

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

**PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DAS HEPATITES B E C EM  
PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA O HIV DA REGIÃO SERRANA  
DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

**FLORIANÓPOLIS**

**2009**

**ESTER SANTOS DE SOUZA**

**PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DAS HEPATITES B E C EM  
PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA O HIV DA REGIÃO SERRANA  
DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre na Área de Concentração em Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.

**Orientador: Profº Dr. Celso Spada.**

Florianópolis, 2009.

## Ficha Catalográfica

Souza, Ester Santos.

**Prevalência dos marcadores das Hepatites B e C em pacientes soropositivos para o HIV da Região Serrana do Estado de Santa Catarina. Florianópolis, 2009.**

121 p.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Farmácia – Área de Concentração em Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Orientador: Prof. Dr. Celso Spada. Florianópolis: UFSC, 2009.

1. HIV, Hepatite B, Hepatite C, soroprevalência, co-infecção

Dedico ao meu amado esposo Marcello pelo amor, dedicação, pai exemplar, incentivo e compreensão nos momentos de ausência.

Dedico às minhas amadas filhas Marianna e Giovanna minhas razões de viver.

Dedico à minha amada mãe Jerusa, meu alicerce.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos pacientes do programa DST/HIV AIDS que participaram e apoiaram na elaboração deste trabalho. E também,

Ao meu orientador Prof. Dr. Celso Spada por estar sempre prontamente a minha espera para dar suas contribuições valiosas.

Ao Prof. Dr. Arício Treitinger pelas pontuais sugestões para a realização deste trabalho.

À Secretaria Municipal de Saúde de Lages na pessoa do Secretário de Saúde Juliano Polese pelo incentivo e apoio.

Às colaboradoras e amigas do Programa DST/HIV AIDS, especialmente a enfermeira Cláudia Reschke e Nalury que incondicionalmente auxiliaram muito nesta pesquisa.

Ao médico infectologista Dr. Luiz Antônio Marcatto Ramos pelo apoio.

Às colaboradoras e amigas do Laboratório Municipal, Dra. Regina Bertoldo Branco que muito me apoiou para a realização dos testes, inclusive disponibilizando toda a estrutura do laboratório. Luciana, Eli, Cleusa e Fernanda, me ajudaram na coleta das amostras e realização dos testes, vocês foram muito importantes. Obrigada pelo apoio.

Às amigas Marli e Patrícia Carsten que foram um espelho para a realização do mestrado.

Aos queridos tios Osvaldo e Alair Ribeiro que me trataram como uma filha me hospedando em sua residência e também ao Gustavo, primo querido.

À Professora Vera Márcia Moraes pela colaboração na revisão de português.

## SUMÁRIO

<b>I.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>II.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>22</b>
2.1	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA – AIDS.....	22
2.1.1	Agente Etiológico.....	22
2.1.2	HIV-1.....	23
2.1.3	HIV-2.....	25
2.1.4	Ciclo de Vida do HIV.....	25
2.1.5	Diagnóstico laboratorial do HIV.....	26
2.1.6	O HIV no Brasil.....	27
2.2	HEPATITES VIRAIS.....	30
2.2.1	Histórico.....	30
2.2.2	Hepatite B.....	31
2.2.2.1	O Vírus da Hepatite B.....	31
2.2.2.2	Transmissão do HBV.....	33
2.2.2.3	Diagnóstico da Hepatite B.....	33
2.2.2.4	Formas Clínicas da Hepatite B.....	36
2.2.2.5	Epidemiologia da Hepatite B.....	38
2.2.2.6	Vacinação contra a Hepatite B.....	41
2.2.3	Hepatite C.....	43
2.2.3.1	Agente Viral.....	43
2.2.3.2	História Natural da Hepatite C.....	44
2.2.3.3	Manifestações do HCV.....	46
2.2.3.4	Formas de Transmissão do HCV.....	47

2.2.3.5	Meios de Prevenção da Hepatite C.....	50
2.2.3.6	Métodos Diagnóstico da Hepatite C.....	51
2.2.3.7	Epidemiologia da Hepatite C.....	53
2.3	REGIÃO SERRANA DO ESTADO DE SANTA CATARINA.....	55
<b>III</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
3.1.	OBJETIVO GERAL.....	57
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
<b>IV</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>58</b>
4.1	DELINEAMENTO.....	58
4.2	POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	58
4.3	CRITÉRIO DA SELEÇÃO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	58
4.4	INSTRUMENTO DA PESQUISA.....	59
4.5	VARIÁVEIS EM ESTUDO.....	59
4.6	DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA.....	61
4.6.1	Caracterização da Amostra.....	61
4.7	TESTES REALIZADOS NO LABORATÓRIO MUNICIPAL DE LAGES.....	62
4.7.1	Testes de Triagem Sorológica.....	63
4.8	PRINCÍPIOS DOS TESTES REALIZADOS PELO MÉTODO ELISA.....	63
4.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	66
4.10	PROCESSAMENTO DOS DADOS.....	67
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67

<b>V</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	68
<b>VI</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	74
<b>VII</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	84
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	85
	<b>ANEXO 1 - ENTREVISTA COM OS PACIENTES</b> .....	95
	<b>ANEXO 2 – EXAMES SOROLÓGICOS</b> .....	96
	<b>ANEXO 3 – QUADRO 1 - Marcadores, testes, marca, fabricante, procedência, metodologia, geração, nº de lotes e equipamentos utilizados na triagem sorológica realizada no Laboratório Municipal de Lages – SC</b> .....	100
	<b>ANEXO 4 – TABELA DOS RESULTADOS</b> .....	101
	<b>ANEXO 5 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE</b> ....	105
	<b>ANEXO 6 – PARECER CONSUBSTANCIADO</b> .....	107

## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1 – Padrões sorológicos da hepatite B.

QUADRO 2 – História natural da hepatite C e variações na sua evolução.

QUADRO 3 - Testes sorológicos e moleculares utilizados no diagnóstico da hepatite C.

QUADRO 4 - Período de janela imunológica para HCV em diferentes metodologias

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação esquemática do vírus HIV, evidenciando sua organização estrutural.
- Figura 2 - Evolução clínica da hepatite B na forma aguda
- Figura 3 - Progressão sorológica para hepatite B crônica
- Figura 4 - Distribuição Mundial da Prevalência do HBsAg .
- Figura 5 - Taxa de detecção da hepatite B (por 100.000 habitantes) por unidades federadas do Brasil nos anos 1996-2000.
- Figura 6 - Marcadores sorológicos no diagnóstico da hepatite C crônica
- Figura 7 - Mapa dos Municípios da Região Serrana – AMURES.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes soropositivos para o HIV da Região Serrana de SC.
- Tabela 2 - Distribuição de frequência segundo a variável faixa etária dos pacientes soropositivos para HIV da Região Serrana de SC.
- Tabela 3 - Resultados da soroprevalência e associações com infecção crônica do HBV, infecção passada do HBV e imunização entre pacientes infectados com HIV na região serrana de SC.
- Tabela 4 - Distribuição de frequência da vacinação para hepatite B dos pacientes soropositivos para HIV imunizados da Região Serrana de SC
- Tabela 5 - Resultados da soroprevalência da infecção do HCV entre pacientes infectados com HIV na região serrana de SC.
- Tabela 6 - Resultados da soroprevalência para os marcadores em associação das Hepatites B e C em relação a variável sexo em pacientes soropositivos para HIV da região serrana do Estado de SC

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ABS</b>	Absorvância
<b>Ac</b>	Anticorpo
<b>AIDS</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AMURES</b>	Associação dos Municípios da Região Serrana.
<b>Anti-HBc</b>	Anticorpo contra o antígeno “c” do vírus da hepatite B
<b>Anti-HBs</b>	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
<b>Anti-HBe</b>	Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ARV</b>	Antirretroviral
<b>CCR5</b>	receptor de quimiocinas (monócitos, macrófagos)
<b>CD4</b>	Linfócitos T
<b>CDC</b>	Centro de Controle de doenças e Prevenção
<b>CID</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>CN</b>	Controle Negativo
<b>CNx</b>	Média dos controles negativos
<b>CP</b>	Controle Positivo
<b>CPx</b>	Média dos controles positivos
<b>CTA</b>	Centro de Testagem e aconselhamento
<b>CXCR4</b>	receptor de quimiocinas (linfócitos T)
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>DNAr</b>	DNA recombinante
<b>DO</b>	Densidade óptica
<b>DST</b>	Doenças sexualmente transmissíveis
<b>EIA</b>	Enzimaimunoensaio
<b>ELISA</b>	Ensaio imunoenzimático
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América

<b>FUNASA</b>	Fundação Nacional de Saúde
<b>gp41</b>	glicoproteína 41 (membrana)
<b>gp120</b>	glicoproteína 120 (superfície)
<b>HAART</b>	Terapia antirretroviral de alta eficiência.
<b>HBcAg</b>	Antígeno do core do vírus da hepatite B
<b>HBeAg</b>	Antígeno “e” do vírus da hepatite B
<b>HBsAg</b>	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
<b>HBV</b>	Vírus da Hepatite B
<b>HCC</b>	Hepatocarcinoma celular
<b>HCV</b>	Vírus da Hepatite C
<b>HDV</b>	Vírus da hepatite D
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HNANB</b>	Hepatite não A e não B
<b>HPT</b>	Hepatite pós-transfusional
<b>HRP</b>	Peróxido de rábano
<b>HRPO</b>	Enzima peroxidase
<b>HVA</b>	Vírus da Hepatite A
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>INF</b>	Interferon alfa
<b>IgG</b>	Imunoglobulina da classe G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina da classe M
<b>LOG</b>	Logaritmo
<b>mcg/ml</b>	Microgramas por mililitro
<b>ml</b>	microlitro
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NAT</b>	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
<b>Nm</b>	Nanômetros
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPD</b>	O-fenilenodiamino
<b>°C</b>	graus Celsius
<b>p17</b>	proteína 17 (matriz protéica)

<b>p24</b>	proteína 24 (capsídeo viral)
<b>PCR</b>	Reação em cadeia de polimerase
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações
<b>PTI</b>	Púrpura trombocitopênica idiopática
<b>RIA</b>	Radioimunoensaio
<b>RIBA</b>	Ensaio Imunoblot recombinante
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>Rpm</b>	Rotações por minuto
<b>RVS</b>	Resposta viral sustentada
<b>SAS</b>	Secretaria de Atenção a Saúde
<b>SC</b>	Santa Catarina
<b>SINAN</b>	Sistema Nacional de Agravo de Notificações
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TGP</b>	Transaminase glutâmico pirúvica
<b>TMB</b>	Tetrametilbenzidina
<b>UDI</b>	Usuário de drogas injetáveis
<b>UI/L</b>	Unidades internacionais por litro
<b>µl</b>	microlitros
<b>WB</b>	Western Blott

# **PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DAS HEPATITES B E C EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA O HIV DA REGIÃO SERRANA DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

## **RESUMO**

A presença do vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV) no portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) reveste-se de importância clínica, na medida que a ocorrência de tais co-infecções parece favorecer um pior prognóstico do paciente, bem como interferir nos resultados da terapêutica aplicada. A co-infecção HBV/HIV ocorre em número considerável e é explicada pelas vias de transmissão comuns a estes dois vírus, basicamente sexual, vertical e parenteral, sendo esta última mais observada para o HCV em relação ao HIV, e a via sexual é mais eficiente para a transmissão do HIV. Metade de todos os pacientes infectados pelo HIV são co-infectados com o HBV ou com o HCV, o que causa impacto na qualidade de vida, na sobrevivência e nos custos com tais pacientes. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo soropidemiológico verificando a soroprevalência dos marcadores das Hepatites virais B e C, avaliando a co-infecção em pacientes soropositivos para o HIV da região serrana do Estado de Santa Catarina. Foram analisadas amostras de sangue de 165 pacientes soropositivos para o HIV que compareceram ao Programa DST/HIV AIDS da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Lages-SC. Para análise estatística utilizou-se a distribuição de frequências e porcentagem. O estudo demonstrou o perfil dos pacientes soropositivos para o HIV, revelando predomínio do sexo feminino (59,4%), raça branca (76,4%), solteiros (42,4%), com prevalência na faixa etária entre 31 e 49 anos (63,03%) e com grau de escolaridade mais baixo, com 63,6% apresentando nível fundamental (completo e incompleto). O fator de risco mais prevalente foi o relacionamento heterossexual (64,8%), seguido do uso de drogas injetáveis (7,3%). A soroprevalência para os marcadores HBsAg foi de 0,61%; para anti-HBc, 11,52% e anti-HBs, 21,82%. Para o anticorpo anti-HCV, foi observado a prevalência de 10,30%, sendo a principal categoria de exposição, o uso de drogas injetáveis. 14 (8,48%) apresentavam co-infecção com marcadores do HBV e /ou HCV. Dentre estes, 9 (5,45%) apresentavam infecção passada e anticorpos contra o vírus HBV. 2 (1,21%) pacientes do sexo masculino apresentavam sorologia positiva para três marcadores, ou seja a infecção para o HCV e infecção passada para o HBV e em três pacientes (1,82%) possuíam a prevalência para a infecção da hepatite C e infecção passada da hepatite B. Nenhum paciente apresentou a co-infecção HIV/HCV/HBV.

Palavras-chave: HIV, Hepatite B, Hepatite C, soroprevalência, co-infecção

## **PREVALENCE OF HEPATITIS B MARKERS C IN PATIENT SERUM POSITIVE FOR HIV OF THE MOUNTAINOUS AREA OF THE STATE OF SANTA CATARINA**

### **ABSTRACT**

The presence of the hepatitis B (HBV) virus and of the hepatitis C (HCV) in the carrier of the virus of the human immunodeficiency (HIV) it is covered of clinical importance, in the measure that the occurrence of such co-infections seems to favor a worse prognostic of the patient, as well as to interfere in the results of the applied therapeutics. The co-infection HBV/HIV happens in considerable number and it is explained by the transmission roads common to these two viruses, basically sexual, vertical and parenteral, being this last one more observed for HCV in relation to HIV, and the sexual road is more efficient for the transmission of HIV. All the patients half infected by HIV is co-infected with HBV or with HCV, what causes impact in the life quality, in the up life and in the costs with such patient. The objective of this work went accomplish a serumepidemiological study verifying the serumprevalence of the markers of the Hepatitis you turn B and C, evaluating the co-infection in serumpositives patients for HIV of the mountainous area of Santa Catarina's State. Samples of blood of 165 serumpositives patients were analyzed for HIV that attended the Program DST/HIV SIDA of the Epidemic Surveillance of the Municipal Clerkship of Health of Lages-SC. For statistical analysis it was used the distribution of frequencies and percentage. The study demonstrated the profile of the patient serumpositives for HIV, revealing prevalence of the feminine sex (59,4%), white race (76,4%), single (42,4%), with prevalence in the age group between 31 and 49 years (63,03%) and with degree of lower escolaridade, with 63,6% presenting fundamental level (complete and incomplete). The factor of risk more prevalent was the heterosexual relationship (64,8%), followed by the use of drugs you injected (7,3%). The serumprevalence for the markers HBsAg was of 0,61%; for anti-HBc, 11,52% and anti-HBs, 21,82%. For the antibody anti-HCV, the prevalence of 10,30%, was observed being the main exhibition category, the drug use injected. 14 (8,48%) they presented co-infection with markers of HBV and /or HCV. these, 9 (5,45%) they presented last infection and antibodies against the virus HBV. 2 (1,21) patient of the masculine sex they presented positive sorology for three markers, that is to say the infection for HCV and infection passed for HBV and in three patient (1,82%) they possessed the prevalence for the infection of the hepatitis C and passed infection of the hepatitis B. Any patient one presented the co-infection HIV/HCV/HBV.

