DE CD ₄ 200–349 cels/μL	ESTÁGIO 2 INFECÇÃO PELO HIV	CONTAGEM DE CD ₄ 200–499 cels/μL OU PERCENTAGEM DE CD ₄ 14–28%
ESTÁGIO 4 AIDS	CONTAGEM DE CD ₄ < 200 cels/μL OU PERCENTAGEM DE CD ₄ < 15%	ESTÁGIO 3 AIDS	CONTAGEM DE CD ₄ < 200 cels/μL OU PERCENTAGEM DE CD ₄ < 14%

*Apenas para fins de relatório.

† Entre adultos e crianças com idade > 5 anos.

§ Percentual aplicável apenas para o estágio 4.

¶ Para adultos e adolescentes (com idade > 13 anos), o CDC também inclui um quarto estágio, o estágio desconhecido: com confirmação laboratorial da infecção pelo HIV, mas não há informações sobre contagem de CD₄ ou sua porcentagem e também sobre as condições definidoras da AIDS.

Fonte: Adaptado de WHO, 2007.

2.2.4 Transmissão do HIV

Estudos epidemiológicos evidenciam que a transmissão do HIV ocorre principalmente pelo contato sexual, pelo compartilhamento de seringas e agulhas no uso de drogas injetáveis e por transmissão perinatal (FRIEDLAND & KLEIN, 1987). A via de transmissão através de transfusão de sangue e hemoderivados é menos importante, desde o

início da década de 1990, devido à realização prévia de testes para seleção de todos doadores de sangue e ao tratamento térmico dos concentrados de fatores de coagulação (SERB & YEUNG, 1994).

Segundo dados do CDC, nos EUA, de todas as novas infecções pelo HIV em 2010, 80% foram entre homens, dos quais 78% eram entre homens que fazem sexo com outros homens (HSH); 6% entre os usuários de drogas injetáveis (UDI do sexo masculino), 4% entre homens que fazem sexo com homens combinando com usuários de drogas injetáveis (HSH / UDI) (CDC, 2013).

No Brasil, entre os maiores de 13 anos de idade a transmissão sexual é a mais prevalente. Entre as mulheres, 86,8% dos casos registrados em 2012, decorreram de relações heterossexuais com pessoas infectadas pelo HIV. Enquanto entre os homens, 43,5% dos casos se deram por relações heterossexuais, 24,5% por relações homossexuais e 7,7% por bissexuais. Por transmissão sanguínea e vertical ocorreram 13,2% e 24,3% das infecções verificadas em mulheres e homens, respectivamente (MS, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV AIDS, 2012).

No Brasil, desde o início da epidemia da infecção pelo HIV, em 1980, foram registrados até junho de 2012, 656.701 casos. Em 2011, foram notificados 38.776 casos da doença e a taxa de incidência de AIDS no Brasil foi de 20,2 casos por 100 mil habitantes. Segundo dados epidemiológicos por região, em um período de 10 anos, 2001 a 2011, a taxa de incidência caiu apenas no Sudeste de 22,9 para 21,0 casos por 100 mil habitantes. Nas outras regiões, cresceu: 27,1 para 30,9 no Sul; 9,1 para 20,8 no Norte; 14,3 para 17,5 no Centro-Oeste; e 7,5 para 13,9 no Nordeste. O maior número de casos acumulados está concentrado na região Sudeste (56%) (MS, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV AIDS, 2012), onde se concentra a maior população do país.

Segundo os últimos estudos realizados no Brasil, a taxa de prevalência da infecção pelo HIV, na população de 15 a 49 anos, mantém-se estável em 0,6% desde 2004, sendo 0,4% entre mulheres e 0,8% entre homens (SZWARCWALD *et al.*, 2008). Desde a sua identificação na década de 1980, a pandemia de HIV-1 infectou pelo menos 60 milhões de pessoas e causou mais de 25 milhões de mortes (MERSON *et al.*, 2008).

2.2.5 Prevenção

Práticas sexuais seguras, com o uso do preservativo em todas as relações, ainda é a principal forma prevenção da infecção pelo HIV, pela via sexual, outra forma de prevenção inclui o não compartilhamento pelos usuários de drogas injetáveis de seringas e agulhas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

As recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes (2010) preconizam as seguintes medidas para redução da taxa de transmissão vertical (TV): uso de terapia antirretroviral de alta potência durante a gestação, para fins de profilaxia da transmissão vertical do HIV e/ou para tratamento propriamente dito; utilização de Azidotimidina (AZT) injetável durante o trabalho de parto; realização de cesárea eletiva na gestante com carga viral maior ou igual a 1.000 cópias/ml a partir da 34ª semana de gestação, ou com carga viral desconhecida, ou por indicação obstétrica; administração de AZT oral para o recém-nascido exposto ao HIV, do nascimento até 42 dias de vida; inibição de lactação associada ao fornecimento de fórmula infantil ao recém-nascido exposto (BRASIL, 2010).

2.2.6 Diagnóstico

De acordo com o manual técnico do Ministério da Saúde para o diagnóstico da infecção pelo HIV de dezembro de 2013 (MANUAL TÉCNICO MS, 2013) devem ser adotadas novas políticas, o objetivo é ampliar o diagnóstico, introduzir novas metodologias e fluxos que permitam detectar precocemente a infecção pelo HIV, impactando a transmissão do vírus e o surgimento de novos casos, por meio do uso de cinco fluxogramas. Neste sentido o diagnóstico será seguro na detecção da infecção em indivíduos de todas as idades. Essa proposta viabiliza a realização da testagem para o HIV em diferentes situações e localidades, nas quais a infraestrutura laboratorial esteja ou não disponível, melhorando a capacidade de atendimento a todos os cidadãos que buscam o diagnóstico.

Dentre as inovações propostas, está a política do Tratamento como Prevenção (TasP, da sigla em inglês *Treatment as Prevention*), que oferece a todos os pacientes a possibilidade de iniciar o tratamento, logo após a confirmação do diagnóstico. Essa medida melhora a qualidade de vida das pessoas diagnosticadas e reduz a probabilidade de transmissão do vírus.

Com o objetivo de melhorar a qualidade do diagnóstico da infecção recente pelo HIV devem ser usadas novas estratégias de testagem em laboratório que, ao mesmo tempo, fornecem uma base racional para assegurar que o resultado seja seguro e mais rápido.

Para elaboração dos fluxogramas foi adotada a classificação de Fiebig, com base em um sistema de estagiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV (FIEBIG *et al*, 2003). Ensaios de terceira geração permitem a detecção da infecção recente pelo HIV e, os testes de quarta geração, possibilitam a detecção combinada de antígeno e anticorpo, permitindo diminuir, ainda mais, o período de janela diagnóstica. Estes testes são mais sensíveis do que os testes confirmatórios convencionais (Western blot - WB, Imunoblot - IB, ou Imunoblot Rápido - IBR), tornando fluxogramas com essa composição de ensaios inadequados para a detecção de infecções recentes. Por essa razão, testes moleculares empregados como testes confirmatórios são mais adequados para o diagnóstico de infecções agudas e/ou recentes. Por outro lado, existem indivíduos, chamados de controladores de elite, que mantêm a viremia em um nível que pode ser indetectável em testes moleculares. Nesses casos, o diagnóstico só pode ser realizado mediante a utilização dos testes confirmatórios citados (WB, IB e IBR). A estimativa do número de indivíduos considerados controladores de elite depende de dois parâmetros: o valor da Carga Viral e o tempo em que o indivíduo permanece com a Carga Viral abaixo (ou igual) a esse valor. Estudos recentes em indivíduos infectados e em doadores de sangue sugerem que a ocorrência de controladores de elite não é superior a 1% dos indivíduos diagnosticados.

A fim de cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV, não é possível a utilização de apenas um fluxograma. Casos de infecção recente são melhores identificados com a utilização de um teste de 4ª geração como teste de triagem e um teste molecular, como teste confirmatório, enquanto que os controladores de elite são facilmente identificados com Imunoensaios (IE) de 3ª ou 4ª geração e um WB, como teste confirmatório.

Indivíduos na fase crônica da infecção são identificados com sucesso com qualquer combinação de testes de triagem (3ª ou 4ª geração), seguido por um teste confirmatório (WB ou teste molecular). Na realidade, esses indivíduos constituem a maioria (>95%) dos casos diagnosticados.

A estimativa dos casos de infecção recente ou aguda que se apresentam para o diagnóstico depende da incidência da infecção. Por exemplo, em populações em que a incidência é baixa, o número de

casos com infecção recente ou aguda é muito pequeno. O inverso ocorre em populações de risco acrescido, em que a incidência é alta e a probabilidade de casos com infecção recente ou aguda é significativa. Portanto, a escolha do fluxograma deve levar em consideração a população-alvo da testagem, a fim de maximizar as chances de diagnosticar infecções recentes e/ou agudas. Os testes para detecção da infecção pelo HIV são principalmente empregados em três situações: para triagem sorológica do sangue doado e garantia da segurança do sangue, hemoderivados e órgãos para transplante; para os estudos de vigilância epidemiológica; e para realizar o diagnóstico da infecção pelo HIV, são eles:

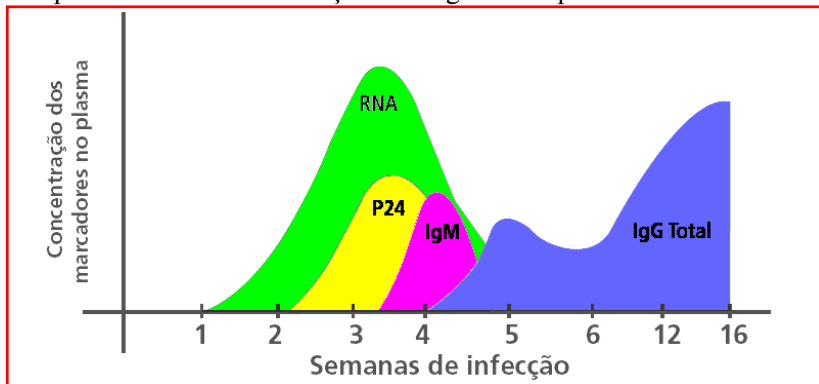
- 1) Imunoensaio de triagem, disponíveis comercialmente desde 1985, já se encontra na quarta geração e detecta, simultaneamente, o antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV.

- 2) Testes Rápidos (TR), que são imunoensaios simples podendo ser realizados em até 30 minutos. Com o desenvolvimento e a disponibilidade destes testes rápidos, o diagnóstico do HIV pode ser realizado em ambientes laboratoriais e não laboratoriais, permitindo ampliar o acesso ao diagnóstico.

- 3) Ensaio Complementares, que utilizam diferentes formatos e princípios. Estão incluídos nessa categoria: Western blot (WB), Immunoblot (IB) ou imunoensaios em linha (LIA, do inglês *Line Immuno Assay*), incluindo o Immunoblot Rápido (IBR) e imunofluorescência indireta (IFI). A IFI foi muito utilizada como teste complementar durante a primeira década da epidemia de HIV, e foi substituída pelo WB e Immunoblot.

- 4) Diagnóstico por detecção direta do HIV, a infecção pelo HIV pode ser diagnosticada por meio da detecção direta de componentes do vírus (antígeno p24, RNA ou DNA próviral). A detecção direta desempenha um papel importante, quando a detecção de anticorpos não é possível, como em crianças com idade inferior a 18 meses nascidas de mães soropositivas e que adquirem anticorpos anti-HIV passivamente, e desta forma, ensaios baseados em anticorpos, não podem ser utilizados para confirmar ou descartar a infecção pelo HIV e, na infecção aguda em adultos (Figura 13).

Figura 13 - Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com os períodos que surgem após a infecção e seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo.



Fonte: Adaptado de BUTTÒ, 2010.

5) Diagnóstico utilizando amostras de sangue seco em papel filtro são uma alternativa simples e fácil para sorologia e testes moleculares para HIV, já que existem imunoensaios e Western blot que foram otimizados para utilizar sangue seco em papel filtro como amostra (MANUAL TÉCNICO MS, 2013).

2.2.7 Tratamento.

Decidir começar terapia antiretroviral (TARV) requer pesar os benefícios do tratamento na morbidade e mortalidade, em relação aos seus riscos, incluindo toxicidade, resistência, interações medicamentosas e os inconvenientes do tratamento ao longo da vida. A supressão viral sustentada restaura e preserva a função imunológica, diminuindo doenças oportunistas e a mortalidade. O paciente deve estar pronto e disposto a aderir à terapia ao longo da vida. Avanços na TARV continuam a mudar a relação risco-benefício terapêutico, para o tratamento precoce. Melhorias na potência, toxicidade, tolerabilidade e quantidade de comprimidos permitem a supressão viral durável para a maioria dos pacientes. A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) ou a um Inibidor da Protease reforçado com ritonavir (IP/r) (THOMPSON, *et al.*, 2010).

Os primeiros fármacos utilizados para o tratamento da infecção pelo HIV, ainda utilizados em 2014, datam da década de 1980. Estes fármacos atuam impedindo a multiplicação do HIV nas células hospedeiras. Desde 1996, ano da publicação da Lei 9.313 (MINISTÉRIO DA SAÚDE. Lei ordinária 9.313 de 13/11/1996), o Ministério da Saúde vem garantindo o acesso ao tratamento antirretroviral a todas as pessoas que vivem com HIV e que tenham indicação de recebê-lo, conforme as recomendações terapêuticas vigentes no Brasil. Estas recomendações são revistas e atualizadas à medida que, novos medicamentos são registrados no país, ou que, novas evidências demonstrem a necessidade de mudanças nas estratégias de terapia antirretroviral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Dentre os 22 fármacos existentes para o tratamento da infecção pelo HIV, 21 são fornecidos pelo Ministério da Saúde (MS). Os fármacos disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV são divididos em cinco classes:

Classe 1: Os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria, tornando essa cadeia defeituosa, impedindo, desta forma que, o vírus se multiplique. São eles: Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina, Emtricitabina (não distribuído pelo MS) e a combinação Lamivudina/Zidovudina.

Classe 2: Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, eles bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus. São eles: Efavirenz, Nevirapina e Etravirina.

Classe 3: Constituída pelos inibidores de protease, eles atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV. São eles: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir e Tipranavir.

Classe 4: Os inibidores de fusão, atuam no ciclo de vida do HIV, antes da entrada do vírus na célula, impedindo a infecção de novas células. A Enfuvirtida é o único medicamento desta classe distribuído no Brasil, porém existe outro fármaco pertencente a esta classe, o Maraviroc.

Classe 5: Os inibidores da integrase são fármacos que bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano. Assim, inibem a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células, o Raltegravir é o único medicamento pertencente a esta classe.

Para combater o HIV é necessário utilizar pelo menos três antirretrovirais combinados, sendo dois medicamentos de classes diferentes, que poderão ser combinados em um só comprimido. O tratamento é complexo e necessita acompanhamento médico para avaliar as adaptações do organismo ao tratamento, seus efeitos colaterais e as possíveis dificuldades em seguir corretamente as recomendações médicas, ou seja, aderir ao tratamento. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

3 COINFECÇÃO HIV/HBV

Apesar do HBV e do HIV serem vírus com características diferentes, considerando que o primeiro é um DNA, vírus da família *Hepadnaviridae*, enquanto o segundo é um RNA vírus da família *Lentiviridae*, eles compartilham as mesmas rotas de transmissão, o que resulta no fato da co-infecção por estes vírus ser frequentemente observada, podendo variar de 6 a 20%, dependendo das regiões estudadas (ALTER, 2006; THIO, 2009; MATTHEWS, 2011).

Desde a introdução da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART), o número de mortes por causas relacionadas com a AIDS tem diminuído, mas as doenças hepáticas apareceram como uma das principais causas de morbidade e mortalidade (PALELLA, 2006; LEWDEN, 2005). Portanto, é importante entender a interação entre estas duas infecções virais crônicas. A conduta terapêutica da hepatite B em pacientes infectados pelo HIV é complicada, não apenas pela diferença na história natural destas infecções, mas também, por questões como, por exemplo, a atividade das várias drogas existentes para o tratamento dessas infecções virais. Assim como, o desenvolvimento de mutações que resultam em vírus resistentes às drogas antivirais utilizadas no tratamento das infecções pelo HIV e HBV (THIO, 2009).

A infecção pelo HIV e baixo número de linfócitos T CD₄ estão associados com eventos em todas as fases da história natural da infecção pelo HBV, incluindo infecção crônica, a soroconversão e reativação viral, a progressão acelerada da doença hepática, progressão para fibrose e carcinoma hepatocelular. Nível elevado de DNA do HBV e baixa taxa de depuração HBeAg foram associados de forma independente com menor contagem de linfócitos CD₄ T em pacientes co-infectados pelo HBV e HIV (IDOKO, 2009). Porém o número de linfócitos T CD₄ é essencial para a resposta imunológica HBV- específico e para a depuração viral precoce (CHISARI, 2010). Portanto, a baixa contagem de linfócitos T CD₄ em pacientes infectados pelo HIV pode levar à progressão não controlada da infecção pelo HBV. Por outro lado, a infecção por HBV pode diminuir a contagem de linfócitos T CD₄, através da ativação imune. Entretanto, mais estudos são necessários para conhecer detalhadamente os mecanismos de interação entre a baixa contagem de linfócitos T CD₄ e o HBV (LI, 2012).

A infecção oculta pelo HBV em pacientes co-infectados pelo HBV e HIV com baixa contagem de linfócitos T CD₄ é outra preocupação. Existem algumas definições diferentes de infecção oculta pelo HBV, todas enfatizando seronegatividade para o HBsAg e

positividade DNA do HBV no fígado ou no sangue periférico (SAID, 2011). A infecção oculta pelo HBV está relacionada com HBV mutantes e imunidade do hospedeiro, mas a sua causa exata permanece desconhecida (HOLLINGER, 2010). A associação entre a baixa contagem de CD₄ e hepatite B oculta é observada em pacientes co-infectados pelo HBV e pelo HIV, mas, as causas dessa associação permanecem desconhecidas (COHEN, 2009; GUPTA, 2010).

Apesar da vacinação contra o HBV dos indivíduos infectados pelo HIV ser recomendada oficialmente (MASUR, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005), apenas uma pequena parte destes indivíduos foi, de fato, vacinado (TEBALDI, 2004). Contudo, dados mais recentes não se encontram disponíveis.

Considerando a efetividade e a segurança do esquema duplo de vacinação descrito por Launay e colaboradores (2011), bem como a elevada prevalência da co-infecção pelo HIV e HBV (TREITINGER, 1999; DIMITRAKOPOULOS, 2000; SANTOS, 2003; PORTELINHA, 2009), é de fundamental importância conhecer a prevalência de marcadores de infecção e imunidade para o HBV na população soropositiva para o HIV submetida, ou não, à terapia antirretroviral.

Neste sentido, se faz necessário estabelecer entre a população soropositiva para o HIV, a prevalência dos marcadores de infecção e imunidade para o HBV para melhor uma avaliação do impacto do Programa Nacional de Imunização (PNI) para a hepatite B na região em estudo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

O presente trabalho teve o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, conforme consta do processo N° 02291112.30000.0121, parecer N° 94.398, de 10/09/2012 (Anexo 3). Participaram deste estudo, 300 voluntários soropositivos confirmados para o HIV, residentes na região metropolitana de Florianópolis.

O tamanho amostral foi calculado e determinado com base no modelo estatístico proposto por MOTTA e WAGNER (2003):

$$n \cong \frac{4 z_{\alpha}^2 p q}{(2 M E)^2}$$

Onde: z_{α} : valor de z na curva normal segundo α (geralmente bicaudal)

p: estimativa inicial da proporção

q: complemento de p, ou seja, (1-p)

ME: margem de erro máxima tolerável em relação ao parâmetro

Considerando 0,5 a estimativa inicial da proporção e o complemento de p igual 0,05 ficou demonstrado serem necessárias 285 amostras para que fosse garantido um intervalo de confiança mínimo de 95%.

4.2 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

Os objetivos do estudo foram esclarecidos para os voluntários por meio de uma Carta de Esclarecimento (Anexo 1), que foi entregue por ocasião da informação sobre o estudo, além disso, foi esclarecido que os resultados seriam tornados públicos, quaisquer que fossem os mesmos, sendo mantido o sigilo da identificação nominal e, também, foi solicitado que Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) fosse lido e assinado no caso de concordarem em participar da pesquisa.

Em posse dos termos de consentimento assinados, um questionário sobre dados sócio-econômicos, forma provável de infecção pelo HIV foi aplicado antes da coleta das amostras sanguíneas (Anexo 4). As condições de vacinação contra a infecção pelo HBV foram

colhidas da carteira de vacinação que foi apresentada pelos pacientes quando retornaram para receber os resultados das análises realizadas. Nenhum dos voluntários, bem como quaisquer dos membros da equipe de pesquisa tiveram benefícios financeiros decorrentes de sua realização.

Participaram deste estudo, realizado no período de outubro de 2012 a março de 2013, 300 voluntários, comprovadamente soropositivos para o HIV e que realizavam rotineiramente seus exames de controle e avaliação desta infecção no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina.

As amostras de sangue foram coletadas respeitando as normas de segurança e utilizando seringas e agulhas descartáveis. Foram coletados aproximadamente 3 mililitros de sangue em tubos à vácuo contendo gel separador BD Vacutainer®, para determinação dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs. As amostras foram devidamente identificadas no momento da coleta e posteriormente foi separado o soro por centrifugação a 3.000 rpm, durante 10 minutos.