Word-key: HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, serumprevalence, co-infection

## I. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença infectocontagiosa, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), com aspecto crônico e progressivo que é caracterizada por apresentar, nos estágios finais, infecções oportunistas, neoplasias ou outras doenças decorrentes do comprometimento do sistema imunológico (WYNGAARDEN & SMITH, 1990).

Os primeiros casos reconhecidos dos distúrbios foram relatados em 1981, quando o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verificou a ocorrência inexplicável de pneumonias causadas pelo *Pneumocystis carinii* e do sarcoma de Kaposi<sup>1</sup> em homossexuais masculinos previamente sadios de Nova York e Los Angeles (LACAZ *et al.*, 1990; FAUCI *et al.*, 1998; GOLDSBY *et al.*, 2000).

Alguns meses depois casos novos de AIDS foram diagnosticados em homens homossexuais, usuários de drogas injetáveis de ambos os sexos, posteriormente foram verificados em hemofílicos e receptores de transfusão sanguínea contaminada (WYNGAARDEN & SMITH, 1990; FAUCI *et al.*, 1998).

Estudos realizados entre haitianos que viviam nos EUA e no Haiti, demonstraram que a infecção pelo HIV tinha como principal via de disseminação a sexual. À medida que o padrão epidemiológico da doença se revelava, tornou-se claro que um microrganismo transmissível pelo contato sexual e pelo sangue ou hemoderivados era o agente etiológico mais provável dessa epidemia (FAUCI *et al.*, 1998).

---

<sup>1</sup> Neoplasia rara e maligna de células endoteliais multifocal com capacidade de metástase, caracterizada pelo aparecimento de nódulos, principalmente nos membros inferiores.

A patogenia da imunodeficiência, embora envolva mecanismos direta e indiretamente relacionados ao HIV, tem como principal característica a multiplicação viral, levando a uma diminuição progressiva do número e da atividade dos linfócitos T CD<sub>4</sub>, com comprometimento da imunidade celular, sendo a AIDS uma manifestação tardia e avançada da infecção. A velocidade de progressão da imunodeficiência é variável, podendo surgir sintomas logo após a infecção ou mesmo depois de 20 anos. A evolução da doença pode ser dividida em fase aguda, fase assintomática e fase de AIDS (RACHID & SCHECHTER, 1999).

Atualmente, aproximadamente 33 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo, sendo mais da metade adultos residentes na África (TOVO *et al.*, 2006).

De 1980 a junho de 2007, foram notificados 474.273 casos de AIDS no país. Nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, a incidência da doença tende à estabilização. Já no Norte e no Nordeste, a tendência é de crescimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b).

Com o objetivo de reduzir a incidência da AIDS e melhorar a qualidade de vida das pessoas doentes, o Ministério da Saúde mantém, desde 1986, o programa nacional de DST e AIDS. Entre as diretrizes do programa estão a melhoria e a qualidade dos serviços públicos oferecidos aos portadores de aids e o aumento da cobertura do diagnóstico e do tratamento das infecções pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b).

A introdução de novos agentes na terapia antirretroviral (ARV) aumentou a expectativa de vida entre os infectados pelo HIV, permitindo a observação de um número maior de pacientes com cirrose e com suas complicações em casos de co-infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), bem como a hepatotoxicidade associada ao uso da terapia ARV. Estudos recentes realizados na Itália e na Espanha demonstraram que, em infectados pelo HIV, as hepatopatias crônicas são responsáveis por 35% e 45% dos casos de óbito, respectivamente.(TOVO *et al.*, 2006).

O HBV, o HCV e o HIV utilizam as mesmas rotas de transmissão. No entanto, a transmissão parenteral é mais observada para o HCV em relação ao HIV, e a via sexual é mais eficiente para a transmissão do HIV (TOVO *et al.*, 2006).

Segundo POLES & DIETERICH (2000), metade de todos os pacientes infectados pelo HIV são co-infectados com o HBV ou com o HCV, o que causa impacto na qualidade de vida, na sobrevivência e nos custos com tais pacientes.

As hepatites virais são problemas de saúde pública importantes, apresentando distribuição universal e magnitude variável de região para região. Trata-se de infecções sistêmicas que provocam necrose e inflamação das células hepáticas, produzindo um grupo peculiar de alterações clínicas, bioquímicas e celulares (POLES & DIETERICH, 2000).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma terça parte da população mundial, aproximadamente dois bilhões de pessoas, foram infectadas pelo vírus HBV, sendo que 350 milhões estão cronicamente infectados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

As vacinas anti-HBV são consideradas pela OMS como o melhor meio de prevenção atualmente existente contra a hepatite B. Além disso, em decorrência das seqüelas oriundas da doença, em alta proporção dos pacientes crônicos, a vacina anti-hepatite B também pode ser considerada a primeira forma de imunização utilizada contra o hepatocarcinoma celular (HCC). Trata-se, portanto, da primeira vacina anti-câncer produzida pelo homem (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996). A vacina anti-HBV também pode produzir efeitos terapêuticos, quando administrada a pacientes portadores de hepatite B crônica, fazendo com que ocorra a eliminação do vírus. A imunização anti-HBV indiretamente protege o indivíduo da infecção pelo vírus HDV (vírus da hepatite D), em decorrência deste ser um vírus incompleto que necessita do vírus da hepatite B para se desenvolver (SENTURK *et al.*, 2002).

A hepatite C é um sério problema de saúde pública mundial, não somente pelo grande número de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), mas também porque a maioria destas desconhece o fato, o que as torna um importante elo na cadeia de transmissão viral, perpetuando a doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Descoberto, pouco mais de uma década, como sendo o vírus causador de quase todas as hepatites pós-transfusionais, o HCV apresenta variações genéticas que dificultam o tratamento e desenvolvimento de vacinas (YEN *et al.*, 2003).

A infecção pelo HCV tem uma distribuição universal e seus altos coeficientes de prevalência estão diretamente relacionadas às populações de risco acrescido e também com inadequadas condições de vida. Sua prevalência acompanha o índice de desenvolvimento humano (IDH) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

Os usuários de drogas injetáveis (UDI) são os mais susceptíveis ao HCV (CDC, 2002). Assim sendo, a hepatite pelo vírus C é um reflexo da problemática das drogas injetáveis. O HCV geralmente está associado ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) tendo em vista as formas comuns de infecção e com a particularidade de Santa Catarina apresentar elevada prevalência de HIV em UDIs. Desta forma este estado passa a ser fonte de estudos para o HCV (FERREIRA e SILVEIRA, 2004).

Em 2004, os indicadores epidemiológicos brasileiros apresentaram 13.582 casos de hepatite B e 10.952 de hepatite C. Já no Estado de Santa Catarina, ocorreram, nesse mesmo ano, respectivamente, 132 e 57 casos de hepatite B e C. A microrregião de Chapecó tem os maiores índices de morbidade de hepatite B e C do Estado de Santa Catarina. Verificou-se, nos últimos anos, em relação a esses tipos de hepatites virais, um maior número de casos notificados em todas as faixas etárias. Esses dados reforçam a necessidade de investigação dos casos de hepatites nos serviços de saúde, especialmente nos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), já que são considerados locais de maior procura pelos usuários para realização da testagem do HIV que, por sua vez, apresenta formas de transmissão semelhantes às hepatites B e C (D'ORSI, 2004).

Os vírus das hepatites B e C são ambos transmitidos por via parenteral, porém, a hepatite B é considerada uma doença de transmissão sexual e a transmissão vertical (de mãe para filho) é também causa freqüente de disseminação do vírus. No caso da hepatite C, a transmissão sexual e vertical são menos freqüentes. Entretanto, gestantes com carga viral de HCV elevada ou co-infectadas pelo HIV apresentam maior risco de transmissão da doença para os recém-nascidos (SOUZA *et al*, 2004).

A presença do HBV no portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) reveste-se de importância clínica, na medida em que a ocorrência de tal co-infecção parece piorar o prognóstico do paciente, bem como interferir nos resultados da terapêutica aplicada. A co-infecção HBV/HIV ocorre em número considerável de indivíduos e é explicada pelas vias de transmissão comuns a estes dois vírus, basicamente sexual, vertical e parenteral (SOUZA *et al*, 2004.). Apesar da relevância da co-infecção, ela nunca foi investigada de modo sistemático entre os pacientes soropositivos, razão pela qual decidiu-se pela realização do presente estudo.

Esse estudo pode melhorar a qualidade das ações para prevenção, mas para que se iniciem atividades de prevenção e aprimoramento dos recursos empregados pelo governo é necessária a identificação das co-infecções HIV/HBV e HIV/HCV.

## II. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA - AIDS

#### 2.1.1. AGENTE ETIOLÓGICO

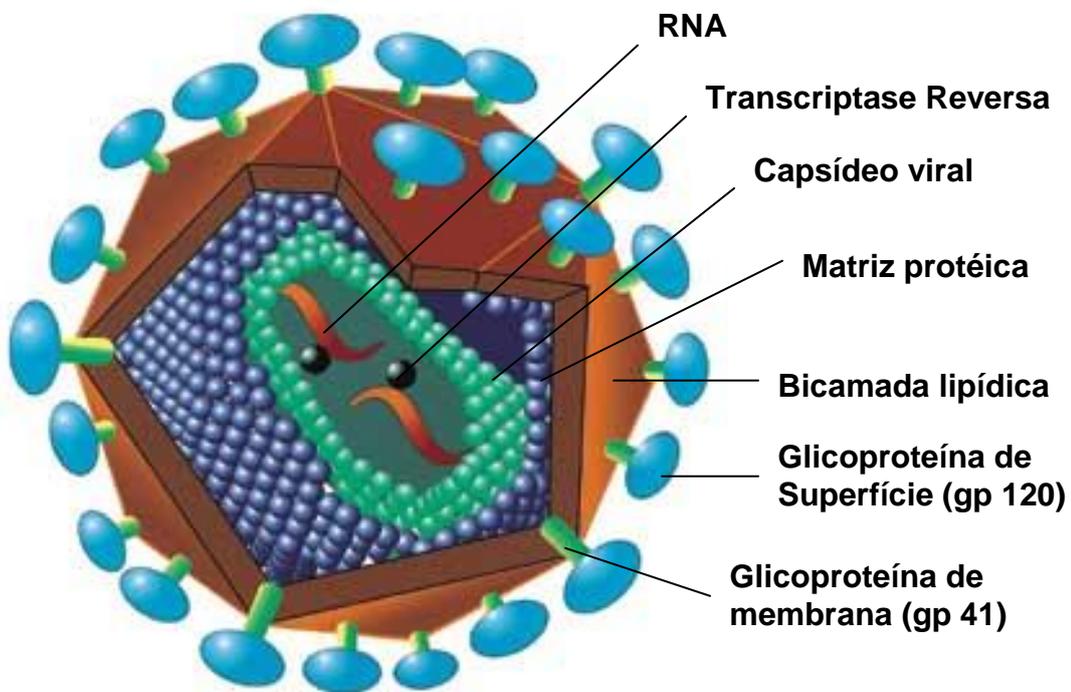
O agente etiológico da imunodeficiência humana é o HIV, um lentivírus da Família Retroviridae, o qual mede aproximadamente 120nm. Os retrovírus caracterizam-se por terem replicação dependente de um DNA de dupla hélice integrado ao genoma da célula hospedeira. O provírus de dupla hélice se forma a partir de um modelo de RNA de fita única do próprio vírus, usando a transcriptase reversa (VENORESI & FOCACCIA, 1996). O vírus HIV invade células humanas que possuem o receptor de superfície CD<sub>4</sub>, como linfócitos T auxiliares, macrófagos e células dendríticas. As principais células infectadas são os linfócitos T CD<sub>4</sub> que são responsáveis pela defesa imunológica. A depleção do linfócito T CD<sub>4</sub> predispõe o organismo a infecções oportunistas e neoplasias que caracterizam a doença de AIDS (HOFFMANN & KAMPS, 2005). Na infecção pelo HIV a contagem dessas células está abaixo ou pouco acima de 500/mm<sup>3</sup>, a replicação viral com conseqüente destruição das mesmas, causa o desequilíbrio imunitário e resulta no aparecimento de manifestações clínicas (VENORESI & FOCACCIA, 1996; FAUCI *et al.*, 1998; COTRAN *et al.*, 2000).

Existem duas formas do HIV geneticamente distintas, porém, relacionadas, denominadas HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o tipo mais comum associada à AIDS nos Estados Unidos, Europa e África Central, enquanto o HIV-2 causa uma doença semelhante, principalmente na África Ocidental. Embora distintos, o HIV-1 e o HIV-2

compartilham alguns antígenos. Entretanto, testes específicos para HIV-2 estão disponíveis atualmente, e o sangue coletado para transfusão é submetido à triagem rotineira para soropositividade do HIV-2 (COTRAN *et al.*, 2000; ROITT *et al.*, 2003).

### 2.1.2. HIV-1

O HIV-1 é um vírus esférico, com diâmetro aproximadamente de 80 a 130nm, que contém um núcleo eletrodenso, cilíndrico, circundado por um invólucro de lipídio derivado de membrana celular do hospedeiro (COTRAN *et al.*, 2000). Nessa camada lipídica observam-se projeções, que são as glicoproteínas gp120 e gp41, responsáveis pela ligação com os receptores CD4 da célula hospedeira. Mais internamente encontra-se a matriz protéica, formada pela proteína p17 e o capsídeo viral, formado pela proteína p24. No interior do capsídeo viral encontra-se o genoma viral, com duas simples fitas de RNA e as principais enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase) (SERB & YEUNG, 1994).



**Figura 1.** Representação esquemática do vírus HIV, evidenciando sua organização estrutural. Fonte: Modificada de [www.infoescola.com/biologia/retrovirus](http://www.infoescola.com/biologia/retrovirus). Acesso em: 25 de mar. 2008.

O genoma do HIV-1 contém os genes *gag*, *pol* e *env*, que codificam as proteínas estruturais do vírus: o *gag* codifica as proteínas que formam o núcleo do vírus (incluindo o antígeno p24); o *pol* codifica as enzimas responsáveis pela transcrição reversa e integração e o *env* codifica as glicoproteínas do envoltório (FAUCI *et al.*, 1998; COTRAN *et al.*, 2000).

O HIV-1 apresenta ainda, pelo menos seis outros genes (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*), que codificam as proteínas envolvidas na regulação da expressão gênica. Juntos a estes genes existem seqüências nucleotídicas denominadas repetições terminais longas, que desempenham importante função na ativação do processo de transcrição do genoma viral (FAUCI *et al.*, 1998). Os genes *tat*, *rev* e *nef*, codificam proteínas regulatórias de expressão gênica e os genes *vpr*, *vpu* e *vif* são genes acessórios, sendo que os dois primeiros codificam proteínas necessárias à maturação viral e o último codifica um fraco ativador de transcrição (HOFFMANN & KAMPS, 2005).