4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

Dos pacientes estudados, 101 (33,7%) apresentavam idade até 40 anos; 111 (37,0%) entre 41 e 50 anos e 88 (29,3%) mais que 51 anos de idade. Em relação ao gênero, 179 (59,7%) eram do gênero masculino e 121 (40,3%) do gênero feminino. O aspecto étnico caucasiano foi caracterizado em 258 (86,0%) dos pacientes, enquanto 42 (14,0%) eram não caucasianos. Em relação à escolaridade, 175 (58,4%) tinham até o ensino fundamental completo, 91 (30,3%) ensino médio completo e 34 (11,3%) tinham ensino superior completo. O nível individual de renda dos pacientes ficou assim distribuído, em salários mínimos: 58 pacientes (19,3%), inferior a três, 140 pacientes (46,7%) renda de três a cinco e 102 pacientes (34,0%) mais que cinco salários mínimos. Os pacientes relataram como forma mais provável de contágio pelo HIV: relações homossexuais 68 (22,7%), relações heterossexuais 185 (61,7%), o uso de drogas injetáveis 34 (11,3%) e 13 (8,3%) apresentavam outras forma de contágio (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes soropositivos para o HIV estudados, de acordo com os aspectos sócio-demográficos, idade, gênero, etnicidade, escolaridade e renda.

Aspecto sócio demográfico	n	%
Idade (em anos)		
18 a 40	101	33,7
41 a 50	111	37,0
51 ou mais	88	29,3
Gênero		
Masculino	179	59,7
Feminino	121	40,3
Etnicidade		
Caucasiano	258	86,0
Não caucasiano	42	14,0
Escolaridade		
Até fundamental completo	175	58,4
Médio completo	91	30,3
Superior completo	34	11,3
Renda individual (em salários mínimos)		
< 3	58	19,3
3 a 5	140	45,7
> 5	102	34,0
Forma mais provável de contágio pelo HIV		
Homossexual	68	11,7
Heterossexual	185	20,0
UDI	34	48,0
Outras	13	20,3

4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Em relação à carga viral, 229 (76,3%) apresentavam carga viral inferior a 50 cópias por mililitro, 46 (15,3%) entre 50 e 10.000 cópias por mililitro e 25 (8,3%) mais que 10.000 cópias por mililitro. Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV inferior a três anos foi verificado em 56 (18,7%) pacientes, três a treze anos em 167 (55,8%), e igual ou maior

que quatorze anos em 77 (25,7%). Dos pacientes estudados, 35 (11,7%) não faziam terapia antirretroviral, enquanto o tempo de terapia antirretroviral verificado era inferior a três anos em 60 (20,0%), entre três e treze anos em 144 (48,0%) e 61 (20,3%) faziam terapia antirretroviral por tempo igual ou superior a quatorze anos. Número de linfócitos CD₄ inferior a 350 células/mm³ foi observado em 82 (27,3%) dos pacientes estudados, enquanto 71 (23,7%) apresentam número entre 350 e 500 células/mm³ e em 147 (49,0%) este número era maior que 500 células/mm³.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes soropositivos para o HIV estudados de acordo com: carga viral do HIV, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de terapia antirretroviral e número de linfócitos CD₄/mm³.

Característica	n	%
Carga viral do HIV (em cópias/mL)		
<50	229	76,3
50 a 10.000	46	15,3
>10.000	25	8,3
Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (em anos)		
< 3	56	18,7
3 a 13	167	55,8
≥ 14	77	25,7
Tempo de terapia antirretroviral (em anos)		
Não faz	36	11,7
< 3	60	20,0
3 a 13	144	48,0
≥ 14	61	20,3
Número de linfócitos CD₄/mm³		
< 350	82	27,3
350 a 500	71	23,7
> 500	147	49,0

4.5 METODOLOGIAS

4.5.1 Análise Laboratorial

As análises das amostras sanguíneas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Polydoro Ernani São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina. A determinação dos marcadores sorológicos anti-HBs, HBsAg, anti-HBc total e anti-HBc IgM foram realizadas através da metodologia de imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA), utilizando o equipamento Abbott Architect System® i1000SR, assim como reagentes, controles e calibradores do mesmo fabricante.

4.5.2 Ensaio Qualitativo Para HBsAg

O ensaio Architect HBsAg Qualitative II é um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) de um passo para detecção qualitativa do HBsAg em soro e plasma humanos com protocolos flexíveis, designados Chemiflex®.

No ensaio a amostra, as micropartículas paramagnéticas revestidas de anticorpos anti-HBs e o conjugado de anticorpos anti-HBs, marcados com acridínio, são combinados para criar uma mistura de reação. O HBsAg, presente na amostra, liga-se às micropartículas revestidas de anticorpos anti-HBs e ao conjugado de anticorpos anti-HBs marcado com acridínio. Após a lavagem, o tampão de lavagem auxiliar é adicionado à mistura de reação. Após outro ciclo de lavagem, as soluções pré-ativadora e ativadora são adicionadas à mistura de reação. A reação de quimioluminescente resultante é medida em unidades de luz relativas (URLs). Há uma relação direta entre a quantidade de HBsAg na amostra e as URLs detectadas pela óptica do Architect System® i1000SR.

A presença ou ausência de HBsAg na amostra é determinada pela comparação entre o sinal quimioluminescente da reação e o sinal de corte determinado a partir de uma calibração ativa do ensaio Architect HBsAg Qualitative II. Se o sinal quimioluminescente da amostra for maior ou igual ao sinal de corte a amostra será considerada reativa para o HBsAg.

4.5.3 Ensaio Qualitativo Para anti-HBc Total

O ensaio Architect anti-HBc II é um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) de dois passos para determinação qualitativa de anticorpos contra o antígeno do *core* do vírus da hepatite B (anti-HBc) em soro e plasma humanos com protocolos flexíveis, designados Chemiflex®.

Na primeira fase, a amostra, o diluente de ensaio, o diluente de amostra e as micropartículas paramagnéticas revestidas de rHBcAg são combinados. Os anticorpos anti-HBc presentes na amostra se ligam às micropartículas revestidas de rHBcAg e a mistura de reação é lavada. Após a lavagem o conjugado de anticorpos anti-humanos marcados com acridínio é adicionado (segundo passo). Após outro ciclo de lavagem, as soluções pré-ativadora e ativadora são adicionadas à mistura de reação. A reação quimioluminescente resultante é medida em URLs. Há uma relação direta entre a quantidade de anti-HBc na amostra e as URLs detectadas pelo sistema óptico do Architect System® i1000SR.

A presença ou ausência de anticorpos anti-HBc na amostra é determinada pela comparação entre o sinal quimioluminescente da reação e o sinal de corte determinado a partir de uma calibração ativa do ensaio Architect anti-HBc II. Se o sinal quimioluminescente da amostra for maior ou igual ao sinal de corte a amostra será considerada reativa para o anti-HBc.

4.5.4 Ensaio Quantitativo Para anti-HBs

O ensaio Architect anti-HBs é um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA), de dois passos, para determinação quantitativa de anticorpos anti-HBs em soro e plasma humanos.

No primeiro passo, a amostra e as micropartículas paramagnéticas revestidas de HBsAg recombinante (rHBsAg) são combinadas. Os anticorpos anti-HBs presentes na amostra se ligam às micropartículas revestidas de rHBsAg. Após a lavagem o conjugado de rHBsAg marcado com acridínio, é adicionado (segundo passo). Depois outro ciclo de lavagem, as soluções pré-ativadora e ativadora são adicionadas à mistura de reação. A reação de quimioluminescente resultante é medida em URLs. Há uma relação direta entre a quantidade de anticorpos anti-HBs na amostra e as URLs detectadas pela óptica do Architect System® i1000SR.

A concentração de anticorpos anti-HBs na amostra é determinada utilizando uma curva de calibração previamente gerada. A concentração de anticorpos anti-HBs é expressa em mUI/mL.

4.5.5 Ensaio Qualitativo Para IgM anti-HBc.

O ensaio para IgM anti-HBc é um imunoenensaio quimioluminescente com micropartículas (CMIA) de duas etapas para a detecção qualitativa de IgM anti-HBc em soro e plasma humanos, com protocolos de ensaio flexíveis conhecidos como Chemiflex®.

Na primeira etapa, a amostra é pré-diluída e micropartículas paramagnéticas revestidas com anticorpos contra IgM humana (monoclonal de rato) são combinadas. Os anticorpos IgM humanos, presentes na amostra, ligam-se às micropartículas revestidas com anticorpos contra IgM humana (monoclonal de rato). Após lavagem, a IgM anti-HBc específica, liga-se ao conjugado de rHBcAg (antígeno core recombinante de vírus da hepatite B) marcado com acridínio, que é adicionado na segunda etapa. Após outro ciclo de lavagem, soluções *pré-trigger* (pré-gatilho) e *trigger* (gatilho) são adicionadas às células de reação (RVs - Reaction Vessels). A reação quimioluminescente é medida em URLs. Existe uma reação diretamente proporcional entre a quantidade de IgM anti-HBc na amostra e as URLs detectadas pelos sistemas ópticos do equipamento. A presença ou ausência de IgM anti-HBc na amostra é determinada pela comparação do sinal quimioluminescente da reação com o sinal limite de corte (*cutoff*), determinado a partir de uma calibração prévia do ensaio anti-HBc IgM. Se o sinal quimioluminescente da reação é igual ou superior ao sinal de limite de corte (*cutoff*), a amostra é considerada reativa para IgM anti-HBc.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva foi realizada com *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

6. RESULTADOS

A prevalência dos marcadores de infecção pelo HBV, HBsAg e anti-HBc, quando analisados isoladamente, foi de 2,3% e 29,3%, respectivamente. O marcador de imunidade anti-HBs apresentou prevalência de 56,7%, nos pacientes estudados. (Tabela 3).

Tabela 3 - Prevalência, isolada, dos marcadores de infecção e imunidade para a hepatite B, HBsAg, antiHBc e antiHBs, entre os pacientes estudados.

	HBsAg		anti-HBc		anti-HBs	
	n	%	n	%	n	%
Não Reagente	293	97,7	212	70,7	130	43,3
Reagente	7	2,3	88	29,3	170	56,7
Total	300	100,0	300	100,0	300	100,0

Dos pacientes estudados 43,3% apresentavam título menor ou igual a 2,0mUI/mL; em 9,7% o título ficou entre $\geq 2,1$ e $< 10,0$ mUI/mL e em 47,0%, o título era igual ou maior que 10,0mUI/mL (Tabela 4).

Tabela 4 - Títulos de anti-HBs na população soropositiva para o HIV estudada.

Título de anti-HBs em mUI/mL	n	%
$\leq 2,0$	130	43,3
$\geq 2,1$ a $< 10,0$	29	9,7
$\geq 10,$	141	47,0
Total	300	100,0

Em relação à cobertura vacinal, 57,4% receberam três doses ou mais da vacina contra a hepatite B; 25,3% não receberam uma dose sequer e 17,3% afirmaram não se lembrarem de haverem sido vacinados, além disso, não apresentaram reação positiva para marcadores de infecção ou imunidade para o HBV. Estes últimos foram classificados como: suscetíveis, possivelmente não vacinados (Tabela 5).

Entre os pacientes que não foram vacinados, se verificou que 10,7% apresentavam título de anti-HBs menor ou igual a 2,0mUI/mL; em 2,0% o título deste marcador era igual ou maior que 2,1 e menor que 10,0mUI/mL e 12,7% apresentavam título igual ou maior 10,0mUI/mL (Tabela 5).