Com base na análise genética, o HIV-1 divide-se em dois grupos, designados M e O. Os vírus do grupo M são a forma mais comum no mundo inteiro e são subdivididos em subtipos designados de A a J. Os diversos subtipos diferem em sua distribuição geográfica, sendo o subtipo B a forma mais comum na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, o subtipo E é mais comum na Tailândia. Na África, mais de 75% das cepas são dos subtipos A, C e D. Na Ásia, encontram-se os subtipos E, C e B (SANDE & VOLBERDING, 1999; FAUCI *et al.*, 1998; COTRAN *et al.*, 2000).

No Brasil, estudos da epidemiologia molecular do HIV mostraram clara predominância do subtipo B, com a presença de subtipos adicionais, como o subtipo F (MORGADO, *et al.*, 1994), o subtipo C (WHO, 1997), o subtipo D (MORGADO, *et al.*, 1998), o subtipo A (CARIDE *et al.*, 2001), e dos recombinantes B/F e B/C (GUIMARÃES *et al.*, 2001).

### 2.1.3. HIV-2

Após a descoberta do HIV-1 como causa da epidemia da AIDS, foram identificados pacientes da África Ocidental com sinais e sintomas semelhantes aos dessa doença. Tal vírus foi isolado, clonado molecularmente e caracterizado, mostrando constituir uma segunda classe importante de vírus da imunodeficiência humana, denominado HIV-2. O HIV-2 é aproximadamente 40 a 50% semelhante ao HIV-1 em termos de homologia completa da seqüência de nucleotídeos. Existem duas diferenças principais na organização genômica do HIV-1 e HIV-2. O gene *vpu* do HIV-1 não é encontrado no HIV-2, e este contém um gene adicional, *vpx*, em uma região central que não existe no HIV-1, e pode apresentar uma função similar relacionada ao transporte nuclear. Da mesma forma que o HIV-1, o HIV-2 infecta seletivamente as células CD<sub>4</sub>, e as evidências sugerem que o HIV-2 seja menos virulento que o HIV-1 e provocaria doença após um período de tempo mais prolongado (SANDE & VOLBERDING, 1999. GOLDMAN & BENNETT, 2001).

### 2.1.4. CICLO DE VIDA DO HIV

O primeiro passo na infecção pelo HIV é o ataque do vírus às células alvo. O HIV infecta as células T que expressam o antígeno CD<sub>4</sub> em sua superfície, podendo infectar também monócitos e outras células que apresentem o receptor CD<sub>4</sub>. A seletividade por este receptor é decorrente da sua afinidade e interação entre a proteína do envelope viral e as células que expressam o receptor CD<sub>4</sub>. No entanto, somente a interação destas células não é suficiente para o vírus entrar na célula e provocar a infecção. Para que ocorra a infecção, outras moléculas de superfície celular, os co-receptores presentes na superfície das células T e monócitos, precisam ser expressos. Nas células T o co-receptor pertence a família do CXCR4, enquanto que nos monócitos e macrófagos o co-receptor pertence a família CCR5, os quais contribuem para a fusão do vírus com a célula alvo (GOLDSBY *et al.*, 2000).

Após a fusão e a penetração do vírus, o RNA genômico do HIV é desnudado e interiorizado na célula alvo. A seguir, a enzima transcriptase reversa, que está presente no vírus infectante, catalisa a transcrição reversa do RNA em DNA de fita dupla. O DNA é transportado ao núcleo, onde se integra aleatoriamente aos cromossomos da célula hospedeira, pela ação de outra enzima codificada pelo vírus, conhecida como integrase. Após essa integração o provírus pode permanecer inativo (latente) no cromossomo por meses ou anos em termos de transcrição, ou pode manifestar vários níveis de expressão dos seus genes até a produção ativa de outros vírus (FAUCI *et al.*, 1998. COTRAN *et al.*, 2000). O início da transcrição do DNA proviral e infecção produtiva ocorrem somente quando a célula infectada é inativada por exposição a antígenos ou citocinas, sendo que, estímulos fisiológicos que promovam a inativação e crescimento das células T normais levam à morte das células T infectadas pelo HIV. Assim, pode-se presumir que a infecção produtiva das células T seja o mecanismo pelo qual o HIV promova lise das células T CD<sub>4</sub>, levando à perda acentuada dessas células no sangue periférico e o aumento da carga viral (DEVITA Jr *et al.*, 1997; COTRAN *et al.*, 2000).

O linfócito CD<sub>4</sub> é o elemento principal na resposta imune celular, portanto, uma diminuição dessas células resulta na crescente deficiência imunológica que acarreta infecções oportunistas, neoplasias, trombocitopenia, anemia, linfocitopenia, tuberculose, pneumonia e diarreia grave (SPADA, *et al.*, 1998; GOLDSBY *et al.*, 2000; GOLDMAN & BENNETT, 2001).

#### **2.1.5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HIV**

A detecção do HIV utilizando-se testes laboratoriais pode ser realizada por meio da pesquisa de anticorpos, antígenos ou isolamento viral. Os testes mais utilizados são os que pesquisam anticorpos (sorológicos). O aparecimento de anticorpos detectáveis pelos testes sorológicos mais utilizados ocorre cerca de 3 a 10 semanas após a infecção (CROWE *in* STITES, 2000).

A Portaria do Ministério da Saúde nº 488/98 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998) estabeleceu procedimentos seqüenciados:

- Etapa I – triagem sorológica (Anexo 2);
- Etapa II – confirmação sorológica pelo teste de imunofluorescência indireta para HIV (IFI/HIV-I);
- Etapa III – confirmação sorológica pelo teste de Western Blott (WB/HIV-I).

A coleta de uma segunda amostra e repetição da etapa I, é obrigatória para confirmação da positividade da primeira amostra. Caso o resultado dos testes da segunda amostra seja negativo, ou indeterminado, deverá ser cumprida a etapa III, descrita anteriormente (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2007).

Em 2004, a Portaria do Ministério da saúde nº 112 determinou a implantação, na Hemorrede Nacional, a realização dos testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT), para HIV e HCV, em todas as amostras de sangue de doadores, visando diminuir o risco residual e aumentar a segurança transfusional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

#### **2.1.6. O HIV NO BRASIL**

Os primeiros casos de AIDS no Brasil ocorreram em São Paulo e Rio de Janeiro, os quais datam de 1982 (LACAZ *et al.*, 1990). Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o total de pessoas infectadas pelo HIV, no mundo, corresponde a 30 milhões, com 99% de todas as infecções nos países em desenvolvimento e 2 milhões de pessoas morrendo de AIDS a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE, (2008b), de 1980 a junho de 2008, foram registrados 506.499 casos de AIDS no Brasil. Durante esses anos, 205.409 mortes ocorreram em decorrência da doença. A epidemia no país é considerada estável. A média de casos anual entre 2000 e 2006 foi de 35.384. Em relação ao HIV, a estimativa é de que existam 630 mil pessoas infectadas.

A recombinação genética é um dos mecanismos principais que contribuem para a variabilidade do HIV. Alguns estudos realizados em São Paulo (Brasil) demonstraram que 87,9% das seqüências genéticas analisadas eram do subtipo B, 3,7% eram do subtipo F e 8,4% eram B/F, sugerindo que a prevalência da subtipagem do HIV no Brasil (SP) são B e F (SA FILHO *et al.*, 2005).

A região Sudeste é a que tem o maior percentual de notificações, 60,4%, ou seja, 305.725 casos. O Sul concentra 18,9% (95.552), o Nordeste 11,5% (58.348), o Centro-Oeste 5,7% (28.719) e o Norte 3,6% (18.155) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

A Região Sul segue a tendência de estabilização do país, porém em patamares elevados, a cada 100 mil habitantes em 2000, existiam 26,3 casos. Em 2006, a taxa passou para 28,3. No Sudeste, há discreta queda: de 24,4 em 2000 para 22,5 em 2006. No Centro-Oeste, essa queda se apresentou a partir de 2003. Eram 21,3 casos a cada 100 mil habitantes em 2003 e 17,1 em 2006 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

Em Santa Catarina o primeiro registro de AIDS aconteceu em 1984, na região oeste do Estado. Segundo a Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Santa Catarina, entre 1984 e 2004 foram notificados 14.712 casos de AIDS, ocorrendo em 71,3% dos municípios do Estado (D'ORSI, 2004).

Apesar do primeiro registro de AIDS em Santa Catarina ocorrer em uma cidade do interior, a epidemia apresenta alta incidência em municípios litorâneos como Itajaí e Florianópolis. O último boletim epidemiológico demonstra um aumento do número dos casos em todas as regiões do Estado (SILVA, 2008). O Estado de Santa Catarina tem se destacado negativamente, por registrar incidência superior da doença em relação à maioria dos outros Estados da Federação, sendo que em 2006 registrou uma taxa de incidência da doença de 33,0 por grupo de 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

Desde o início da epidemia no Estado de Santa Catarina a distribuição de casos por faixa etária está tendendo para idades mais avançadas, onde a mediana

de idade alterou de 19 anos em 1990 para 36 anos em 2003. Os adolescentes (10 a 19 anos) e adultos jovens (20 a 29 anos) apresentam uma redução na incidência de AIDS desde 2001, sendo esta faixa etária a menos atingida pela epidemia. A faixa etária de 30 a 39 anos é a mais atingida. A incidência em adultos na faixa etária entre 40 a 49 anos está em crescimento constante, assim como adultos com mais de 50 anos e idosos (acima de 60 anos). Entretanto, estes dados podem representar apenas a normalização dos dados no centro de notificações. A razão entre homens e mulheres catarinenses com AIDS passou de 4,8 em 1987 para 1,6 em 2003 demonstrando o processo de feminização no Estado. No início da epidemia a principal categoria de exposição em Santa Catarina era de usuários de drogas injetáveis com 43,8% dos casos notificados. Em 1996 esta categoria foi superada pela transmissão heterossexual, que em 2002 representou 62,2% dos casos notificados. A principal forma de contágio é através da via sexual em indivíduos heterossexuais, seguida de usuários de drogas injetáveis e em terceiro a via sexual em indivíduos homossexuais (D'ORSI, 2004).

Algumas cidades de Santa Catarina como Itajaí, Grande Florianópolis, Balneário Camboriú, destacam-se no cenário nacional por apresentarem as mais altas taxas de incidência de AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b). Conforme este Boletim a Macrorregião de Lages vem logo em seguida no ranking com 170 casos de AIDS notificados no ano 2001, atualmente 388 pacientes diagnosticados com AIDS em toda a região serrana do Estado de Santa Catarina, destes 200 estão em tratamento. Embora sendo as campanhas constantes nos meios de comunicação visando à prevenção da doença, os resultados desejados nem sempre são alcançados já que o número de novas infecções permanece elevado.

Estudos recentes indicam importante impacto das hepatites virais crônicas em pacientes infectados pelo HIV/AIDS. Estudos realizados no Brasil indicam uma prevalência em torno de 5 a 8% de co-infecção HIV/HBV e 17 a 36% de HIV/HCV. Nos últimos anos, estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa têm mostrado que as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma) estão se tornando importante causa de hospitalização e de óbito entre estes pacientes, sendo hoje a maior causa de morte entre os infectados pelo HIV segundo alguns centros. Ao contrário de outras doenças oportunistas clássicas,

tem-se observado aumento da incidência das complicações crônicas das hepatites virais nessa população. Isso se explica pelo aumento da sobrevivência dos infectados pelo HIV a partir da utilização dos antirretrovirais. Tal fato propiciou tempo para que o HBV e o HCV desenvolvessem todo seu potencial letal entre os co-infectados. Não foram observadas interações significativas entre o HIV e o HAV. Apesar disso, pacientes portadores de hepatite crônica B ou C, ou com acometimento hepático prévio, poderão apresentar quadros mais graves se adquirirem uma nova infecção pelo vírus da hepatite A. Nos pacientes co-infectados ocorre aceleração do acometimento hepático, observa-se piores taxas de resposta ao tratamento das hepatites e interações entre os medicamentos para o HIV e o HCV potencialmente graves, além de índices maiores de recidiva. Outro fato de preocupação é o risco de toxicidade hepática dos antirretrovirais nos co-infectados. O tratamento das hepatites crônicas virais em pacientes infectados pelo HIV é complexo e deve ser realizado, preferencialmente, em centros de referência e por profissionais que tenham experiência com as duas doenças. Uma alternativa preconizada nessa população é tratar, sempre que possível, inicialmente o HCV, evitando os riscos de interações medicamentosas e hepatotoxicidade futuras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b).

## **2.2. HEPATITES VIRAIS**

### **2.2.1. Histórico**

Em 1965, BLUMBERG e col, identificaram, em hemofílicos, um anticorpo que reagia na presença do soro de um aborígine australiano, recebendo o nome de antígeno Austrália (BLUMBERG, 1967). Conhecida a estrutura do vírus da Hepatite B, foi demonstrada a presença do antígeno Austrália na superfície viral, sendo chamado de antígeno de superfície ou HBsAg. Por essa importante descoberta, BLUMBERG recebeu o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1976 (WENDEL *in* FOCACCIA, 2003).

Em 1970, os estudos de DANE e col, demonstraram a partícula viral completa do HBV no soro de indivíduos com Hepatite B. A partir desta demonstração, foi possível caracterizar os marcadores sorológicos do HBV: o antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg); antígeno "e" de núcleo do vírus da Hepatite B (HBeAg); o antígeno de Core do vírus da Hepatite B (HBcAg); e os anticorpos anti-proteína de superfície do vírus da Hepatite B (anti-HBs) e anticorpo anti-proteína e do vírus da Hepatite B (anti-HBe), (PETZ, 1996).

No final da década de 80 (oitenta), CHOO e col (1991), identificaram o Vírus da Hepatite C (HCV), sendo o mesmo caracterizado por clonagem genômica e reconhecido como o principal agente das hepatites não A não B (HNANB); outros marcadores sorológicos específicos foram desenvolvidos e introduzidos na triagem sorológica dos doadores de sangue, diminuindo ainda mais a incidência das hepatites pós-transfusionais, porém sem eliminá-las totalmente (SOLDAN *et al.*, 2002).

## **2.2.2. HEPATITE B**

### **2.2.2.1 O vírus da hepatite B**

O agente etiológico da hepatite B, conhecido como vírus da hepatite B (HBV), foi descoberto em 1965 (BLUMBERG *et al.*, 1965). Pertence à família Hepadnaviridae, apresentando como característica o tropismo pelas células hepáticas (GANEN & PRINCE, 2004). Quando partículas virais intactas foram observadas em microscopia eletrônica (também conhecidas como partículas de Dane) estas se apresentaram como esferas com 40 a 42 nanômetros de diâmetro (DANE *et al.*, 1970). As partículas completas são compostas por uma camada protéica externa ou superficial (regiões pré-S1 e pré-S2 e antígeno de superfície - HBsAg) e pelo nucleocapsídeo (core), formado pelo ácido desoxirribonucléico viral (DNA cadeia dupla e cadeia simples e a enzima DNA polimerase) (GROB, 1998).

Duas frações antigênicas protéicas oriundas da parte central do vírus foram denominadas HBeAg (antígeno “e” do vírus HBV), e HBcAg (antígeno “c” do HBV).

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).

Existem variações no material genético responsável pela codificação do antígeno HBs e que geram a produção de quatro subtipos. Denominam-se adw, ayw, adr e ayr , onde a, d, w, y e r se referem aos determinantes antigênicos da superfície do HBsAg (KAO & CHEN, 2002; GANEN & PRINCE, 2004). Sete diferentes genótipos do HBV (A-G) apresentam-se definidos dada à ocorrência de variações na seqüência do DNA viral, que apresentam distribuições geográficas distintas. Na América do Sul predomina o genótipo F, e os subtipos adw e ayw (KAO & CHEN, 2002).