Tabela 5 - Títulos de anti-HBs e cobertura vacinal entre os pacientes soropositivos para o HIV estudados.

Vacinado	anti-HBs						Total	
	≤ 2,0 mUI/mL		≥ 2.1 a <10 mUI/mL		≥10,0 mUI/mL			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Não	32	10,7	6	2,0	38	12,7	76	25,3
Sim	46	15,3	23	7,7	103	34,3	172	57,4
Susceptível, possivelmente não vacinado	52	17,3	-	-	-	-	52	17,3
Total	130	43,3	29	9,7	141	47,0	300	100,0

Dos pacientes não vacinados 6,0% foram não reagentes para os marcadores HBsAg, anti-HBc e anti-HBs, podendo ser caracterizados como susceptíveis à infecção pelo HBV. Imunidade decorrente de infecção passada foi constatada em 14,7% dos pacientes. Foi observada infecção crônica ou infecção aguda em fase final sem título de anti-HBs em 1,7% e em 3,0% respectivamente.

Nos pacientes que foram vacinados (tomaram três doses ou mais da vacina contra a hepatite B) verificou-se que 14,0% não eram reagentes para os marcadores de infecção pelo HBV, além disso, apresentavam título de anti-HBs, menor ou igual a 2,0mUI/mL, enquanto 33,0% também não eram reagentes para os marcadores de infecção, mas apresentavam título de anti-HBs, maior ou igual a 2,1mUI/mL; 0,3% apresentavam infecção crônica ou infecção aguda em fase final. Em 1,0% verificou-se infecção passada, sem título de anti-HBs e um paciente (0,3%) foi reagente para o HBsAg e apresentou título de anti-HBs maior ou igual que 10,0mUI/mL, podendo caracterizar, incubação por HBV mutante, ou, mais provavelmente, uma falha nos procedimentos laboratoriais, já que não foi possível um teste confirmatório em uma segunda amostra do paciente.

Não apresentaram carteira de vacinação 17,3% dos pacientes estudados, estes afirmaram não saber se tomaram alguma dose da vacina contra o HBV, e não foram reagentes para os marcadores de infecção, apresentando título de anti-HBs igual ou menor que 2,0mUI/mL, sendo classificados como susceptíveis, possivelmente não vacinados (Tabela 6).

Tabela 6 - Perfil sorológico para os marcadores de hepatite B, HBsAg, antiHBc e anti-HBs dos pacientes estudados

Vacinado	HBsAg(-) AntiHBc(-) AntiHBs(-)**		HBsAg(-) AntiHBc(-) AntiHBs(+)		HBbsAg(-) AntiHBc(+) AntiHBs(+)		HBsAg(+) AntiHBc(-) AntiHBs(+)		HBsAg(+) AntiHBc(+) AntiHBs(-)**		HBsAg(-) AntiHBc(+) AntiHBs(-)**		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Não	18	6,0	-	-	44	14,7	-	-	5	1,7	9	3,0	76	25,3
Sim	42	14,0	99	33,0	26	8,7	1	0,3	1	0,3	3	1,0	172	57,4
Não sabe	52	17,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52	17,3
Total	112	37,3	99	33,0	70	23,4	1	0,3	6	2,0	12	4,0	300	100,0

* As amostras de todos os pacientes foram negativas para anti-HBc IgM.

** Título de anti-HBs \leq 2,0 UI/mL

7. DISCUSSÃO

7.1 PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DE INFECÇÃO PELO HBV, HBsAg e anti-HBc

As prevalências de 2,3% para o HBsAg e 29,3% para o anti-HBc total, verificadas neste estudo, são expressivamente inferiores àquelas verificadas anteriormente por Treitinger em 1999, também em população soropositiva para o HIV da mesma região, prevalências estas que eram de HBsAg de 24,3% e de anti-HBc de 71,2%. As prevalências desses marcadores também foram menores que às verificadas nas cidades de Belém (Pará) e Cuiabá (Mato Grosso), de 7,9% e 51,0% e 2,4% e 40,0%, respectivamente (MONTEIRO, 2004; PEREIRA, 2006). E foram menores que àquelas observadas em estudos realizados nas cidades de Campinas, Ribeirão Preto e São Paulo, onde foram observados prevalências de HBsAg e anti-HBc de 5,3% e 44,0%, 8,5% e 40,9% e 5,7% e 38,6%, respectivamente (SOUZA, 2004; PAVAN, 2003; CORREA, 2000). Contudo, as prevalências desses marcadores foram maiores que aqueles verificados entre doadores de sangue no estado de Santa Catarina nos anos de 2000 (0,84% e 7,09%) e 2001 (0,64% e 5,35%), respectivamente (ROSINI, 2003).

A prevalência do HBsAg observada neste estudo foi menor também que a descrita em estudos realizados na África do Sul (2012), região central da China (2013), Reino Unido (1996) e (2009), Ruanda (2013) e Espanha (2012) que foi de 12,0%, 9,4%, 19,4%, 6,9% e 5,1%, 4,4% respectivamente (BELL, 2012; CHEN, 2013; PRICE, 2012, RUSINE, 2013; DI LELLO, 2012). Contudo ela foi maior que a verificada na Escócia em 2010, no valor de 2,8% (HAKEEM, 2010).

A prevalência do anti-HBc verificada neste estudo foi maior que a verificada na Escócia em 2010 (22,9%) (HAKEEM, 2010) e menor que observada na Espanha, Ruanda, África do Sul (35,4%, 42,9%, 70,4%), respectivamente (DI LELLO, 2012; RUSINE, 2013, BELL, 2012).

A diminuição da prevalência do HBsAg verificada neste estudo, se comparada com aqueles verificados em 1999 na mesma população alvo da mesma região, assim como, a verificada no Vietnã, China central, África do Sul pode ser decorrente a menor circulação do HBV. Esta menor circulação do HBV pode ser resultante da eficácia do programa de vacinação contra o HBV implantado, progressivamente no Brasil a partir de 1989, primeiramente em áreas endêmicas, e ampliado progressivamente para adultos até 49 anos de idade (BRASIL, 1998).

Considerando o aumento da disponibilização da vacina contra a o HBV (BRASIL, 2013), espera-se verificar futuramente prevalência muito baixa do HBsAg entre os soropositivos para o HIV, nos indivíduos que pertencem aos grupos de maior vulnerabilidade e na população em geral.

Entretanto, a prevalência dos marcadores HBsAg e anti-HBc, na população estudada, ainda é consideravelmente maior que aquela verificada em populações menos vulneráveis da mesma região, bem como a verificada em crianças e adolescentes desta e de outras regiões do estado de Santa Catarina, nascidos após a implantação do programa nacional de vacinação contra o HBV (ROSINI; *et al.*, 2003; VOIGT, 2010; TONIAL, 2011; LIVRAMENTO, 2011; SCARAVELLI, 2011), caracterizando que a prevalência desses marcadores pode, ainda, diminuir de forma expressiva.

Entre os pacientes imunizados, 0,3% apresentaram reação positiva para o HBsAg e; outros 0,3% demonstraram reação positiva para os marcadores HBsAg e anti-HBc, enquanto em 9,7% se observou reação positiva apenas para o anti-HBc. Casos de positividade destes marcadores são descritos na literatura, sendo sua ocorrência atribuída em parte à exposição ao HBV, antes da vacinação (ONDUSANYA, 2005), à infecção por vírus que apresentam mutações no gene “S” após a vacinação (CARMAN, 1997), ou ainda devido a presença de imunocomplexos pelos quais o HBsAg pode estar sendo ocultado (LIANG, 1990).

A infecção oculta pelo HBV é descrita em pacientes soronegativos para o HBsAg e vários estudos epidemiológicos e moleculares mostram que a infecção persistente pelo HBV tem papel importante no desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em paciente HBsAg negativos. A infecção oculta pelo HBV e seu potencial de oncogenicidade são tradicionalmente considerados uma consequência da capacidade do vírus de se integrar ao genoma hospedeiro. Importante ressaltar que estudos mostraram que genomas episomais livres do HBV podem persistir nas células hepáticas (GUPTA, 2010). Assim, uma leve necro-inflamação duradoura pode ser induzida (YOTSUYANAGI, 1998), podendo progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (SQUADRITO, 2006).

Considerando que a infecção oculta pelo HBV não é detectada através dos marcadores sorológicos convencionais e que a realização rotineira de testes moleculares altamente sensíveis para detecção do DNA do HBV não é, ainda, viável para todos os pacientes em países com recursos limitados, certamente, considerável número de pacientes

co-infectados pelo HBV/HIV continua não sendo diagnosticado (GUPTA, 2010).

7.2. COBERTURA VACINAL E PREVALÊNCIA DO MARCADOR DE IMUNIDADE CONTRA HEPATITE B, anti-HBs

A vacina contra hepatite B está incluída no Programa Nacional de Imunização (PNI) brasileiro, desde 1996 primeiramente para pessoas com alto risco de exposição e crianças menores de um ano. Em 2001, a vacinação contra a hepatite B foi ampliada para todos aqueles com idade menor que 20 anos de idade. No ano de 2010 o Ministério da Saúde ampliou a disponibilidade da vacina para grupos com maior vulnerabilidade, independente da faixa etária, incluindo portadores de DST, pessoas infectadas com HIV, pessoas vivendo com AIDS, profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis, comunicantes sexuais, homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo, bissexuais, travestis e transexuais entre outros grupos. Posteriormente, a vacina foi disponibilizada para a população com idade entre 20 e 29 anos de idade e em 2012 para a população com até 49 anos (BRASIL, 2013).

A cobertura vacinal contra a infecção pelo HBV verificada neste estudo foi de 57,4% na população estudada (Tabela 5). Estes resultados foram semelhantes àqueles obtidos em estudo realizado no Reino Unido em 2009, no qual se verificou cobertura vacinal de 58,2% (PRICE, 2012). Entretanto, considerando apenas os indivíduos que não foram anteriormente infectados, assim como no estudo realizado no Reino Unido a cobertura vacinal encontrada neste estudo foi de 47,0% (Tabela 5). Pereira e Colaboradores (2006), em estudo realizado em Cuiabá, com pacientes soropositivos para o HIV, observaram que 47,6% dos entrevistados relataram haverem sido vacinados contra hepatite B e que entre os pacientes sem contato prévio com HBV apenas 27,5 % foram positivos para anti-HBs. Em outro estudo realizado na região central da China, Chen e colaboradores (2013), observaram que 48,4% dos pacientes apresentaram este marcador, porém, em apenas 16,8% este era o único marcador do HBV detectado. Contudo, a cobertura vacinal observada nesse estudo foi menor que a descrita em grupos de crianças e adolescentes, residentes no estado de Santa Catarina (VOIGT, 2010; LIVRAMENTO, 2011; SCARAVELLI, 2011; TONIAL, 2011), assim como, entre conscritos (PASSOS, 2011). Os resultados mostram que, parece haver ampliação da cobertura vacinal entre a população brasileira infectada pelo HIV, quando comparamos os resultados desse estudo com

aqueles descritos por Pereira e colaboradores (2006). Entretanto, cabe ressaltar que a falta de estudos com esta população no Brasil limita em muito esta projeção.