Quando o indivíduo se infecta com o HBV, este invade os hepatócitos, onde se replica. Os nucleocapsídeos são produzidos no citoplasma destas células hepáticas. As partículas completas são produzidas nas membranas intracelulares. Os hepatócitos secretam as partículas de Dane, as quais são liberadas na circulação. As partículas podem, dessa forma infectar outras células ou serem transmitidas ao novo hospedeiro através do sangue ou outros fluídos biológicos (GROB, 1998; KAO & CHEN, 2002).

Durante a infecção pelo vírus da hepatite B nos hepatócitos, são produzidas grandes quantidades de antígeno de superfície. No entanto, somente uma pequena quantidade de HBsAg combina-se com os nucleocapsídeos para formar partículas virais completas. A maior parte do HBsAg parece ser liberada na corrente sangüínea como pequenas partículas esféricas ou filamentosas. Essas partículas não são infecciosas (GROB, 1998; JUSZCZYK, 2000).

### **2.2.2.2 Transmissão do HBV**

Como ocorre com outros agentes infecciosos, a infecção pelo HBV depende de três fatores: a existência de uma fonte de infecção, de uma rota de transmissão definida e de um hospedeiro suscetível (KAO & CHEN, 2002).

As principais vias de infecção do HBV são: transmissão perinatal, relações sexuais, transfusão de sangue, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos ou tecidos, lesões de pele, exposição percutânea (tatuagem, piercing, acupuntura, manicures, pedicures) (KIFFER *et al.*, in FOCACCIA, 2003). Também são relatados como fatores de risco para a infecção pelo HBV os procedimentos odontológicos e cirúrgicos, hospitalização, compartilhamento de lâminas de barbear em barbearias, e contato intrafamiliar com portadores do vírus (SAGLIOCCA *et al.*, 1997). Outras formas de contágio são decorrentes de acidentes de trabalho envolvendo material biológico contaminado com o vírus da hepatite B, como os acidentes com agulhas e outros materiais perfurocortantes, comuns em profissionais da área da saúde (CARMO, 1996).

### **2.2.2.3. Diagnóstico da hepatite B.**

O diagnóstico específico da hepatite B é realizado através de técnicas de imunodiagnóstico, sendo possível identificar no soro dos pacientes os antígenos (HBsAg e HBeAg), e os anticorpos (anti-HBc, anti-HBs e anti-HBe). Pode também ser realizada a pesquisa quantitativa e qualitativa do DNA viral com o uso de técnicas de biologia molecular, principalmente nos casos de suspeita de infecção crônica (KAO & CHEN, 2002; GONÇALES JR, 2003).

O HBcAg não está circulante no sangue dos pacientes, fica assim restrito aos hepatócitos. Sua detecção ocorre com o auxílio de técnicas de imunohistoquímica no tecido hepático, após realização de biópsia (GONÇALES JR, 2003).

Segundo Kao e Chen (2002), os marcadores sorológicos da hepatite B podem ser caracterizados da seguinte forma:

- a. HBsAg: corresponde a um dos primeiros indicadores de infecção pelo HBV, precedendo a sintomatologia clínica. Aparece depois da exposição ao vírus e persiste durante quatro a vinte e quatro semanas. O HBsAg está presente também nos portadores crônicos da hepatite B. As variantes de vírus mutantes podem não produzir o antígeno de superfície S.
- b. Anti-HBs: anticorpo produzido em resposta ao HBsAg. Geralmente detectável duas a seis semanas depois que o HBsAg desaparece. Sua presença indica recuperação clínica e está associada com imunidade frente ao HBV (CDC, 2003). Detecta-se o anti-HBs somente durante a fase de convalescença após o desaparecimento do HBsAg em pacientes que não progridem para a infecção crônica. É o marcador que presente isoladamente, indica imunidade vacinal.
- c. HBcAg: antígeno associado com o nucleocapsídeo do vírus e não pode ser detectado no sangue durante a hepatite aguda ou crônica. Está presente somente no tecido hepático.
- d. Anti-HBc: anticorpo produzido em resposta ao HBcAg. Caracteriza-se por ser o primeiro anticorpo a aparecer depois da infecção. Pode ser detectável quando aparece a enfermidade clínica na fase aguda (anti-HBc IgM). Está presente no sangue de indivíduos com hepatite B aguda e crônica e naqueles que estão recuperados da infecção (anti-HBc IgG). Não neutraliza o vírus.
- e. HBeAg: antígeno que aparece posteriormente ao HBsAg e geralmente persiste por 36 semanas. Indica replicação viral ativa no fígado. Níveis séricos moderados a elevados indicam que o indivíduo possa ser altamente contagioso. Pacientes com doença persistente (crônica) podem ter níveis de HBeAg detectáveis por anos.
- f. Anti-HBe: anticorpo produzido em resposta ao HBeAg e representa uma diminuição na infectividade do indivíduo. Geralmente persiste durante um ano ou mais depois da infecção aguda e durante anos nos portadores da infecção crônica.
- g. DNA viral: presente nos indivíduos com hepatite B nas formas agudas e crônicas. Importante na identificação de portadores de vírus mutantes (região pré-core). Sua quantificação pode ser realizada nos pacientes em tratamento contra a hepatite B, sendo reconhecido como importante marcador da replicação viral (PAWLITSKY, 2003).

A detecção de diferentes antígenos e anticorpos torna o diagnóstico da hepatite B bastante complexo, como pode ser visto no Quadro 1, onde estão demonstrados os diferentes padrões sorológicos da hepatite B.

### Quadro 1 – Padrões Sorológicos da Hepatite B<sup>2</sup>

#### Hepatite B: Interpretação dos resultados sorológicos\*

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	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

\*Perfis sorológicos atípicos podem ser encontrados no curso da infecção pelo HBV, tais circunstâncias necessitam da avaliação de um especialista (hepatologista ou infectologista).

\*\*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 de laboratórios

2 Fonte: Adaptado de Hepatites Virais – o Brasil está atento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

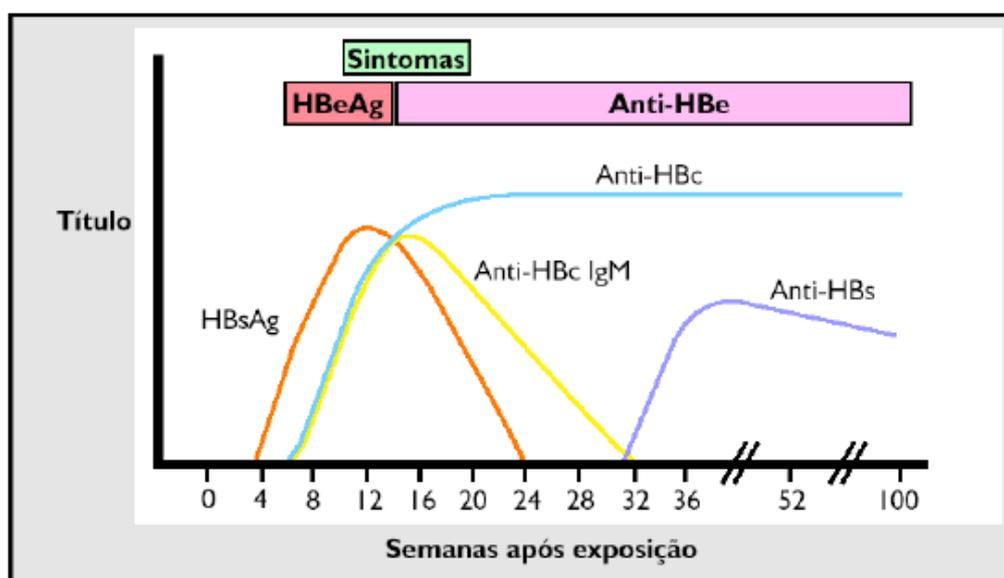
### 2.2.2.4 Formas Clínicas da Hepatite B

#### A) Infecção Aguda

O período de incubação da hepatite B em média é de 4 semanas (variando até 180 dias), sendo que os indivíduos infectados desenvolvem quadro de hepatite aguda, na maioria das vezes subclínica e anictérica (JUSZCZYK, 2000).

A hepatite B, na sua forma sintomática, apresenta-se com os seguintes sintomas: icterícia, colúria, acolia, fadiga, náusea, febre baixa (inferior a 38°C), desconforto, vômitos e dor abdominal. Esses sintomas podem ter duração de algumas semanas a um ano (GONÇALES JR, 2003).

A Fig. 2 demonstra a cinética da produção dos marcadores virais, nos indivíduos com a infecção primária típica pelo HBV.



**Figura 2** – Evolução clínica da Hepatite B na forma aguda.

Fonte: ANVISA, Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue, 2004, p.39

Em quatro semanas após o início da infecção os títulos de HBsAg começam a serem detectados no soro, tendendo a desaparecer vinte e quatro semanas após o contato com o vírus HBV.

Os títulos de anti-HBc (IgG) surgem, em média, na sétima semana e são detectados por toda a vida, sendo que os títulos de anti-HBs começam a serem detectados a partir da 32ª semana (CDC, 2003). Na fase sintomática (cerca de 20% dos casos totais de infecção pelo HBV), geralmente são detectáveis o HBsAg e os anticorpos anti-HBc das classes IgM e IgG (CDC, 2003).

Admite-se que a infecção aguda pelo HBV evolua para cura em 90 a 95% dos casos (JUSZCZYK, 2000), com a permanência de anticorpos anti-HBc por toda a vida. Já o anticorpo anti-HBs sofre declínio com o passar dos anos, podendo desaparecer em casos de infecção passada há anos (CDC, 2003).

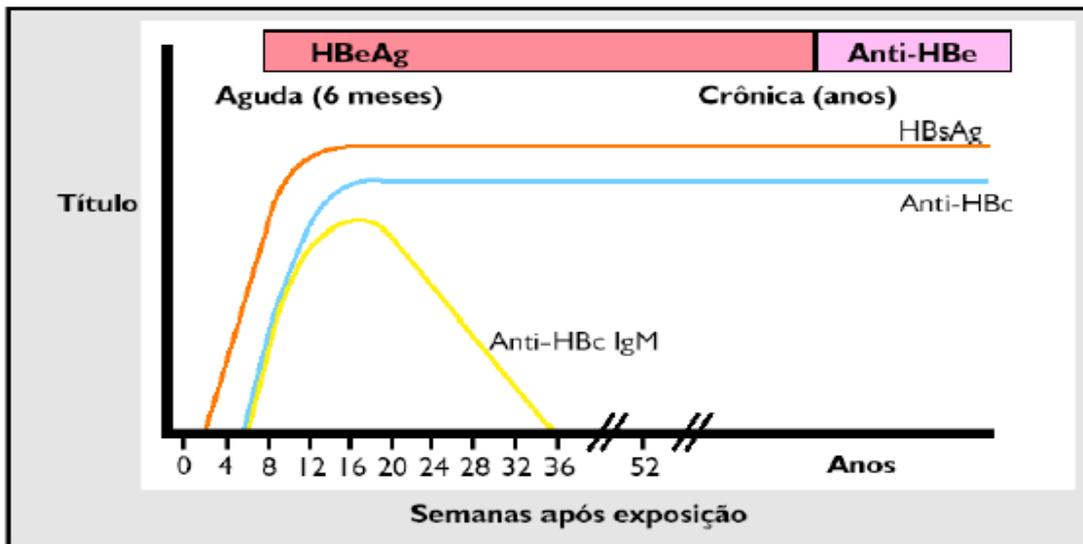
## **B) Infecção crônica**

Os pacientes com hepatite B crônica são aqueles nos quais, o antígeno de superfície (HBsAg) pode ser detectado no soro por mais de seis meses. Nesses pacientes, HBsAg e anti-HBc são detectáveis geralmente por toda a vida. O HBeAg pode ou não estar presente nesses pacientes (JUSZCZYK, 2000; FATTOVICH, 2003; CDC, 2003). A presença de HBeAg no soro do paciente com hepatite B crônica está associada à replicação viral, com conseqüente alta transmissibilidade do HBV (JUSZCZYK, 2000).

Entre 5% e 10% das pessoas adultas infectadas pelo HBV desenvolvem infecção crônica, sendo que as graves seqüelas associadas com o vírus ocorrem nessas pessoas (CDC, 2003). A cirrose e o hepatocarcinoma celular (HCC) relacionados ao HBV acometem geralmente indivíduos entre 35 e 65 anos de idade, quando estão na sua fase de produtividade máxima e apresentam responsabilidades familiares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). O HCC constitui-se na quinta maior causa de mortalidade por câncer no mundo (BRUIX & LLOVET, 2003). Cerca de metade dos portadores do HBV não apresentam doença hepática (portadores

sãos), mas a outra metade mostra sinais de atividade inflamatória no fígado, com intensidade variada, por anos, podendo desenvolver cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular nas fases mais tardias da enfermidade (JUSZCZYK, 2000).

Na Fig. 3 verifica-se a cinética dos marcadores sorológicos dos indivíduos cuja infecção típica pelo vírus HBV se torna crônica. Percebe-se nesses pacientes a ausência da produção de anti-HBs, que são considerados os anticorpos neutralizantes do vírus HBV (CDC, 2003).



**Figura 3** – Progressão sorológica para Hepatite B crônica.

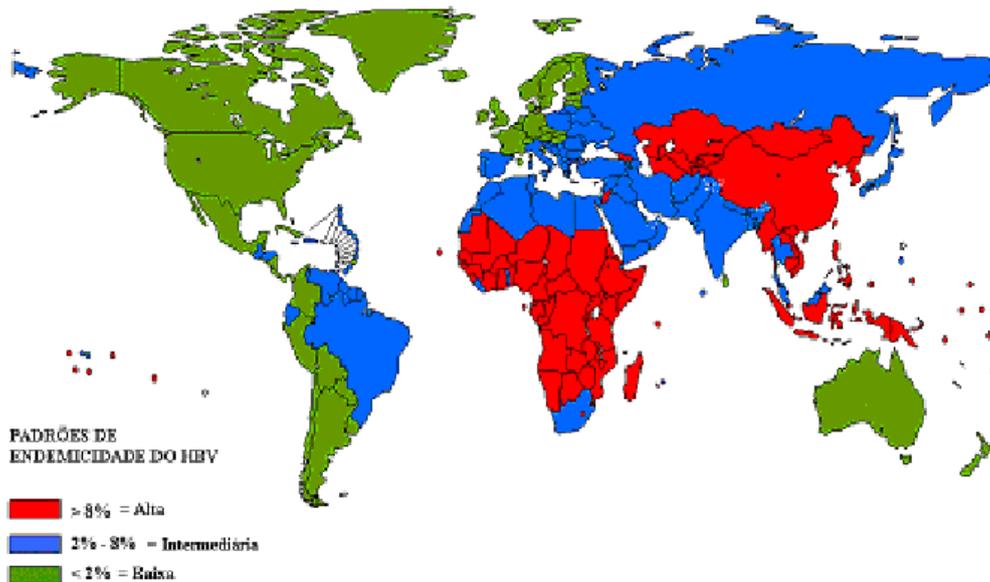
Fonte: ANVISA, Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue, 2004, p39.