Em relação aos títulos de anti-HBs, 47,0% a população estudada apresentou títulos iguais ou maiores que 10,0mUI/mL. Contudo, entre a população vacinada (57,4%) se verificou que em 34,3% o título de anti-HBs foi igual ou maior que 10,0mUI/mL, em 7,7%. Este título ficou entre igual ou maior que 2,1 e menor que 10,0mUI/mL e em 15,3% foi igual ou menor que 2,0mUI/mL.

Segundo descrito por Ott e Arruda (1999) a distinção entre a soroconversão e soroproteção é essencial na discussão da imunidade contra a infecção pelo HBV, sendo que a soroproteção ocorreria mediante níveis séricos de anti-HBs, iguais ou superiores a 10mUI/mL. Segundo esses autores, na ausência de níveis soroprotetores a imunidade contra o HBV seria inadequada. Entretanto, conforme Das e colaboradores (2005) os indivíduos que após concluída a série vacinal, aqueles que apresentam níveis de anti-HBs inferiores a 10mUI/mL são considerados não responsivos, baixo responsivos aqueles que apresentam títulos entre 10,0 e 99,0mUI/mL e responsivos, aqueles cujos títulos são superiores a 100mUI/mL.

Em 2014, acredita-se que a manutenção de títulos de anti-HBs, maiores que 10mUI/mL não seja essencial para a proteção contra infecção pelo HBV (ZANETTI *et al*, 2005; HAMMITT, *et al*, 2007). Após, concluída a série de vacinação, os títulos de anti-HBs apresentam declínio podendo atingir níveis inferiores a 10mUI/mL no decorrer dos anos. Contudo, apesar os baixos níveis séricos de anti-HBs, a infecção pelo HBV não é nos indivíduos que se mostraram responsivos, após a série primária de vacinação. A proteção contra a infecção pelo HBV em indivíduos vacinados, considerados baixo responsivos e responsivos, cujos títulos são alguns anos após concluída a série vacinal, são menores que 10mUI/mL e é decorrente da memória imunológica específica de linfócitos B e T, gerada em resposta à vacinação (HAMMITT, 2007).

Segundo Kane e colaboradores (2000), a proliferação clonal, após a exposição primária ao HBsAg gera uma população de linfócitos B de memória. De modo que na exposição subsequente ao antígeno específico, estes podem se proliferar, se diferenciar e produzir anti-HBs dentro de poucos dias, assim a manutenção destes linfócitos B de memória confere proteção à infecção. Contudo, as células de memória HBsAg-específicas são retidas na circulação periférica mesmo se os vacinados perderam o anticorpo.

Em estudo realizado na Itália Zanetti e colaboradores (2005), analisaram a resposta a uma dose de reforço da vacina contra o HBV em crianças e recrutas da Força Aérea Italiana que apresentavam títulos inferiores a 10mUI/L, 10 anos após a vacinação. Duas semanas após receberem a dose de reforço da vacina, apenas 3% das crianças continuaram com concentrações de anticorpos inferiores a 10mUI/L, ao passo que 97% mostraram aumento nos títulos de anticorpos para mais de 10mUI/L. Entre os recrutas, 96% mostraram um aumento de anti-HBs para níveis maiores que 10mUI/L, após a dose de reforço. Os outros 4%, que inicialmente eram anticorpo-negativos, soroconverteram para anti-HBs, porém em concentrações inferiores a 10mUI/L. Oito crianças e dois recrutas, que apresentavam concentrações de anti-HBs inferiores a 10mUI/L, após a dose de reforço receberam 2 doses adicionais de vacina em 1 e 6 meses. Todos apresentaram níveis de anticorpos superiores a 10mUI/L um mês após a última dose de vacinação, sendo que, duas crianças mostraram quantidades de anticorpos superiores a 100mUI/L. Os títulos de anti-HBs, após a dose de reforço foram maiores em crianças e recrutas em que a concentração de anticorpos antes da dose de reforço era positiva (porém menores que 10mUI/L) do que os níveis verificados naqueles cuja concentração de anticorpos, foi indetectável. Assim, os títulos de anticorpos verificados antes e após a dose de reforço mostraram-se correlacionados, sendo que, a dose de reforço da vacina estimulou uma resposta de memória rápida e vigorosa.

Zanetti e colaboradores (2005) sugerem que, estes indivíduos vacinados eram hiporesponsivos à imunização e que seus anticorpos poderiam diminuir rapidamente com o tempo. Entretanto, mesmo nestes casos, a perda de anticorpos não implicaria necessariamente na perda da proteção, uma vez que, durante o período de incubação do HBV, a memória imunológica pode ser ativada e prevenir o desenvolvimento da doença aguda e crônica. Estas evidências reforçam a possibilidade de que, em indivíduos vacinados saudáveis, a memória imunológica para HBsAg pode superar a presença do anticorpo, fornecendo proteção eficaz mesmo naqueles que apresentam níveis de anticorpos inferiores a 10mUI/L ou ausência de anti-HBs após a vacinação. Assim, doses de reforço da vacina podem não ser necessárias para sustentar a imunidade, à longo prazo, em indivíduos vacinados saudáveis.

Apesar da disponibilização da vacina contra o HBV, ainda ser um fato relativamente recente, no Brasil, o alcance da soroproteção em pacientes infectados pelo HIV continua a ser um desafio, quando comparados com os níveis alcançados na população geral, tendo em

vista que a resposta antigênica destes pacientes pode ser menor em decorrência infecção pelo HIV, que resulta na diminuição do número de linfócitos CD₄ (MENA; *et al.*, 2011).

Uma resposta antigênica melhor à vacinação contra o HBV é verificada em pacientes do sexo feminino (CRUCIANI *et al.*, 2009), assim como, também, em pacientes com idade inferior a 30 anos independentemente do sexo (FISMAN *et al.*, 2002).

Outros estudos demonstram que, os pacientes submetidos à TARV apresentaram melhor resposta à vacinação que aqueles não tratados, melhor resposta é atribuída à menor carga viral do HIV, verificada em consequência do tratamento com antirretrovirais (TEDALDI *et al.*, 2004; PAITONPONG & SUANKRATAY, 2008). Contudo, parece mais razoável que, a melhor resposta à vacinação, contra o HBV, de pacientes infectados pelo HIV, esteja associada a um maior nível de imunidade dos pacientes tratados, quando da vacinação, decorrente de número de linfócitos CD₄/mm³ mais elevada (ARMSTRONG *et al.*, 2010; LANDRUM *et al.*, 2009). A carga viral mais baixa, uso ou não de TARV, assim como o tempo de tratamento do HIV mais longo, também podem influenciar a resposta segundo esses autores.

Pacientes com linfócitos CD₄ ≥ 400 células/mm³ tem uma resposta melhor à vacinação (ARMSTRONG *et al.*, 2010) assim como aqueles com uma carga viral mínima ou indetectável (OVERTON *et al.*, 2005). Contudo, Potech e colaboradores (2012) demonstraram que o esquema duplo de vacinação, com doses de 40µg, é mais efetivo que o esquema tradicional de 20µg, utilizado em indivíduos não infectados pelo HIV.

Nesse estudo observou-se que um dos pacientes (0,3%) que apresentou a coexistência dos marcadores HBsAg e anti-HBs. A coexistência desses marcadores foi também verificada em 0,1% da população do estudo realizado por LEE e colaboradores (2013) na Coréia do Sul, foram 290.212 pacientes submetidos a análises laboratoriais de controle. Cabe destacar que, a coexistência desses marcadores, foi verificada notadamente entre os pacientes mais idosos que participaram do estudo. Outros estudos também relataram esta coexistência entre 3 e 10% (WANG, *et al.*, 1996; CHA, 2000; CHAE, 2009; ZHANG; *et al.*, 2007; JANG, *et al.*, 2009). A coexistência de HBsAg e anti- HBs era considerada simplesmente como superinfecção com um diferente subtipo de HBV (HEIJTINK, *et al.*, 1982; SHIELS, *et al.*, 1987), no entanto, estudos recentes tem demonstrado que a presença simultânea dos marcadores HBsAg e anti-HBs está associada com elevada atividade replicativa do HBV e mutações no gene de

superfície do vírus que podem alterar a antigenicidade do HBsAg e levar ao posterior fracasso de sua neutralização pelo anti-HBs (LEE, 2013).

Outro estudo relatou a coexistência de HBsAg e anti-HBs em 2,8 % de pacientes com hepatite B crônica (13/459), sendo nove de treze pacientes imunodeprimidos por transplante renal, infecção pelo HIV, corticoterapia prolongada ou quimioterapia (COLSON, *et al.*, 2007). Assim, a coexistência destes marcadores pode indicar infecção por HBV mutantes. As mutações podem tanto serem estimuladas pelo HIV como decorrentes da terapia antirretroviral (ISER, 2009; MARTIN, 2011; DORE, 1999) e tem se tornado uma preocupação crescente, apesar de estudos em larga escala serem necessários para uma melhor elucidação (SELABE, 2007; TUMA, 2011; LI, 2012). Contudo, considerando que, no presente estudo não foi possível realizar a pesquisa de HBsAg em uma segunda amostra do único paciente (0,3%) que apresentou a coexistência de HBsAg e anti-HBs, não é possível descartar a possibilidade deste o resultado ser falso positivo em decorrência de falha analítica.

8. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

- a prevalência do marcador HBsAg na população estudada foi de 2,3%, expressivamente menor que a verificada em 1999;
- a prevalência do marcador anti-HBc total na população estudada foi de 29,3%;
- a prevalência do marcador anti-HBs na população estudada foi de 56,7%;
- verificou-se que 57,4% da população estudada receberam três ou mais doses da vacina contra a hepatite B;
- a cobertura vacinal verificada pode ser considerada boa entre a população soropositiva para o HIV, devendo se tornar mais elevada considerando as orientações/recomendações recentes do Ministério da Saúde;
- a divulgação da disponibilidade da vacina contra a infecção pelo HBV deve ser intensificada/ampliada, tendo em vista que 23,3% da população estudada é susceptível à infecção pelo HBV.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHR, B.; *et al.* Apoptosis of uninfected cells induced by HIV envelope glycoproteins. **Retrovirology**, v. 23, p. 1-12, 2004.

ALTER M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **J Hepatol**, v. 39, p. S64-S69, 2003.

ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **J Hepatol**, v.44, s.1, p. 6-9, 2006.

ALVARIZ, R.C. Hepatite crônica pelo vírus B (HBV). **Rev HUPE**, v. 5, p. 16-33, 2006.

ALWARD, W.L.; *et al.* Long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and development of primary hepatocellular carcinoma. **J Infect Dis**, v. 151, p. 604-609, 1985.

ARMSTRONG, K.E.; *et al.* Role of CD4 Count in Immunity Development After Hepatitis A and B Vaccination Among HIV-Infected Patients: Kentucky, 2002-2007. **J Int Assoc Physicians AIDS Care**, v. 9, p. 179-186. 2010.

AYINDE, D.; *et al.* Limelight on two HIV/SIV accessory proteins in macrophage infection: is Vpx overshadowing Vpr?. **Retrovirology**, v. 7, p. 35, 2010.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v.220, p. 868-871, 1983.

BELL, T.G.; *et al.* Hepatitis B Virus Infection in Human Immunodeficiency Virus Infected Southern African Adults: Occult or Overt – That Is the Question. **PlosOne**, v. 7, e45750, 2012.

BELLONI, L.; *et al.* Nuclear HBx binds the HBV minichromosome and modifies the epigenetic regulation of cccDNA function. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, p. 19975-19979, 2009.

BEYRER, C.; ABDOL KARIM, Q. The changing epidemiology of HIV in 2013. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 8, p. 306-310, 2013.

BLUMBERG, B. S.; *et al.* A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. **Ann Intern Med**, v. 66, p. 924-931, 1967.

BRASIL. Lei Ordinária 9.313 de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações (PNI)**. Brasília. 2003. 21 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites Virais: O Brasil está atento. Brasília: 2008. 60p

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico DST/AIDS**. Brasília: 2012. 63 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST AIDS e Hepatites Virais. <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>. Acessado em 11/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas relacionada às DST e AIDS da População Brasileira de 15 a 64 anos de idade**. P. 11-130, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de DST, AIDS e hepatites Virais. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes**. Brasília, 2010. 173 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.498, de 19 de julho de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações: PNI 25 anos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde. 1998. 88p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Brasília: 2013, 56 p.

BRASIL. Ministério da Saúde/FUNASA **Pesquisa financiada por Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Processo nº01/12298-7), (contrato nº 24/2001)**, Ministério da Saúde (convênio nº 136/2004) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, Processo nº ED-10541/2002) e Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (TA 003/2003).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. PORTARIA SAS/MS Nº 860, **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B**, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Parecer técnico nº 02/2013/CGPNI e CGDHRV/DST-AIDS/SVS/MS de 19 de abril de 2013.

BUTTÒ, S.; *et al.* Laboratory diagnostics for HIV infection. **Ann. Ist. Super. Sanità**, v. 46, p. 24-33, 2010.

CARMAN, W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. **J Viral Hepat**, v. 4, p.11-20, 1997.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epidemiologic notes and reports immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, p. 697-698, 1983.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epidemiologic notes and reports *pneumocystis carinii* pneumonia among persons with *hemophilia A*. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, p.365-367, 1982.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epidemiologic notes and reports possible transfusion-associated acquired immune syndrome (AIDS). California. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, p. 652-654, 1982a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epidemiologic notes and reports update on Kaposi's sarcoma and opportunistic in previously healthy persons-United States. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, p. 294-301, 1982b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). HIV Testing and Risk Behaviors Among Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men — United States. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 62, p. 958-962. 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 30, p. 305- 308, 1981a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Center for HIV/AIDS. **Viral Hepatitis, STD, and TB prevention**. Atlanta, 2010. 24p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. 1981. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 45, p. 729-733, 1981.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 41, p. 1-19, 1992.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants. New York, New Jersey, California. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, p. 665-667, 1982c.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Hepatitis D. Hepatitis D information for health professional**. 2013. (<http://www.cdc.gov/hepatitis/HDV/>).

CHA, Y. J.; CHAE, S. L. Frequency and significance of concurrent presence of HBsAg and anti-HBs among Korean HBsAg-positive patients. **Korean J Clin Pathol**, v. 20, p. 204–209, 2000.

CHAE, H.B.; *et al.* Concurrent status of liver diseases in Korea: Hepatitis B. **Korean J Hepatol**, v. 15, p. S13–S24, 2009.

CHEN, X.; *et al.* Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with human immunodeficiency virus infection in central China. **Arch Virol**, v. 158, p. 1889-94, 2013.

CHISARI, F.V.; ISOGAWA, M.; WIELAND, S.F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. **Pathol Biol**, v.58, p. 258-266, 2010.

COHEN STUART, J.W.; *et al.* Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. **J Med Virol**, v. 81, p. 441-445, 2009.

COLSON, P.; B *et al.* Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carriers. **Virology**, v. 367, p. 30-40, 2007.

CORREA, M.C.J.M.; *et al.* Hepatitis B in the sera of patients with HIV infection São Paulo, Brazil. Características clínicas e laboratoriais. **Rev. Inst Med Trop S Paulo**, v. 42. P. 81-85, 2000.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. R. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.1251p.

CRUCIANI, M.; *et al.* Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. **Vaccine**, v. 27, p. 17-22, 2009.

DAS, K.; GUPTA, R. K.; KUMAR, V.; KAR, P. Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among nonresponders. **World J Gastroenterol**, v. 9, p. 1132-1134, 2003.

DANDRI, M.; LOCARNINI, S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. **Gut**, v. 61, p. 6-17, 2012.

DÉNY, P.; ZOULIM, F. Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment. **Pathol Biol (Paris)**, v. 58, p. 245-253, 2010.

DI LELLO, F.A.; *et al.* Low prevalence of occult HBV infection among HIV-infected patients in southern Spain. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 30, p. 312-314, 2012.

DIMITRAKOPOULOS, A.; *et al.* The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: Relationship to survival of deceased AIDS patients. **J Infect**, v. 40, p.127-131, 2000.

DORE, G.J.; *et al.* Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). **J Infect Dis**, v. 180, p. 607-613, 1999.

DOUEK, D.C.; ROEDERER, M.; KOUP, R.A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. **Annu Rev Med**, v. 60, p. 471-484, 2009.

EZZIKOURI, S.; *et al.* Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. **J Med Virol**, v. 86, p. 925-932, 2014.

FAUCI, A.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K. J.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L. **Medicina Interna. 14 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1998. 2016 p.**

FIEBIG, E.W.; *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. **AIDS**, v. 17(S1), p. 1871-1879, 2003.

FISMAN, D.N.; *et al.* The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 35, p. 1368-1375. 2002.

FRIEDLAND, G.H.; KLEIN, R. S. Transmission of human immunodeficiency virus. **N Engl J Med**, v. 317, p. 1125-1135, 1987.

GALLO, R.C.; *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, p. 865-867, 1983.

GANEM, D.; PRINCE, A.M. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. **N Engl J Med**, v. 350, p. 1118–1129, 2004.

GOLDMAN, L.; BENNETT, J.C. **Cecil: Tratado de medicina interna**. 21 ed. , v.2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 210-717 p.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. **Kuby Immunology**.4 ed. New York: W. H. Freeman, 2001, 670 p.

GOUGEON, M. To kill or be killed: How HIV exhausts the immune system. **Cell Death Differ**, v. 12, p. 845–854, 2005.

GOUGEON, M.; *et al.* New concepts in AIDS pathogenesis. **AIDS Res Hum. Retroviruses**, v. 9, p. 283-289, 1993.

GOUGEON, M.; MONTAGNIER, L. Apoptosis in AIDS. **Science**, v. 260, p. 1269-1270, 1993.

GROB, P.J. Hepatitis B: virus, pathogenesis and treatment. **Vaccine**, v. 16, p. S11- S16, 1998.

GUPTA, S.; SINGH, S. Occult hepatitis B virus infection in ART-naive HIV-infected patients seen at a tertiary care centre in north India. **BMC Infect Dis**, 2010; 10, 53, 2010.

HAKHEEM, L.; *et al.* Prevalence and Immunization Status of Hepatitis B Virus in the HIV Cohort in Fife, Scotland. **J Clin Med Res**, v. 2, p. 34-38, 2010.

HAMMITT, L. L.; *et al.* Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. **Vaccine**, v. 25, p. 6958-6964, 2007.

HEIJTINK, R.A.; *et al.* Co-occurrence of HBsAg and anti-HBs: Two consecutive infections or a sign of advanced chronic liver disease? **J Med Virol**, v.10, p. 83-90. 1982.

HENRY, M.; *et al.* Genetic editing of HBV DNA by monodomain human APOBEC3 cytidine deaminases and the recombinant nature of APOBEC3G. **PLoS One**, v. 4, e4277, 2009.

HO, M.S.; *et al.* Patterns of circulating hepatitis B surface antigen variants among vaccinated children born to hepatitis B surface antigen carrier and non-carrier mothers. **J Biomed Sci**, v. 5, p. 355–362, 1998.

HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K.; KAMPS, B.S. **HIV Medicine**. 14 ed. Paris: Flying Publisher, 2005. 620 p.

HOLLINGER, F.B.; SOOD, G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. **J Viral Hepat**, v. 17, p. 1-15, 2010.

IDOKO, J.; *et al.* Impact of Hepatitis B Virus Infection on Human Immunodeficiency Virus Response to Antiretroviral Therapy in Nigeria. **Clin Infect Dis**, v. 49, p.1268-1273, 2009.

ISER, D.M.; LEWIN, S.R. The pathogenesis of liver disease in the setting of HIV-hepatitis B virus coinfection. **Antivir Ther**, v.14, p. 155-164, 2009.

JANG, J.S.; *et al.* Association of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection. **J Med Virol**, v. 81, p.1531-1538, 2009.

KANE, M.; *et al.* Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? **Lancet**, v. 355, p. 561–565, 2000.

KIMURA, T.; *et al.* Rev-dependent association of the intron-containing HIV-1 gag mRNA with the nuclear actin bundles and the inhibition of its nucleocytoplasmic transport by latrunculin-B. **Genes Cells**, v. 5, p. 289-307, 2000.

LABRANCHE, C.C.; *et al.* HIV fusion and its inhibition. **Antiviral Res**, v.50, p. 95-115, 2001.

LANDRUM, M.L.; *et al.* Hepatitis B Vaccine Responses in a Large U.S. Military Cohort of HIV-Infected Individuals: Another Benefit of

HAART in Those with Preserved CD4 Count. **Vaccine**, v. 27, p. 4731-4738. 2009.

LAUNAY, O.; *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 305, p. 1432-40, 2011.

LEE, J.Y.; LOCARNINI, S. Hepatitis B virus: Pathogenesis, viral intermediates, and viral replication. **Clin Liver Dis**, v. 8, p. 301-320, 2004.

LEE BS, *et al.* Korean Hepatitis Epidemiology Study Group. Nationwide seroepidemiology of hepatitis B virus infection in South Korea in 2009 emphasizes the coexistence of HBsAg and anti-HBs. **J Med Virol**, v. 85, p. 1327-1333, 2013.

LEISTNER, C.M.; GRUEN-BERNHARD, S.; GLEBE, D. Role of glycosaminoglycans for binding and infection of hepatitis B virus. **Cell Microbiol**, v. 10, p. 122-133, 2008.

LEITNER, T.; *et al.* HIV-1 Subtype and Circulating Recombinant Form (CRF) Reference Sequences. In: Theoretical Biology and Biophysics Group. **HIV Sequence Compendium 2005**. Los Alamos, 2005. p. 41-48.