#### 2.2.2.5. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B

##### A) Epidemiologia da Hepatite B no Mundo

As áreas com alta endemicidade compreendem o continente africano, e parte do continente asiático. Nos países do norte e oeste da Europa, na América do Norte

e Austrália, a infecção pelo HBV ocorre raramente, sendo consideradas áreas de baixa endemicidade (LAVANCHY, 2004). As demais áreas apresentam o padrão de intermediária endemicidade, como observado na Fig.4.



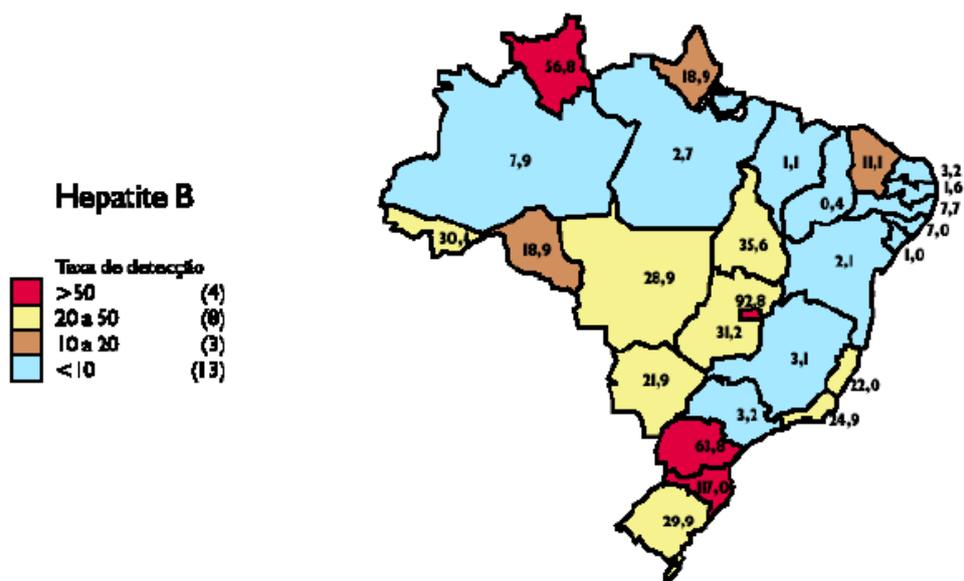
**Figura 4** – Distribuição Mundial da Prevalência do HBsAg.

Fonte: Organização Mundial da Saúde, (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

### C) Epidemiologia da Hepatite B no Brasil

Segundo informações oficiais divulgadas pela Fundação Nacional da Saúde (FUNASA) em 2002, dentre os estados brasileiros, Santa Catarina apresenta a

maior taxa de detecção<sup>2</sup> da hepatite B, correspondendo a 117 casos por 100.000 habitantes, seguido pelo Distrito Federal, com 92,8 casos por 100.000 habitantes, pelo Paraná com 63,8 casos por 100.000 habitantes e posteriormente pelo estado de Roraima com 56,8 casos por 100.000 habitantes (Fig.5). No Brasil, a taxa de mortalidade pela hepatite B corresponde a 0,6 por 100.000 habitantes (CHAVEZ *et al.*, 2003).



**Figura 5** – Taxa de Detecção da Hepatite B (por 100.000 habitantes) por unidades federativas do Brasil nos anos 1996-2000.

Fonte: FUNASA. Situação do Controle e da Prevenção das Doenças Transmissíveis no Brasil. MS, Brasília, set.p.34,2002.

#### D) Epidemiologia da Hepatite B em Santa Catarina

<sup>2</sup> A taxa de detecção é a medida de ocorrência de doenças utilizada para a hepatite B, que é equivalente à incidência que foi detectada já que, muitos casos não são percebidos por serem oligossintomáticos ou assintomáticos (FUNASA, 2002).

Dados publicados por Chavez e col. (2003), indicam que a Região Sul, dentre as regiões brasileiras, apresentou o maior número de casos confirmados de hepatite B entre 1997 e 1999, no Brasil.

Em Santa Catarina houve o predomínio da hepatite B, em relação às outras hepatites virais no período de 1997 a 2001. O sexo mais atingido foi o masculino, e a maior incidência foi observada na faixa etária dos 20 aos 49 anos no estado catarinense e acima dos 30 anos para o Brasil (CHAVEZ *et al.*, 2003).

A incidência no Estado de Santa Catarina, calculada no ano de 2001 correspondeu a 11,99 casos por 100.000 habitantes, (CHAVEZ *et al.*, 2003).

#### **2.2.2.6 VACINAÇÃO CONTRA A HEPATITE B**

##### **A) Vacinas derivadas de plasma humano**

Na década de 1970 duas vacinas contra a hepatite B foram desenvolvidas nos Estados Unidos e na França. Ambas continham o HBsAg purificado obtido do soro de portadores crônicos do HBV, através de plasmaféreses. A vacina derivada do plasma era submetida a uma combinação de tratamentos biofísicos e bioquímicos com a parcial separação do HBsAg. Finalmente o HBsAg plasmático era submetido ao tratamento com formaldeído e adsorvido com alumínio. Assim sendo, o antígeno da vacina produzida nos Estados Unidos, era formado por partículas de 22 nm derivadas da região pré-S viral. A vacina francesa apresentava pequenas e variáveis quantidades de antígenos pré-S1 e pré-S2 (STEPHENNE, 1990; SHOUVAL, 2003).

As vacinas derivadas de plasma apresentam alta imunogenicidade, eficácia, segurança e são conhecidas como de primeira geração (HWANG *et al.*, 1983; STEPHENNE, 1988; HEIJTINK, *et al.*, 2000).

Na década de 90 tiveram seu uso restrito, por haver a possibilidade que vírus como o HIV não pudessem ser inativados nos processos de fabricação. Porém, a administração de milhões de doses confirmou que essa preocupação era infundada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).

Os processos que possibilitam prevenir essas ocorrências são dispendiosos e acabam refletindo em aumento dos custos da produção e inviabilizam a utilização dessa vacina em programas de imunização em massa. Outras limitações, como a dificuldade em se obter plasma humano, aliada aos custos, impulsionaram a busca de alternativas na produção das vacinas anti-HBV (STEPHENNE, 1990).

## **B) Vacinas DNA recombinantes (DNAr)**

Ainda na década de 1970, os avanços em biologia molecular e engenharia genética possibilitaram que cientistas pudessem clonar genes e expressar polipeptídeos em organismos unicelulares para que produzissem grandes quantidades de HBsAg (STEPHENNE, 1990).

A vacina chamada “de segunda geração” foi resultante da aplicação dos conhecimentos modernos de biotecnologia, que iniciaram em 1975 (VESPA & MARTINS, 2000) e teve sua utilização licenciada em 1986, sendo reconhecida como a primeira vacina construída geneticamente para uso humano (HILLEMANN, 2000).

O processo de produção dependeu do sequenciamento do genoma do vírus HBV em 1978 (GEIER *et al.*, 2003).

O gene que codifica a produção da proteína do antígeno de superfície (HBsAg) é retirado de culturas virais e inserido em leveduras do gênero *Saccharomyces* ou *Hansenula*. As cepas de leveduras passam a serem produtoras do HBsAg. Após processos industriais envolvendo etapas de fermentação e de centrifugação controladas, o antígeno é purificado e a vacina produzida (STEPHENNE, 1990).

### **C) Cinética da produção do anti-HBs após a vacinação**

A permanência da imunidade após a vacinação da hepatite B é importante para estabelecer a necessidade da dose reforço a fim de manter a proteção a longo prazo. No seguimento de todas as doses da vacinação, o índice de soroproteção (produção de anti-HBs maior ou igual a 10mUI/ml) ocorre em 100% das crianças e em aproximadamente 95% dos adultos saudáveis. Há evidências que os anticorpos induzidos pela vacina permanece no mínimo 10 a 15 anos e a duração do anti-HBs está relacionada ao índice de anticorpo encontrado após a primeira vacinação (GABBUTI *et al.*, 2007).

Ainda segundo Gabbuti e col. (2007), os adolescentes saudáveis mostram excelente resposta à vacinação para hepatite B. Acima de 99% dos vacinados desenvolvem níveis protetores de anticorpo, 82% destes nas concentrações mais altas que 1000 mIU/ml. Onze anos após a primeira vacinação, valores de anti-HBs diminuem significativamente comparados aqueles medidos um mês após a vacinação.

### **2.2.3. HEPATITE C**

#### **2.2.3.1 Agente Viral**

O agente etiológico da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* (CHOO *et al.*, 1991).

O HCV é um vírus RNA de fita simples e polaridade positiva, com envelope lipoprotéico. Seu genoma tem uma molécula de ácido ribonucléico (RNA) com 9379 nucleotídeos que codificam aproximadamente 3.100 aminoácidos (CHOO *et al.*, 1991). As proteínas estruturais, que formam a partícula viral compreendem 809

aminoácidos, sendo compostas pela proteína do core e duas proteínas de envelope, E1 e E2 (CHOO & PRINHO, 2003).

Uma característica importante do HCV é a presença de regiões não traduzidas (UTR, do inglês, *untranslated region*) ou não codificantes de proteínas nas extremidades 5' e 3' do genoma viral. Como estas regiões apresentam a menor diversidade entre os diferentes isolados<sup>3</sup> virais, acredita-se que desempenham importante papel no processo de replicação viral (CHOO & PRINHO, 2003).

O HCV apresenta notável grau de variabilidade, mutações, explicando sua grande diversidade imunogenética, com genótipos<sup>4</sup>, subtipos<sup>5</sup> e quasiespécies<sup>6</sup> (FERREIRA & SILVEIRA, 2004). Esta variabilidade genética tem importante impacto clínico e no desenvolvimento de vacina (BUKH et al., 1995).

Identificaram-se onze genótipos do HCV, sendo seis de maior interesse clínico (HOOFNAGLE, 2002), os quais foram agrupados por Simmonds *et al.* em 1994 (SIMMONDS *et al.*, 1994). A distribuição destes varia geograficamente, sendo que o 1b é o de maior prevalência mundial (HOOFNAGLE, 2002), na América do Sul os tipos 1, 2 e 3 são maioria, enquanto que na África e Ásia há predomínio dos genótipos 4, 5 e 6 (PARANÁ *et al.*, 2000). Em uma análise retrospectiva Focaccia *et al.* (2004), em estudos realizados no Brasil, verificaram em 4996 portadores crônicos do HCV, que apenas 27% destes realizaram a genotipagem e encontraram 64% com genótipo 1, 1,3% genótipo 2 e em 33% o genótipo 3, sendo este último mais freqüente na região sul do Brasil. Existem casos em que um indivíduo é portador de mais de um genótipo do HCV (HOOFNAGLE, 2002).

### **2.2.3.2 História Natural da Hepatite C**

Os mecanismos de ação do vírus C sobre as células não estão bem estabelecidos. Estudos sugerem que a resposta imune do hospedeiro desempenhe

---

<sup>3</sup> Isolados: apresentam pelo menos 88% de similaridade.

<sup>4</sup> Genótipos: possuem uma variabilidade de 30-50% na seqüência de bases, classificados por números inteiros.

<sup>5</sup> Subtipos: apresentam uma homologia genômica mais restrita entre si que a dos genótipos, o grau de similaridade varia de 70 e 85%, classificados por letras minúsculas escritas após o genótipo.

<sup>6</sup> Quasiespécies: possuem uma variabilidade de 1-5% na seqüência de bases (HOOFNAGLE, 2002).

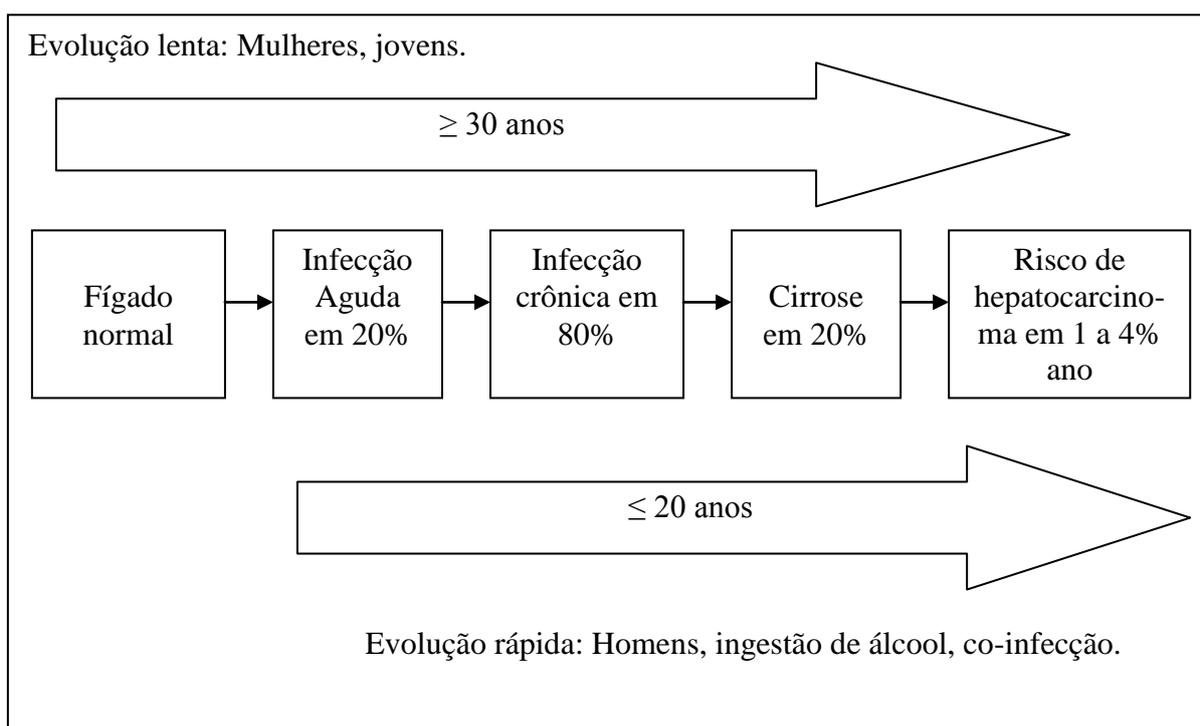
papel central na patogênese do HCV. Dois aspectos são essenciais na patogênese do HCV: dano à célula hepática e persistência viral. A infecção persistente pelo HCV no fígado dispara continuamente uma resposta ativa de células T o que induz à destruição de hepatócitos – alvo (FUKUDA & NAKANO, 2003).

Após um período de incubação de cerca de 150 dias (BROOK, 2002) 2 a 26 semanas, com média de 6 a 12 semanas, a hepatite C aguda ocorre em 15% dos indivíduos infectados, geralmente caracterizada por manifestações subclínicas e inespecíficas como mal-estar, fraqueza, anorexia e icterícia (NIH, 2002), raramente observa-se nesta uma evolução fulminante (DODD, 1996).

A hepatite C crônica é caracterizada pela presença do anti-HCV por mais de seis meses, sendo geralmente assintomática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

No quadro 2 encontra-se esquema da história natural da hepatite C e suas principais variações individuais.

Quadro 2 - História natural da hepatite C e variações na sua evolução.



Fonte: Adaptado de LAUER e WALTER, 2001.

### 2.2.3.3. Manifestações do HCV

A hepatite C é uma doença fibrosante. Esta fibrose resulta de ativo processo de síntese de vários tipos de colágeno, fibronectina, laminina e outras substâncias na matriz extracelular, induzido principalmente por ativação das células hepáticas (STRAUSS, 2003).

A biópsia hepática é o padrão-ouro para a avaliação da fibrose. O estadiamento da fibrose é mais representativo da progressão da hepatite C do que sua atividade inflamatória, já que apenas na fase de cirrose ocorre o surgimento de complicações, com possibilidade de mortalidade pela doença (PAWLOTSKY, 2002).

A presença do HCV concomitantemente com outros vírus é verificado constantemente. Co-infecções com HIV e HBV são as mais frequentes, em função das formas comuns de contágio (FOCACCIA, *et al.*, 2004).

Nos EUA cerca de 200 mil pessoas estão contaminadas com os vírus HCV e HIV. Cerca de 25% dos portadores do HIV também são do HCV. Em se tratando de usuário de drogas injetáveis e portador de HIV a prevalência do HCV aumenta para 50 a 90% nos EUA e Europa (THOMAS, 2002). Entre portadores do HCV, 10% são também portadores do HIV (MAIER e WU, 2002). O CDC (2003) recomenda que todos os portadores do HIV sejam testados para o HCV. A associação HCV-HIV modifica a história natural das duas infecções. Atualmente, com o sucesso das HAART (do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*, terapia antirretroviral de alta eficácia) para HIV, o HCV tem sido importante causa de óbito em pacientes com a doença de AIDS (MAIER e WU, 2002).

A presença de HCV e HBV concomitantemente é mais frequente que HCV com HIV (FOCACCIA *et al.*, 2004). Um estudo de metanálise mostrou haver um sinergismo entre as infecções do HCV e HBV, encurtando a história natural, em termos de evolução para cirrose e hepatocarcinoma primário, existindo a hipótese que na dupla infecção ocorra maior replicação ora de um vírus, ora de outro. Na

hepatite C, o anti-HBc positivo é bem mais freqüente do que o HBsAg positivo (STRAUSS, 2003). Todos os portadores do HCV devem ser avaliados quanto à co-infecção pelos vírus das hepatites A e B e em caso negativo, devem ser encaminhados para vacinação (CDC, 2002).

#### **2.2.3.4 Formas de Transmissão do HCV.**

A maioria das pessoas desconhece seu estado de portador do vírus da hepatite C e dos que sabem deste fato, grande parte não reconhece como ocorreu sua contaminação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

A via parenteral é a forma de maior contaminação pelo HCV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) e a quantidade de partículas virais por mililitro de sangue varia entre  $10^1$  a  $10^6$  (HERMANN, *et al.*, 2000).

A transmissão sexual apresenta uma frequência em menos de 3% em parceiros estáveis e, ocorre principalmente em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco (sem uso de preservativo), sendo que a coexistência de alguma DST – inclusive o HIV – constitui-se em um importante facilitador dessa transmissão. A transmissão de mãe para filho (vertical) é rara quando comparada à hepatite B. Entretanto, já se demonstrou que gestantes com carga viral do HCV elevada ou co-infectadas pelo HIV apresentam maior risco de transmissão da doença para os recém-nascidos. A cronificação ocorre em 70 a 85% dos casos, sendo que, em média, um quarto a um terço deles evolui para formas histológicas graves no período de 20 anos. O restante evolui de forma mais lenta e talvez nunca desenvolva hepatopatia grave. É importante destacar que o HCV já é o maior responsável por cirrose e transplante hepático no Mundo Ocidental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

Entre os meios de contaminação pelo HCV destacam-se:

- Uso de drogas injetáveis: constitui-se na principal forma de transmissão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

Estudos com usuários de drogas injetáveis demonstraram haver prevalência do HCV, acima de 70 a 90% nesta população (YEN *et al.*, 2003). Nos EUA, durante os últimos cinco anos, 60% das 25 a 40 mil pessoas que se infectaram pelo HCV, o adquiriram pelo uso de drogas injetáveis (FERREIRA e SILVEIRA, 2004). No Rio de Janeiro, em 2000, encontrou-se, uma prevalência do HCV em 69,6% dos UDI's (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). Dados do Ministério da Saúde (MS) de 2003 apontavam à existência de aproximadamente 800 mil UDI no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

- Uso de cocaína inalada: observou-se aumento de risco através do compartilhamento do “canudinho” para aspiração do pó (CDC, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).
- Transplante de órgãos: a possibilidade de transmissão do HCV em transplantes de órgãos é inegável. Em 2003, há descrição de um caso de vigilância epidemiológica na qual um doador, com anti-HCV negativo, pela metodologia EIA, comprovadamente levou à contaminação de no mínimo, oito receptores de seus órgãos e tecidos (CDC, 2002).
- Nosocomial: acredita-se que a alta prevalência do HCV em algumas localidades do Egito, em torno de 22%, deva-se em grande parte ao uso de terapia parenteral anti-esquistossomose com reutilização de agulhas e seringas (LAUER e WALTER, 2001). Há evidências de contaminação via conjuntiva por respingos de sangue, bem como transmissão entre cirurgião e pacientes (FLAMM, 2003). Há relatos na literatura de transmissão do HCV de médicos para seus pacientes, como estudos de Esteban *et al.* (1996) que evidenciam a transmissão do HCV de um cirurgião cardíaco para cinco pacientes e o de Ross *et al.* (2002) no qual um médico ginecologista foi a fonte transmissora do vírus da hepatite C para seus pacientes.
- Hemodiálise: estudos demonstraram uma prevalência do HCV entre 19 a 47,2% de hemodialisados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001), estando esta principalmente relacionada com higiene precária dos equipamentos e equipe. Estudo de Medeiros *et al.* (2004) realizado nas clínicas de hemodiálise de Fortaleza/CE em 1997, encontrou prevalência de 52% e associação de fatores de transmissão nosocomial com a infecção pelo HCV.

- Exposição ocupacional de profissionais de saúde: a incidência média de soroconversão, após exposição percutânea com sangue sabidamente infectado pelo HCV é de 1,8%, variando de 0 a 7% (CDC, 2002). Para Yen *et al.* (2003) nestes casos a soroconversão ocorre em 3 a 10% dos casos.
- Sexual: pouco freqüente, havendo estudos que referem ser inferior a 5% o risco de contaminação do HCV através de relações sexuais (CONTE, 2000), porém com evidências de maior transmissão homem para mulher, do que o contrário (ALTER *et al.*, 1999). A co-infecção com HIV aumenta a transmissão sexual do HCV (THOMAS, 2002). O risco de transmissão sexual exclusiva do HCV em relações heterossexuais monogâmicas, em 895 casais italianos acompanhados por 10 anos, foi extremamente baixo ou nulo, não havendo recomendação para uso de preservativos em casais que se enquadrem neste perfil (VANDELLI *et al.*, 2004).
- Vertical: existem controvérsias com relação à transmissão vertical do HCV, estudos relatam prevalência de 0 a 33%. Peixoto *et al.* (2004) relataram 5,56% desta transmissão em Porto Alegre. O tipo de parto não tem influência na transmissão do HCV, a gravidez não está contra-indicada para portadoras e o aleitamento é permitido (CONTE, 2000) desde que não haja feridas no mamilo (FLAMM, 2003). A transmissão vertical do HCV acentua-se na presença do HIV (CDC, 2002).
- Uso de hemocomponentes<sup>7</sup>: Após sua identificação, o HCV foi relacionado a mais de 90% das hepatites pós-transfusionais não A não B (FOCACCIA, 2004). Um estudo de Esteban *et al.*, (1990) em Barcelona, Espanha, no ano de 1990, evidenciou que em 280 pacientes transfundidos 88% eram portadores do HCV. Um trabalho realizado no Alasca, através de registros hospitalares, convocou receptores de transfusão sanguínea do período de janeiro de 1990 até junho de 1992, nestes fez o teste anti-HCV e encontrou prevalência de 5%, um achado marcante neste estudo foi o fato de que vários indivíduos desconheciam ter recebido transfusão durante sua internação (WILLIAMS *et al.*, 2005).

---

<sup>7</sup> Hemocomponentes: Produtos oriundos do sangue total ou do plasma obtido por processamento físico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). São eles: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma, crioprecipitado de Fator VIII, produtos obtidos através de aférese.

Os estudos sugerem haver transmissão via parenteral, inaparente direta no ambiente familiar através de lesões cutâneas e de mucosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001) e um maior risco para pessoas com tatuagens e uso de *piercing* (YEN *et al.*, 2003). Apesar de o HCV ter sido detectado em amostras de saliva, considera-se que não há risco de transmissão através de beijos e uso de talheres (FLAMM, 2003).

Algumas pesquisas apontam para um crescimento na transmissão do HCV por compartilhamento de agulhas e seringas para uso de anabolizantes em academias e de silicone injetável entre travestis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Outros meios descritos como possíveis fontes de contaminação pelo HCV são através de instrumentos utilizados em atividades de salões de beleza, como alicates de unha, lâminas de barbear, bem como, acupuntura, entre outras práticas (FOCACCIA *et al.*, 2004).

#### **2.2.3.5 Meios de Prevenção da Hepatite C**

Não existe vacina contra o vírus da hepatite C (FOCACCIA *et al.*, 2004). Os anticorpos suscitados pela infecção do HCV não são neutralizantes, ou seja, não impedem nova infecção, nem significam imunidade. A dificuldade para o desenvolvimento de vacina decorre deste comportamento do sistema imunológico frente ao vírus do pouco sucesso na cultura celular e ainda, da dificuldade na atenuação viral (FERREIRA e SILVEIRA, 2004).

A WORLD HEALTH ORGANIZATION (2000) recomenda como meios de prevenção contra o HCV:

- Implementação e manutenção de práticas para controle de infecções em centros de saúde, incluindo esterilização adequada de instrumentos médicos e odontológicos;
- Triagem e testes sorológicos em doadores de sangue e de órgãos;
- Inativação viral em hemoderivados;

- Promoção de mudanças comportamentais na população geral, trabalhadores da área da saúde e em pessoas com risco acrescido como profissionais do sexo;
- Introdução de programas de redução de danos em usuários de drogas injetáveis.

Os portadores do HCV devem ser orientados para não compartilharem utensílios como alicate de unha, lâmina de barbear e escova de dente (DANTA, 2002).

### **2.2.3.6 Métodos de Diagnóstico da Hepatite C**

O diagnóstico da infecção pelo HCV baseia-se na detecção de anticorpos contra proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do vírus HCV e/ou do RNA viral.

Pawlotsky (2002) referiu que existem quatro marcadores da infecção pelo HCV:

- Anticorpo anti-HCV: método que confirma que houve contato com o vírus e o desenvolvimento de anticorpos contra este;
- HCV antígeno do core: marca a presença do vírus e também pode ser usado como marcador de replicação viral;
- HCV RNA: a presença do HCV RNA no sangue sinaliza replicação viral;
- Genotipagem do HCV: que caracteriza o genótipo do vírus.

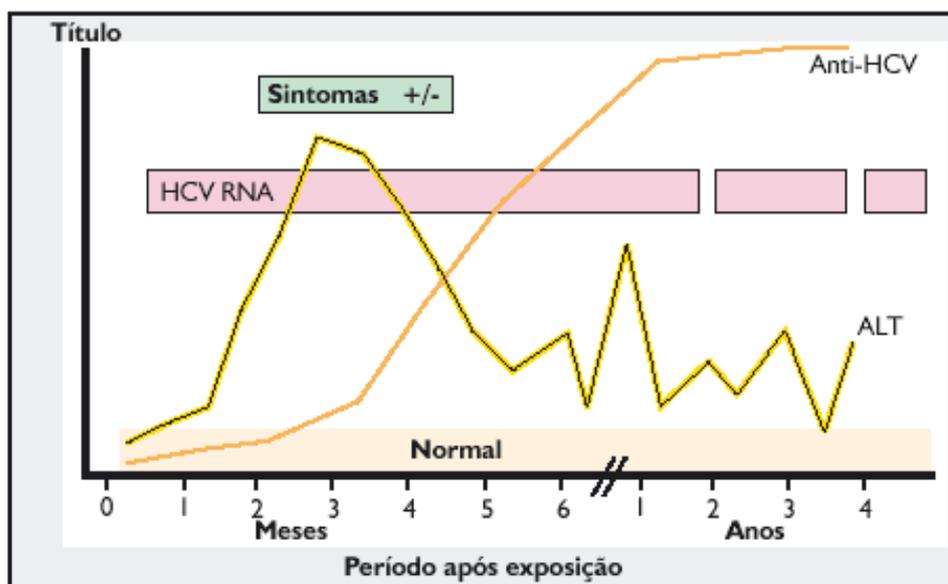
#### **a) Testes enzimaimunoensaio**

Os testes de enzimaimunoensaio (EIA) ou *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) são amplamente usados para detectar doenças, quantificar antígenos e anticorpos em fluídos sanguíneos (PAWLOTSKY, 2002).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HCV baseia-se principalmente na detecção de anticorpos reagentes. Os testes anti-HCV EIA de 3ª geração, versão

4.0, apresentam sensibilidade<sup>8</sup> de 99,82% e especificidade<sup>9</sup> de 99,77% (ORTHO®, 2001)

Na figura 6 estão representados os marcadores sorológicos no diagnóstico da hepatite C crônica. No quadro 3 descrevem-se os testes sorológicos e moleculares utilizados no diagnóstico da hepatite C.



**Figura 6** - Marcadores sorológicos no diagnóstico da hepatite C crônica.

Fonte: Manual de Investigação de Doenças Transmissíveis pelo Sangue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

**Quadro 3:** Testes sorológicos e moleculares utilizados no diagnóstico da hepatite C.

EIA	Imunoblot	Pesquisa de RNA	Interpretação
R/I	N/R	N/R	Falso positivo
R	R	R	Estado de portador crônico ou infecção aguda
R	R	NR	Infecção pregressa ou número de cópias virais indetectáveis
R/I	I	NR	Resultado indeterminado
R	NR/I	R	Infecção recente

<sup>8</sup> Sensibilidade: proporção dos indivíduos com a doença, que tem um teste positivo para a doença (FLETCHER et al., 2003).

<sup>9</sup> Especificidade: proporção dos indivíduos sem a doença, que tem um teste negativo para a doença (FLETCHER et al., 2003).

R: reagente; I: inconclusivo; NR: não reagente.

Fonte: Adaptado de AABB, 2003.

O período denominado “janela imunológica” compreende o tempo entre o contato com o agente e o surgimento de anticorpos detectáveis pelos testes. O quadro 4 refere o período de janela imunológica para o HCV em diferentes metodologias.

Quadro 4 - Período de janela imunológica para HCV em diferentes metodologias.

<b>Metodologia</b>	<b>Janela Imunológica (em dias)</b>
ELISA – Ac (2ª geração)	82
Ac (3ª geração)	52
ELISA - Ag	14 a 17
NAT – RNA*	11 a 14

Limiar de detecção de 50 cópias/ml.

Fonte: ANVISA (2004).

### 2.2.3.7 Epidemiologia do HCV

Na Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial da Saúde, Décima Revisão, a Hepatite Viral Crônica C é codificada como CID 10:B.18.2 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).

#### A) Hepatite C no mundo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) existem no mundo 200 milhões de portadores do HCV, sendo 170 milhões com hepatite C crônica. A prevalência global é de 3%, ocorrendo de 3 a 4 milhões de novos infectados a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Focaccia *et al.* (2004) observaram que mundialmente a prevalência do HCV está negativamente correlacionada com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). As maiores taxas são encontradas na África variando de 6 a 12,5% e os menores na Europa Ocidental entre 0,3 a 0,8%

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). O Egito é o país com maior prevalência do HCV, chegando a ser superior a 30% em determinadas cidades (AKHTAR *et al.*, 2004).

Alter e col. (1999) propõem classificar epidemiologicamente a hepatite C em duas formas, segundo o padrão de transmissão que está relacionada à idade dos infectados e a frequência da infecção na população. Em função da transmissão, observam-se três padrões: 1) a maioria dos infectados tem entre 30-49 anos, indicando que o grande risco ocorreu em um passado recente, isto ocorre nos EUA e Austrália; 2) a maioria é de pessoas mais idosas, em que o contágio deu-se no passado mais distante, entre os países com esta forma estão Japão e Itália; 3) outro padrão é quando não há uma distribuição diferenciada por idade, ou seja, todas as faixas etárias são atingidas de forma semelhante, como ocorre no Egito, sugerindo que o meio de contaminação está muito presente. E segundo a frequência do HCV na população, há os de baixíssima (0,01 – 0,1%) como na Escandinávia, baixa (0,2 – 0,5%) no oeste europeu e Austrália, intermediária (1-5%) a exemplo do Brasil, e alta como Líbia (7%) e Egito (17 – 32%).

## **B) Hepatite C nas Américas**

A prevalência do HCV nas Américas é de 1,7%, correspondendo a 13 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Nos EUA a prevalência é de 1,8% (NIH, 2002). Neste país o HCV é o líder de indicação de transplante hepático e responsável pela morte de 10 mil pessoas/ano. Prevendo-se que no ano de 2015 o HCV será responsável por 40 mil óbitos/ano (MAIER e WU, 2002).

## **C) Hepatite C no Brasil**

O Brasil ocupa uma posição intermediária na prevalência mundial tendo como valor em torno de 1,0 a 2,4% para a população geral. Porém, há que se considerar a subnotificação. As hepatites virais são consideradas doenças de notificação compulsória no Brasil desde 1996, mas ocorreram alterações nos critérios de

notificação que se tornaram definitivos em 1999, assim, os dados de notificação não podem ser considerados fidedignos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

Dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) do período de 2002 - 2004 demonstram incidência de 10,6 por 100.000 habitantes para a Hepatite C. Na região Sul a incidência no mesmo período é de 18,5 por 100.000 habitantes, sendo a mais alta de todas as regiões no mesmo período. Em Santa Catarina a incidência foi de 12%, sendo o quinto estado depois de Mato Grosso do Sul, Acre, São Paulo e Rio de Janeiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

Wendel (2003) em estudo de base populacional na cidade de São Paulo em 1996 relatou uma prevalência de hepatite C de 1,42% (IC 95% 0,70%-2,12%), sendo a maioria dos casos em pessoas com idade superior a 30 anos e níveis educacionais mais baixos.

No Brasil, a vigilância epidemiológica das hepatites virais utiliza o sistema universal e passivo baseado na notificação compulsória dos casos suspeitos de hepatite viral. Todos os casos suspeitos devem ser notificados, mesmo antes da confirmação diagnóstica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

### **2.3. REGIÃO SERRANA DO ESTADO DE SANTA CATARINA**

Em Santa Catarina, em especial na Região do Planalto Serrano, pouco se sabe sobre o atual perfil do paciente soropositivo. Assim, torna-se importante levar em consideração a influência de variáveis demográficas como sexo, idade, grau de instrução, estado civil e categoria de exposição, para traçar o perfil do paciente soropositivo nesta região.

A Região Serrana do Estado de Santa Catarina abrange a Associação dos Municípios da Região Serrana (AMURES), sendo constituída por 18 municípios, conforme figura 7. Estes municípios compreendem Anita Garibaldi, Bocaina do sul, Bom Jardim da Serra, Bom Retiro, Campo Belo do Sul, Capão Alto, Cerro Negro,

Correia Pinto, Lages, Otacílio Costa, Painel, Palmeira, Ponte Alta, Rio Rufino, São Joaquim, São José do Cerrito, Urubici e Urupema. A população total é de 299.571 habitantes, correspondendo a 5% do Estado de Santa Catarina. A economia está alicerçada na agropecuária, fruticultura, silvicultura, turismo rural e indústria madeireira. A região é a mais rica do Estado em biodiversidade vegetal e animal. Ainda possui matas virgens e rios de águas cristalinas.

O maior município da região é Lages, sendo considerada uma importante macrorregião estadual, com 160 mil habitantes. É carinhosamente apelidada de "Princesa da Serra", por ser o berço do turismo rural no Estado (AMURES, 2008).



Figura 7 – Mapa da Região Serrana – AMURES.

Fonte: [www.amures.org.br](http://www.amures.org.br)

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Realizar um estudo soropidemiológico verificando a soroprevalência dos marcadores das Hepatites virais B e C, avaliando a co-infecção em pacientes soropositivos para o HIV da região serrana do Estado de Santa Catarina.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Conhecer o perfil do paciente soropositivo para o HIV da Região Serrana de Santa Catarina, considerando a influência de variáveis demográficas: sexo, idade, raça, grau de instrução, categoria de exposição e estado civil.
- Determinar a soroprevalência dos marcadores das hepatites B e C e a co-infecção em pacientes soropositivos para o HIV da região serrana do Estado de Santa Catarina.

## **IV. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. DELINEAMENTO**

Este foi um estudo observacional descritivo retrospectivo, que analisou frações de sangue dos pacientes soropositivos para o HIV da Região Serrana do Estado de Santa Catarina, para avaliar a soroprevalência dos marcadores de Hepatite B e C.

### **4.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO**

A população de referência foi composta de pacientes soropositivos para o HIV, que fazem parte do Programa DST/HIV AIDS, da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Lages/SC.

Para determinar a soroprevalência dos marcadores sorológicos da Hepatite B e C e conhecer o perfil dos pacientes soropositivos para o HIV da Região Serrana, foram estudados 165 pacientes.

### **4.3. CRITÉRIO DE SELEÇÃO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.**

Os pacientes do programa DST/HIV-AIDS passaram por um acompanhamento clínico com o médico infectologista o qual solicitou os testes dos marcadores de triagem para HIV, HBV e HCV. Os exames de hepatite B e C foram realizados primeiramente em laboratórios da rede privada do município. O exame de HIV foi realizado na unidade laboratorial do município. Os exames para os marcadores diagnósticos de hepatite B e C foram realizados posteriormente no laboratório municipal pela pesquisadora para os pacientes que consentiram em participar do estudo.

#### 4.4. INSTRUMENTOS DA PESQUISA.

Os laudos laboratoriais dos pacientes, o prontuário, assim como a entrevista realizada pela pesquisadora, juntamente com os resultados dos exames constituem os instrumentos da pesquisa.

#### 4.5. VARIÁVEIS EM ESTUDO

Tabela 1 . Características clínicas dos pacientes infectados pelo HIV (n= 165).

<b>Características</b>	<b>HIV</b>
Idade (anos [média])	38,3 (8-62)
Sexo	
Masculino (n [%] )	67 (40,6%)
Feminino (n [%] )	98 (59,4%)
Fatores de risco para o HIV (n [%] )	
Uso de drogas injetáveis	12 (7,3%)
Contato Heterossexual	107 (64,8%)
Contato Homossexual	08 (4,9%)
Transfusão sanguínea	05 (3,0%)
Transmissão vertical	04 (2,4%)
Não informada	29 (17,6%)
Cor/Raça (n [%] )	
Branca	126 (76,4%)
Parda	18 (10,9%)
Negra	21 (12,7%)
Estado Civil (n [%] )	
Casado	46 (27,9%)
Solteiro	70 (42,4%)
Viúvo	17 (10,3%)
Divorciado	18 (10,9%)
União Estável	14 (8,5%)
Escolaridade (n [%] )	
Analfabeto	02 (1,2%)

Ensino Fundamental incompleto	73 (44,2%)
Ensino Fundamental completo	32 (19,4%)
Ensino Médio incompleto	16 (9,7%)
Ensino Médio completo	28 (17,0%)
Ensino superior incompleto	08 (4,9%)
Ensino superior completo	05 (3,0%)
Pós- graduação	01 (0,6%)

As informações sobre as variáveis foram retiradas do documento da entrevista e dos prontuários dos pacientes as quais foram listadas e definidas a seguir:

- Idade: estimada em anos, sendo verificada no momento da entrevista através de um documento de identificação ou no prontuário do paciente.

- Sexo: categorizado como masculino ou feminino.

- Raça: definida, através da observação da pesquisadora como branca, parda ou negra.

- Escolaridade: classificada como analfabeto, ensino fundamental completo, incompleto, ensino médio completo e incompleto, superior completo e incompleto e pós-graduados.

- Estado civil: categorizado como solteiro, casado, divorciado, viúvo ou união estável<sup>10</sup>.

- Categoria de exposição: Usuário de drogas injetáveis (UDI), relação sexual heterossexual e homossexual, transfusão sanguínea e transmissão vertical.

- Naturalidade: cidade do Planalto Serrano em que nasceu. As cidades de Anita Garibaldi, Bocaina do Sul, Bom Jardim da Serra, Bom Retiro, Campo Belo do Sul, Capão Alto, Cerro Negro, Correia Pinto, Lages, Otacílio Costa, Painel, Palmeira, Ponte Alta, Rio Rufino, São Joaquim, São José do Cerrito, Urubici, Urupema estão simbolizadas como A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R.

---

<sup>10</sup> União estável: é reconhecida como entidade familiar a união estável entre o homem e a mulher, configurada na convivência pública, contínua e duradoura e estabelecida com o objetivo de constituição de família (Art. 1. 723 CÓDIGO CIVIL, 2003)

As variáveis exploratórias: estado civil, escolaridade e categoria de exposição foram registrados conforme declaração do próprio paciente. A cor da pele foi registrada conforme a percepção da pesquisadora deste estudo.

#### 4.6. DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA

O número de doentes de AIDS registrados pelo programa são de 388 indivíduos, sendo que nestes pacientes são realizados exames CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> e carga viral a cada 4 meses ou quando necessário, sendo a frequência ficando a critério médico. Deste total, em torno de 50 pacientes são convocados mensalmente para comparecerem ao laboratório municipal para a coleta das amostras de sangue. Estas amostras são encaminhadas ao Laboratório Central – LACEN em Florianópolis para a realização destes exames.

Muitos pacientes comparecem à Vigilância Epidemiológica para atendimento com o médico infectologista e/ou para aquisição da medicação antirretroviral. Para tanto nestes momentos foi possível obter 165 pacientes soropositivos.

##### 4.6.1. Caracterização da amostra.

As amostras de sangue total para a realização da pesquisa foram coletadas dos pacientes, quando estes compareceram à Vigilância Epidemiológica para a consulta com o médico, o qual incentivou os pacientes para participarem da pesquisa e/ou quando foram adquirir a medicação antirretroviral, sendo que as colaboradoras do programa explicaram e incentivaram a participação na pesquisa. Os pacientes que consentiam em fazer a pesquisa eram então encaminhados ao laboratório, a pesquisadora explicava a pesquisa e estes assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido. Após foi realizada a entrevista (ANEXO 1) e posterior coleta do sangue.

No dia da coleta de sangue para os exames CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> e carga viral, a pesquisadora explicava a pesquisa individualmente aos pacientes em sala privada e os que consentiram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 5), foram entrevistados e realizado a coleta da amostra de sangue.

As amostras de sangue foram coletadas no tubo com gel de 5 ml, centrifugadas à 3000 rpm por 10 minutos e armazenadas em geladeira para posterior realização dos exames anti-HCV, HBsAg, anti-HBc e anti-HBs.

No caso de positividade, o exame foi repetido na rotina posterior. Na permanência da positividade, no caso do anti-HIV, o paciente foi convocado pela enfermeira do programa DST/HIV AIDS a coletar uma segunda amostra de sangue em dois tubos com gel. O método de ELISA foi repetido no laboratório municipal e o outro tubo foi enviado ao LACEN para o exame confirmatório, através do método Imunofluorescência indireta.

Para a triagem dos demais marcadores da hepatite B e da hepatite C, em caso de positividade, foram impressos os laudos assinados e entregues à enfermeira do programa, a qual informou os pacientes e encaminhou ao médico gastroenterologista que solicitou os exames confirmatórios.

#### **4.7. TESTES REALIZADOS NO LABORATÓRIO MUNICIPAL DE LAGES/SC**

Os métodos empregados foram os testes ELISA para triagem realizados no Laboratório Municipal de Lages e IFI para o confirmatório para anti-HIV I/II, realizados no Laboratório Central de Saúde Pública - LACEN. Seus princípios e técnicas variam de acordo com os reagentes antigênicos empregados.

#### 4.7.1 Testes de triagem sorológica

A seguir estão descritos todos os testes que foram utilizados na triagem sorológica, com suas respectivas marcas e procedências. Os procedimentos para cada marcador estudado estão descritos no ANEXO 2 (técnicas Laboratoriais). Os lotes dos kits e os aparelhos utilizados na execução dos testes estão descritos no ANEXO 3.

##### Para Hepatites virais:

- Determinação do HBsAg: Diasorin® - ETI-MAK-4.

Procedência: Saluggia (Vercelli) - Italy.

- Determinação do anti-HBc: Hepanostika® - anti-HBc Uni-Form - Biomérieux

Procedência: Boxtel, NL, Holanda.

- Determinação do anti-HBsAg: biokit® - bioelisa anti-HBs

Procedência: Barcelona, Spain.

- Determinação do anti-HCV: Hepanostika® - HCV Ultra - Beijing United Biomedical Co. Ltd.

Procedência: - Beijing China.

##### Para o HIV:

- Determinação do anti-HIV-I/II, antígeno HIV-1 e anticorpo anti-HIV-1 e anti- HIV-2.

Vironostika® HIV Uni-formII Ag/Ab. Biomérieux.

Procedência: Boxtel, NL, Holanda.

#### 4.8. PRINCÍPIOS DOS TESTES REALIZADOS PELO MÉTODO ELISA

- **Determinação do HBsAg: Diasorin® - ETI-MAK-4:** O método imunoenzimático para a determinação qualitativa de HBsAg é um teste direto do tipo *sanduíche*, baseado na técnica de ELISA. A presença de HBsAg permite que o conjugado enzimático ligue-se à fase sólida. A atividade enzimática é, portanto proporcional à

concentração de HBsAg presente nas amostras ou nos controles. A atividade enzimática é medida pela adição de uma solução incolor de cromógeno/substrato. A ação da enzima no cromógeno /substrato produz uma coloração que é medida por um espectrofotômetro.

- **Determinação do anticorpo anti-HBc: Hepanostika® anti-HBc Uni-Form (Biomérieux):** é um teste ELISA baseado num princípio único de inibição competitiva. Depois de terminar o teste de ensaio, o desenvolvimento de cor sugere a ausência do anti-HBc, enquanto que o não aparecimento de cor ou apenas o aparecimento de uma coloração tênue sugerem a presença de anti-HBc. Os poços das tiras de microelisa são revestidos com antígeno core da hepatite B. O anticorpo para o AgHBc (anti-HBc humano) interligado à enzima peroxidase de rábano (HRP) serve de conjugado. A amostra do teste ou os respectivos controles são incubados nos poços de microelisa juntamente com o conjugado. Quando a amostra não contém anti-HBc, forma-se um complexo de anticorpos marcado com uma fase sólida de AgHBc/anti-HBc. Após a lavagem e a incubação com o substrato TMB, ocorrerá um desenvolvimento de cor azul. A reação da enzima é interrompida adicionando uma solução de ácido sulfúrico, que muda a cor para amarelo. Quando não houver o anti-HBc na amostra, desenvolve-se uma cor intensa. No entanto, caso a amostra contenha anti-HBc, compete com o conjugado de anticorpos marcado para o antígeno HBc da fase sólida e não se forma qualquer coloração tênue após a adição do substrato.