LENARDO, M.J.; *et al.* Cytopathic killing of peripheral blood CD₄(C)T lymphocytes by human immunodeficiency virus type1 appears necrotic crather than apoptotic and does not require env. **J Virol**, v.76, p. 5082-5093, 2002.

LEONARD, J.T.; ROY, K. TheHIV entry inhibitors revisited. **Curr Med Chem**. v. 13, p. 911-934, 2006.

LEVRERO, M.; *et al.* Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 51, p. 581-592, 2009.

LEWDEN, C.; *et al.* Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. **Int J Epidemiol**, v. 34, p. 121-130, 2005.

LI, D.; *et al.* Correlates of incident infections for HIV, syphilis, and hepatitis B virus in a cohort of men who have sex with men in Beijing. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 24, p. 595-602, 2010.

LI, H.C.; *et al.* Nuclear export and import of human hepatitis B virus capsid protein and particles. **PLoS Pathog**, v. 28, e1001162, 2010.

LI, Y.; WANG, H.; LI, T. Hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection: interaction among human immunodeficiency virus infection, chronic hepatitis B virus infection, and host immunity. **Chin Med J**, v.125, p. 2371-2377, 2012.

LI, Y.J.; *et al.* Hepatitis B; the virus and disease. **Hepatology**, v. 49, p. 13-21, 2009.

LIANG, T.J.; BLUM, H.E.; WANDS, J.R. Characterization and biological properties of a hepatitis B virus isolated from a patient without hepatitis B virus serologic markers. **Hepatology**, v. 12, p. 204-212, 1990.

LIANG, T. J. Hepatitis B; the virus and disease. **Hepatology**, v. 49, p. 13-21, 2009.

LIAW, Y. F.; *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. **Liver Int**, v. 25 p. 472-489, 2008.

LIVRAMENTO, A.; *et al.* Seroprevalence of hepatitis B and C infection markers among children and adolescents in the southern Brazilian region. **Rev Inst Med Trop**, v. 53, p. 13-17, 2011.

LOK, A.S.; MCMAHON, B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. **Hepatology**, v. 50, p. 661-662, 2009.

LOK, A.S.; MCMAHON, B.J. Chronic hepatitis B: update of recommendations. **Hepatology**, v. 39, p. 857-861, 2004.

LUCIFORA, J.; *et al.* Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. **J Hepatol**, v, 55, p. 996-1003, 2011.

MACOVEI, A.; *et al.* Hepatitis B virus requires intact caveolin-1 function for productive infection in HepaRG cells. **J Virol**, v.84, p. 243-253, 2010.

MACOVEI, A.; *et al.* Regulation of hepatitis B virus infection by Rab5, Rab7, and the endolysosomal compartment. **J Virol**, v. 87, p. 6415-6427, 2013.

MALIK, A.H.; LEE, W.M. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment strategies for the next milenium. **Ann Int Med**, v. 132, p. 723-731, 2000.

MARTIN, C.M.; WELGE, J.A.; BLACKARD, J.T. Hepatitis B virus (HBV) X gene diversity and evidence of recombination in HBV/HIV co-infected persons. **J Med Virol**, v. 22, p. 1142-1150, 2011.

MASUR, H.; KAPLAN, J.E.; HOLMES, K.K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. US Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. **Ann Intern Med**, v. 137, p. 435-478, 2002.

MATTHEWS, G.V.; *et al.* Impact of lamivudine on HIV and hepatitis B virus-related outcomes in HIV/hepatitis B virus individuals in a randomized clinical trial of antiretroviral therapy in southern Africa. **AIDS**, v. 25, p. 1727-35,2011.

MENA, G.; *et al.* Assessing the immunological response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients in clinical practice. **Vaccine**,v.21, p. 3703-3709, 2012.

MERSON, M.H.; *et al.* The history and challenge of HIV prevention. **Lancet**, v. 372, p. 423-426, 2008.

MONTEIRO, M.R.C.; *et al.* Estudo soro epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B entre portadores do vírus da imunodeficiência humana/SIDA na Cidade de Belém, Pará-Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 37, p. 27-32, 2004.

MONTEIRO-CUNHA, J. P., *et al.* Lack of high-level resistance mutations in HIV type 1 BF recombinant strains circulating in northeast Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 27, p. 623-31, 2011.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **HIV Replication Cycle.**

<http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Biology/pages/hivreplicationcycle.aspx> Acessado em 11/2013.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **Structure of HIV.**

<http://www.niaid.nih.gov/topics/hiv aids/understanding/biology/Pages/structure.aspx> Acessado em 11/2013.

NOGUCHI, C.; *et al.* G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection. **J Infect Dis**, v. 199, p. 1599-1607, 2009.

ODUSANYA, O. O.; *et al.* AHONKHAI, V. I. Prevalence of hepatitis B surface antigen in vaccinated children and controls in rural Nigeria. **Int J Infect Dis**, v. 9, p. 139-143, 2005.

OTT, M. J.; ARUDA, M. Hepatitis B vaccine. **J Pediatr Health Care**, v. 13, p. 211-216, 1999.

VERTON, E.T.; *et al.* Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons. **Clin Infect Dis**, v. 41, p. 1045-1048, 2005.

PAITONPONG, L.; SUANKRATAY, C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. **Scand J Infect Dis**, v. 40, p. 54-58, 2008.

PALELLA, F.J.J.R.; *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 43, p. 27-34, 2006.

PALMORE, T.N.; *et al.* Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 7. P. 1130-1137, 2009.

PASSOS, A.M.; TREITINGER, A.; SPADA, C. Hepatitis B immunity and vaccination coverage among young adult males in the Air Force in South Brazil, **Vaccine**. v.15, p. 9284-9288. 2011.

PAVAN, M.H.P.; *et al.* Viral hepatitis infected with Human immunodeficiency virus. **Braz J Infect Dis**, v. 7, p. 253-261, 2003.

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 Infect Dis**, v. 6, p. 34, 2006.

POLLARD, V.W.; MALIM, M.H. The HIV-1 Rev protein. **Annu Rev Microbiol**, v. 52, p. 491-532, 1998.

PORTELINHA FILHO, A.M.; *et al.* Seroprevalence of HBV, HCV and HIV co-infection in selected individuals from state of São Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 960-963, 2009.

POTSCH, D.V.; *et al.* Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. **Vaccine**, v. 30, p. 5973-5977, 2012.

POTCSH, D.V.; *et al.* High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects. **Vaccine**, v. 28, p. 1447-1550. 2012.

PRICE, H.; *et al.* Hepatitis B Virus Infection in HIV-Positive Individuals in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. **Plos One**, v. 7, n.11, e49314, 2012.

RAIMONDO, G.; *et al.* Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. **JHepatol**, v. 48, p. 743-746, 2008.

ROSINI, N.; *et al.* Seroprevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **Braz J Infect Dis**, v. 7, p. 262-267, 2003.

RUSINE, J.; *et al.* High seroprevalence of HBV and HCV infection in HIV-infected adults in Kigali, Rwanda. **PLoS One**, v.22, e63303, 2013.

SAID, Z.N. An overview of occult hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 17, p. 1927-1938, 2011.

SANDE, M. A.; VOLBERDING, P. A. **The Medical Management of AIDS. 6 ed. Philadelphia:** W. B. Saunders Company, 1999. 525p.

SCARAVELLI, N.G.; *et al.* Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in adolescents in Southern Brazil. **Cad Saude Publica**, v.27, p.75375-8. 2011

SCHULZE, A.; GRIPON, P.; URBAN, S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. **Hepatology**, v. 46, p.1759-1768, 2007.

SEEGER, C.; MASON, W.S. Hepatitis B virus biology. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 64, p. 51-68, 2000.

SELABE, S.G.; *et al.* Mutations associated with lamivudine-resistance in therapy-naïve hepatitis B virus (HBV) infected patients with and without HIV co-infection: implications for antiretroviral therapy in HBV and HIV co-infected South African patients. **J Med Virol**, v.79, p. 1650-1654, 2007.

SERB, P.; YEUNG, S. HIV Infection and the dentist. 1. The presence of HIV in saliva and its implications to dental practice. **Aust Dent J**, v. 39, p. 67-72, 1994.

SHEPARD, C.W., *et al.* Hepatitis B infection: Epidemiology and Vaccination. **Epidemiol Rev**, v. 28, p. 112-125, 2006.

SHIELS, M.T.; *et al.* Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. **Gastroenterology**, v. 93, p. 675-80, 1987.

SILVA, A. L.; ANTÔNIO, V. E.; SANTOS, E. T.; *et al.* Hepatites virais: B, C e D: atualização. **Rev Bras Clin Med**, v. 10, p. 206-218, 2012.

SIMON, D.; *et al.* Prevalence of HIV-1 subtypes in patients of an urban center in Southern Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 44, p. 1094-1101, 2010.

SOARES, E.A.; *et al.* HIV-1 subtype C dissemination in Southern Brazil. **AIDS**, v. 19(Suppl4), p. S81-S86, 2005.

- SOUZA, M.G.; *et al.* Co-infecção HIV e vírus da Hepatite B: prevalência e fatores de risco. **Rev Soc Bras Med Trop**, n. 37, n. 5, p. 391-395, 2004.
- SOUZA, M.V.N; ALMEIDA, M.V. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. **Quím Nova**, v. 26, n. 3, 2003.
- SQUADRITO, G.; *et al.* Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. **Cancer**, v.106, p. 1326-1330, 2006.
- SZWARCWALD, C.L.; *et al.* HIV testing during pregnancy: use of secondary data to estimate 2006 test coverage and prevalence in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 12, n. 3 p. 167-172, 2008.
- TEDALDI, E.M.; *et al.* HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. **Clin Infect Dis**, v.38, p.1478-1484, 2004.
- THIO CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. **Semin Liver Dis**. v. 23, n. 2, p. 125-136, 2003.
- THIO, C.L. Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. **Hepatology**, v. 49, p. s138-s145, 2009.
- THOMPSON, M.A.; *et al.* Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. **JAMA**. v. 304, n. 3, p. 321-333, 2010.
- TONIAL, G.C.; *et al.* Hepatitis B marker seroprevalence and vaccination coverage in adolescents in the City of Itajaí, State of Santa Catarina, Southern Brazil, in 2008. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, p. 416-419, 2011.
- TREITINGER, A.; *et al.* Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis-Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 1999.
- TUMA, P.; *et al.* HBV primary drug resistance in newly diagnosed HIV-HBV-coinfected individuals in Spain. **Antivir Ther**, v. 16, p.585-589, 2011.

TURELLI, P.; *et al.* Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. **Science**, v. 303, p. 1829, 2004.

UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012.

<http://www.unaids.org/en/resources/publications/2012/name,76121,en.asp>

UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic

2013. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia** .v.1, São Paulo: Atheneu, p. 83-100, 1996.

VOIGT, A.R.; *et al.* Seroprevalence of hepatitis B and C markers among children and adolescents in the South Brazilian region – metropolitan area of Florianópolis, Santa Catarina. **Braz J Infect Dis**, v.14, n. 1, p. 60-65, 2010.

VOLZ, T.; *et al.* The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. **J Hepatol**.v. 58, p. 861-867, 2013.