- **Determinação do anti-HBsAg: Biokit® - Bioelisa anti-HBs:** é um método imunoenzimático direto, do tipo “sanduíche”, no qual as amostras a analisar são incubadas em pocinhos de um microplaca recobertos com HBsAg (subtipos ad e ay) altamente purificado. Se a amostra contiver anticorpos anti-HBs, estes se ligarão especificamente ao HBsAg que recobre o pocinho. Após a lavagem para extrair a amostra residual, adiciona-se HBsAg conjugado com peroxidase, que reagirá com o complexo antígeno-anticorpo formado na primeira incubação. Após esta segunda incubação e posterior lavagem, procede-se à adição do substrato enzimático e do cromógeno, o que dará como resultado a aparição de cor azul se amostra for positiva para anti-HBs. A cor azul passa a amarelo depois de bloquear a reação com ácido sulfúrico. A intensidade da cor é proporcional à concentração de anti-HBs na

amostra. A concentração de anticorpos pode ser calculada por interpolação em uma curva de calibração.

- **Determinação do anti-HCV: Hepanostika® - HCV Ultra - Beijing United Biomedical Co. Ltd.:** utiliza uma ligação imunoabsorção aos poços da microplaca consistindo de peptídeos sintéticos específicos para anticorpos que ligam a segmentos de núcleo altamente antigênicos, com regiões do vírus da hepatite C NS3, NS4 e NS5. No decorrer do teste, são adicionados e incubados controles e amostras aos poços. Os anticorpos específicos do HCV, se presentes, ligar-se-ão ao imunosorvente. Após a etapa de lavagem para retirar anticorpos não ligados e outros componentes do soro, é adicionada a cada poço uma preparação padrão de conjugado de enzima peroxidase de rábano e anticorpos de cabra específicos para o IgG humano. Deixa-se então a preparação do conjugado reagir com os anticorpos ligados tendo especificidade para os determinantes antigênicos presentes no imunosorvente. Após uma segunda etapa de lavagem para retirar os anticorpos de conjugado de enzima peroxidase de rábano, é adicionada a cada poço uma solução contendo peróxido de hidrogênio e TMB. A cor azul desenvolve-se na proporção da quantidade de anticorpos específicos do HCV presentes, se existirem, nas amostras testadas de soro ou plasma. Esta reação do substrato enzimático é finalizada pela adição de uma solução de ácido sulfúrico para dar uma cor amarela. As mudanças de cor ocorridas em cada poço são então medidas espectrofotometricamente num comprimento de onda de 450 nm. As amostras com valores de absorbância mais altos ou iguais ao valor de “cut-off” são definidas como inicialmente reativas. As amostras inicialmente reativas devem ser testadas novamente em duplicata. As amostras que não reagem em nenhum dos testes repetidos em duplicata são consideradas não-reativas para anticorpos com o HCV. As amostras inicialmente reativas que são reativas num ou nos dois testes repetidos são consideradas repetidamente reativas para anticorpos contra o HCV.

- **Determinação do anti-HIV-I/II, antígeno HIV-1 e anticorpo HIV-1 e HIV-2:**

**Vironostika® HIV Uni-formII Ag/Ab:** teste ELISA baseado no princípio de “sanduíche” numa etapa. Uma mistura de antígenos HIV e anticorpos anti-HIV com peroxidase de rábano (HRP) servem de conjugado com tetrametilbenzidina e o peróxido como substrato. Terminado o teste, o desenvolvimento de cor sugere a

presença de antígeno HIV ou de anticorpos anti-HIV, enquanto que um coloração tênue ou nula sugere a ausência dos mesmos. Os poços microelisa são revestidos com gp 160 de HIV-1, peptídeo de ANT70 de HIV-1, peptídeo env de HIV-2 (aminoácidos 592-603) e anticorpo anti-p24 de HIV-1. Cada poço microelisa contém uma esfera de conjugado constituído pela mesma mistura de antígenos HIV e de anticorpos HIV marcados com HRP. Em primeiro lugar, deve adicionar-se a amostra ou o controle adequado contendo anticorpos ou antígenos HIV que são então incubados nos poços microelisa. Se existirem anticorpos HIV-1 e/ou HIV-2 na amostra, forma-se um complexo: antígeno em fase sólida/anticorpos anti-HIV/antígeno marcado com enzima. Se estiver presente na amostra antígeno HIV-1, forma-se um complexo: anticorpo em fase sólida/antígeno HIV/anticorpo marcado com enzima. Após a lavagem e a incubação com substrato TMB, ocorrerá um desenvolvimento de cor que passa a amarelo quando pára a reação com ácido sulfúrico. Se na amostra tiver anticorpos anti-HIV-1, anti-HIV-2, anti-HIV-1 grupo O e/ou antígeno HIV, desenvolver-se-á uma cor intensa. Uma coloração tênue ou nula, indica a ausência de anticorpos anti-HIV.

#### **4.9. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi definido como apresentando risco mínimo, uma vez que foram utilizadas amostras coletadas para a sorologia, feita por venopunção. Criou-se um termo de consentimento (ANEXO 5) atendendo às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, estabelecidas pela Resolução nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Obteve-se aprovação científica e ética para o projeto por parte do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, conforme Parecer Consubstanciado nº 204/08 (ANEXO 6).

Na consulta clínica com o médico infectologista e durante a coleta para os exames CD<sub>4</sub> e CD<sub>8</sub>, a pesquisadora realizou a entrevista com os pacientes soropositivos e informou-os sobre os objetivos e métodos da pesquisa a ser desenvolvida, apresentando o termo de consentimento, esclarecendo que a pesquisa era desvinculada do programa DST/AIDS, sendo voluntária a participação.

Caso o paciente aceitasse, assinava o termo de consentimento e era incluído no presente estudo. Para os pacientes abaixo de 18 anos de idade foi solicitado a autorização e assinatura do termo pelos pais ou responsáveis.

#### **4.10 PROCESSAMENTO DOS DADOS**

Os dados da triagem clínica e sorológica do HIV foram obtidos através dos resultados dos exames registrados nos prontuários de cada paciente, onde todas as informações, desde o cadastro do paciente até o resultado dos exames foram armazenados.

Para os marcadores das hepatites virais foram utilizadas as informações dos resultados das sorologias, as quais foram codificadas, revisadas e digitadas em uma tabela do programa excel (ANEXO 4).

#### **4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os testes utilizados para o cálculo das variáveis demográficas e para os marcadores sorológicos foram a estatística descritiva, observada através da distribuição da frequência e da percentagem.

## V. RESULTADOS

A população de estudo para caracterização dos pacientes soropositivos para o HIV da Região Serrana do Estado de Santa Catarina foi de 388 pacientes, sendo que destes 165 pacientes (42,5%) consentiram e autorizaram a coleta do sangue para participação na pesquisa.

As características demográficas consideradas no estudo estão representadas na tabela 1. Dos 165 pacientes que compõe a população em estudo, 40,6% pertencem ao sexo masculino e 59,4% ao sexo feminino. Houve predomínio da raça branca com 76,4% de pacientes, seguido da negra e parda com 12,7% e 10,9 % respectivamente. Quanto ao grau de escolaridade, 63,6% possuíam nível fundamental (completo e incompleto), 26,7% possuíam o ensino médio (completo e incompleto), 7,9% possuíam ensino superior completo e incompleto, 1,2% dos pacientes eram analfabetos e 0,6% possuíam pós-graduação. Em relação à variável estado civil, os solteiros representaram 42,4%, seguidos dos casados com 27,9%.

Nos pacientes monoinfetados com HIV (165), o fator de risco mais prevalente foi o relacionamento heterossexual, tendo sido verificado em 107 pacientes (64,8%), seguido do uso de drogas injetáveis (7,3%). 17,6% dos pacientes não souberam ou não informaram a forma mais provável da infecção. Outros fatores de risco apresentados no estudo foram o relacionamento homossexual com 4,9%, história de transfusão sanguínea, 3,0% e a transmissão vertical de mãe para filho representando 2,4% dos pacientes.

Tabela 2. Distribuição de frequência segundo a variável faixa etária dos pacientes soropositivos para HIV da Região Serrana de SC.

<b>FAIXA ETÁRIA</b>	<b>N</b>	<b>PORCENTAGEM</b>
Abaixo de 15 anos	05	3,03 %
Entre 16 e 30 anos	34	20,61%
Entre 31 e 49 anos	104	63,03%
Acima de 50 anos	22	13,33%
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100%</b>

Como pode ser observado na tabela 2, a faixa etária predominante foi a situada entre 31 a 49 anos com 63,03%, seguida da faixa de 16 a 30 anos com 20,61%. A faixa etária acima de 50 anos obteve um percentual de 13,33%. Observou-se no conjunto um percentual consideravelmente menor na faixa etária abaixo de 15 anos (3,03%).

Tabela 3. Distribuição de frequência segundo a variável naturalidade dos pacientes soropositivos para o HIV da Região Serrana de SC.

<b>NATURALIDADE</b>	<b>N</b>	<b>PORCENTAGEM</b>
A	04	2,42%
B	01	0,61%
C	02	1,21%
D	03	1,82%
E	06	3,64%
F	01	0,61%
G	03	1,82%
H	06	3,64%
I	105	63,64%
J	08	4,85%
K	03	1,82%
L	01	0,61%
M	02	1,21%
N	01	0,61%
O	08	4,85%
P	03	1,82%
Q	05	3,00%
R	03	1,82%
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100%</b>

A cidade da região serrana com maior prevalência de soropositividade para o vírus HIV foi a codificada como I, sendo 63,64% dos pacientes. Nas cidades J e O, a prevalência foi de 4,85%.

Tabela 3. Resultados da soroprevalência e associações com infecção crônica do HBV, infecção passada do HBV e imunização entre pacientes infectados com HIV na região serrana de SC.

Variável	N	HBsAg +	Prevalência (%)	anti-HBc T	Prevalência (%)	anti-HBs +	Prevalência (%)
Total	165	1	0,61	19	11,52	36	21,82
<b>SEXO</b>							
Masculino	67	1	1,49	12	17,91	12	17,91
Feminino	98	0		7	7,14	24	24,49
<b>IDADE</b>							
≤ 15	5	0		0		1	20,0
16-30	34	0		1	2,94	6	17,65
31-49	104	1	0,96	14	13,46	20	19,23
≥ 50	22	0		4	18,18	9	40,91
<b>EXPOSIÇÃO</b>							
<b>Homem</b>							
Homossexual	6	0		1	16,67	2	33,33
Heterossexual	34	0		7	20,59	8	23,53
UDI	7	0		1	14,29	1	14,29
Transfusão	1	0		0		0	
Trans. vertical	2	0		0		0	
Não informado	17	1	5,88	4	23,53	1	5,88
<b>Mulher</b>							
Homossexual	2	0		0		1	50,0
Heterossexual	73	0		5	6,85	19	26,03
UDI	5	0		0		1	20,0
Transfusão	4	0		0		0	
Trans. vertical	2	0		0		0	
Não informado	12	0		1	8,33	3	25,0

HBsAg, antígeno de superfície da Hepatite B; anti-HBc Total, anticorpo contra o antígeno do core da hepatite B; anti-HCV, anticorpo contra Hepatite C; N, número de pacientes; homo, homossexual; hetero, heterossexual; UDI, usuário de droga injetável; transfusão, história de transfusão sanguínea.

Verifica-se na tabela 3, a soroprevalência de 0,61% para o marcador HBsAg, nos pacientes soropositivos para HIV.

Quanto ao marcador anti-HBc, a soroprevalência foi de 11,52% nas amostras testadas, a prevalência do gênero para o anti-HBc foi de 17,91% no sexo masculino e na faixa etária foi de 18,18% nos pacientes com mais de 50 anos. Do total de 165

pacientes soropositivos para HIV, 36 (21,82%) já estavam imunizados para a Hepatite B, sendo que destes 24 pacientes (24,49%) pertencem ao sexo feminino.

Dentre os pacientes do sexo masculino infectados pelo HIV por exposição homossexual, 16,67% e 33,33% apresentavam evidência de infecção passada (anti-HBc) e imunidade (anti-HBs) causada pelo HBV respectivamente. Também para os dois marcadores observa-se uma prevalência de 14,29% para o fator de risco uso de drogas injetáveis no mesmo sexo. As 24 pacientes do sexo feminino infectadas pelo HIV que apresentavam o anti-HBs positivo, a categoria de exposição mais prevalente foi o relacionamento homossexual com 50% e relacionamento heterossexual com 26,03%.

Tabela 4. Distribuição de freqüência da vacinação para hepatite B dos pacientes imunizados soropositivos para HIV da Região Serrana de SC.

<b><i>N° de vacinações</i></b>	<b><i>N anti-HBs +</i></b>	<b><i>Prevalência (%)</i></b>
Nenhuma dose	12	33,3
1 dose	3	8,3
2 doses	4	11,1
3 doses	15	41,7
4 doses (reforço)	2	5,6
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100%</b>

N= n° de pacientes imunizados, com resultados anti-HBs positivo.

Dos 36 pacientes imunizados, com anti-HBs positivo, 12 pacientes (33,3%) informaram não ter recebido a vacina e 24 pacientes (66,7%) informaram terem tomado a vacina e soroconverteram para o anticorpo do antígeno de superfície da hepatite B.

A soroprevalência do marcador da Hepatite C, o anti-HCV, em pacientes portadores de HIV foi de 10,30% e está representada na tabela 5. O gênero masculino foi o mais prevalente nesta infecção com 14,92% e a principal categoria de exposição foi o uso de droga injetáveis, que no sexo masculino apresentou uma prevalência de 57,14% e no sexo feminino 40,0%.

Tabela 5. Resultados da soroprevalência da infecção do HCV entre pacientes infectados com HIV na região serrana de SC.

Variável	N	Infecção do HCV	
		anti-HCV +	Prevalência (%)
Total	165	17	10,30
<b>SEXO</b>			
Masculino	67	10	14,92
Feminino	98	07	7,14
<b>IDADE</b>			
≤ 15	5	0	
16-30	34	1	2,94
31-49	104	14	13,46
≥ 50	22	2	9,09
<b>EXPOSIÇÃO</b>			
<b>Homem</b>			
Homossexual	6	0	
Heterossexual	34	3	8,82
UDI	7	4	57,14
Transfusão	1	0	
Trans. vertical	2	0	
Não sabe informar	17	2	11,76
<b>Mulher</b>			
Homossexual	2	0	
Heterossexual	73	4	5,48
UDI	5	2	40,0
Transfusão	4	1	25,0
Trans. vertical	2	0	
Não sabe informar	12	0	

anti-HCV, anticorpo contra Hepatite C; N, número de pacientes; homo, homossexual; hetero, heterossexual; UDI, usuário de droga injetável; transfusão, história de transfusão sanguínea.

Tabela 6. Resultados da soroprevalência para os marcadores em associação das Hepatites B e C em relação variável sexo em pacientes soropositivos para HIV da região serrana do Estado de SC

SEXO	<i>anti-HBs + anti-HBc +</i>			<i>anti-HBs + anti-HBc + anti-