WANG, N.S.; *et al.* Is there relationship between IgA nephropathy (IgAN) and hepatitis B virus (HBV)? **Zhonghua Shen Zang Bing Za Zhi**, v.12, p. 276-278, 1996.

WANG, S.H.; *et al.* Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B. **Hepatology**. v. 50, p. 1392-1402, 2009.

WEI, Y.; *et al.* Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. **Pathol Biol (Paris)**, v. 58, p. 267-272, 2010.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. **Hepatitis B**. Milwaukee, 2008. 29 p.

World Health Organization (WHO). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, Switzerland:

WHO Press; 2007. Available at
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/index.html>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Hepatitis B vaccines. **Weekly Epidemiol Rec**, v. 79, p. 255-263, 2004.

.WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Hepatitis B**: WHO fact sheet on Hepatitis B providing key facts and information on geographical distribution, transmission, who is at risk. Geneva, Switzerland: WHO Press: 2012.Fact Sheet n° 204. Available at<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

YAN, H. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. **Elife**, v. 1, e00049, 2012.

YOTSUYANAGI, H.; *et al.* Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. **Hepatology**, v.27, p. 1377-1382, 1998.

ZANETTI, A. R.; *et al.* Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. **Lancet**, v. 366, p.1379–1384, 2005.

ZENEBE, Y.; *et al.* Sero-prevalence and risk factors of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection among pregnant women in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 118, 2014.

ZHANG, J.M.; *et al.* Coexistence of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Heterologous Subtype-Specific Antibodies to HBsAg among Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. **Clin Infect Dis**, . v. 44, p. 1161-1169, 2007.

ZIAKAS, P.D.;KARSALIAKOS, P.; MYLONAKIS, E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. **Haematologica**.v. 94, p. 998-1005, 2009.

ANEXOS

ANEXO 1- CARTA DE ESCLARECIMENTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

A pesquisa “Soroprevalência de marcadores da infecção pelo HBV e dos títulos de anti-HBs em indivíduos soropositivos para o HIV” será realizada junto à Universidade Federal de Santa Catarina, como um projeto de Pós-Graduação no curso de Farmácia, e conta com a aprovação da presente Universidade, bem como do Comitê de Ética para Pesquisa com Seres Humanos desta, e das Secretarias Municipais e Estaduais da Saúde e da Educação.

Tal pesquisa tem por objetivo estabelecer a prevalência dos marcadores de infecção (anti-HBc, HBsAg) e de imunidade para a hepatite B (anti-HBs) em indivíduos soropositivos para o HIV submetidos ou não à terapia antirretroviral. O estudo dessas prevalências se dará através da medida de marcadores imunológicos presentes no sangue. Portanto, para se realizar este estudo, será necessário coletar uma amostra de sangue dos participantes, a qual será posteriormente analisada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, localizado no campus da Universidade Federal de Santa Catarina.

A hepatite B é uma infecção que pode evoluir e resultar em complicações hepáticas como a cirrose hepática ou mesmo o hepatocarcinoma celular (câncer de fígado). Mas para prevenir esta doença existe uma vacina que por determinação do Ministério da Saúde, deveria ser aplicada em todas as crianças recém-nascidas, nas pessoas que tem até os 24 anos, nos indivíduos que estão mais expostos a infecção pelo vírus da hepatite B e nos soropositivos para o HIV.

A participação nesta pesquisa só traz vantagens, pois os participantes terão a oportunidade de fazer os exames gratuitamente, e saber seus resultados com toda a segurança e sigilo.

Quaisquer dúvidas e informações podem ser esclarecidas e/ou fornecidas por membros da equipe de pesquisadores.

Agradecemos à atenção e a colaboração com a pesquisa.

Prof. Arício Treitinger

Pesquisador Responsável

Telefones para contato:

Prof. Arício Treitinger (48) 372195139

Saulo Martins (48) 37218138

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, maior de 18 anos, após ser esclarecido sobre a pesquisa “A pesquisa “prevalência de marcadores da infecção pelo HBV e dos títulos de anti-HBs em indivíduos soropositivos para o HIV”, que será realizada junto à Universidade Federal de Santa Catarina, aceitei participar espontaneamente desta pesquisa. Da mesma forma, concordo em fornecer duas amostras de sangue venoso a serem coletadas por punção antero-cubital, a fim de que seja realizada a avaliação dos marcadores de infecção (anti-HBc, HBsAg) e de imunidade para a hepatite B (anti-HBs). Embora os procedimentos de coleta de sangue sejam idênticos àqueles aplicados rotineiramente, fui detalhadamente esclarecido dos riscos que este procedimento apresenta. Estou ciente de que esta pesquisa é feita sem fins lucrativos para mim e para os pesquisadores, e que ela é confidencial, não sendo o meu nome objeto em qualquer de suas fases. Minha participação é **voluntária**, isto é, a qualquer momento posso **recusar-me** a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e **retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa**. Minha recusa não trará nenhum prejuízo em relação ao atendimento que recebo desta instituição.

Concordo, portanto, com a publicação dos resultados obtidos na pesquisa, preservadas essas condições. Estou consciente da importância desta pesquisa, de que os resultados dos exames realizados nos serão disponibilizados e de que seus significados serão detalhadamente esclarecidos, bem como nos serão fornecidos quaisquer outros esclarecimentos, caso se façam necessários.

Florianópolis, ____/____/____

Nome completo do(a) paciente: _____

Data de nascimento do(a) paciente: ____/____/____

RG: _____ CPF: _____

Rua: _____ nº _____

Complemento: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF _____

Telefone(s) para contato: _____

Assinatura

ANEXO 3- APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC, CONFORME PARECER 94.398-10/09/2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PROJETO DE PESQUISA

Título: SOROPREVALÊNCIA DE MARCADORES DA INFECÇÃO PELA HBV E DOS TÍTULOS DE ANTI-HBS EM INDIVÍDUOS SOROPOSITIVOS PARA O HIV.

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 02201112.3.0000.0121

Pesquisador: Aricio Treitinger

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 94.398
Data da Relatoria: 10/09/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto "Soroprevalência de marcadores da infecção pelo HBV e dos títulos de anti-HBS em indivíduos soropositivos para o HIV" pretende estabelecer a prevalência dos marcadores de infecção e imunidade para o HBV entre a população soropositiva para o HIV, visando uma avaliação do impacto social e econômico da possível implantação do esquema duplo de vacinação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Estabelecer a soroprevalência de marcadores de infecção e de imunidade para a infecção pelo vírus da hepatite B em indivíduos infectados pelo HIV submetidos ou não à terapia antirretroviral, avaliar o impacto social e econômico da vacinação desta população utilizando do esquema duplo de vacinação e subsidiar informações para a elaboração de políticas públicas voltadas para a imunização desta população contra a infecção pelo HBV.

Objetivos Específicos:

- Estabelecer a soroprevalência dos marcadores, anti-HBc e HBsAg, de infecção pelo HBV;
- Estabelecer a soroprevalência e título de anti-HBs, marcador de imunidade para a infecção pelo HBV.
- Analisar na população estudada associações entre a soroprevalência dos marcadores sorológicos de infecção e imunidade com sexo, faixa etária, contagem de linfócitos CD4 maior ou menor que 200 células/μL e forma mais provável de infecção pelo HIV.
- Avaliar o percentual da população estudada que apresenta condições imunológicas que tornem viável a vacinação contra a infecção pelo HBV utilizando do esquema duplo de vacinação.
- Avaliar o impacto social e econômico da implantação do esquema duplo de vacinação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são aqueles associados aos procedimentos de coleta de sangue, que constitui o único processo de intervenção pelo qual os participantes serão submetidos.

Os benefícios relacionam-se a continuidade à linha de pesquisa relacionada ao estabelecimento da prevalência de marcadores de infecção e imunidade para o HBV e de verificação da cobertura vacinal da vacinação contra a hepatite B na população do estado de Santa Catarina e em diferentes grupos de risco à infecção por este vírus.

Os resultados desta pesquisa poderão subsidiar a análise e avaliação políticas públicas de saúde.

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **Município:** FLORIANÓPOLIS **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A amostra será constituída de 300 portadores do HIV, submetidos ou não à terapia antirretroviral que são atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, Professor Polydoro Emami de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina para realização dos exames periódicos de controle para soropositivos para o HIV como contagem de linfócitos CD4 e carga viral.

A coleta de dados será por meio de amostras sanguíneas e respeitará as normas de biossegurança utilizadas rotineiramente na instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No primeiro e segundo Pareceres Consubstanciados foi solicitado a apresentação de um novo TCLE.

O pesquisador responsável enviou um documento no qual afirma que a solicitação de dispensa do TCLE no Relatório de Pesquisa foi um erro e que o TCLE estava previsto no projeto de pesquisa.

O TCLE apresentado foi reformulado conforme as orientações do primeiro Parecer Consubstanciado e atende as exigências da Resolução CNS-196/96.

Recomendações:

Recomenda-se fazer a adequação do cronograma, visto que a coleta de dados só poderá ser iniciada após a aprovação pelo Comitê de Ética

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "Soroprevalência de marcadores da infecção pelo HBV e dos títulos de anti-HBS em indivíduos soropositivos para o HIV" atende às exigências da Resolução CNS 196/96. Recomendo, portanto, sua aprovação pelo Comitê de Ética.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O parecer foi aprovado "ad referendum".

FLORIANÓPOLIS, 11 de Setembro de 2012

Assinado por:
Andréa Ferreira Delgado

ANEXO 4 – FICHA DE CADASTRO DE PACIENTE

**FICHA DE CADASTRO DE PACIENTES DO PROJETO DE
PESQUISA PREVALÊNCIA DE MARCADORES DA INFECÇÃO PELO HBV E DOS
TÍTULOS DE ANTI-HBs EM INDIVÍDUOS SOROPOSITIVOS PARA O HIV
SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Nome:

Endereço:

Telefone para contato: () ()

Idade (anos): Data de Nascimento: / /

Local de Nascimento (Cidade):

Sexo: Feminino MasculinoRaça: Branco Afro Descendente Ameríndio

Data do diagnóstico da Infecção pelo HIV: / /

Data do início da Terapia Antirretroviral: / /

Escolaridade:

Ensino básico completo Ensino médio completo Ensino superior completo Renda: até 1 1-3 3-5 5-10 +10 salários mínimos.

Forma mais provável de contágio:

Hetero Homo UDI(drogas) Outros _____.Histórico da Carga Viral: 1: cópias/mm³ Data: / /2: cópias/mm³ Data: / /3: cópias/mm³ Data: / /4: cópias/mm³ Data: / /5: cópias/mm³ Data: / /Vacinação para Hepatite B: Não SimNúmero de Doses: Uma Duas Três Mais de três

Data das Vacinas: 1ª Dose: / /

2ª Dose: / /

3ª Dose: / /

4ª Dose: / /

Tipo/Marca da Vacina:

Concentração das Doses: 1ª Dose

2ª Dose

3ª Dose

4ª Dose

Resultados: HBsAg:

anti-HBc:

anti-HBs: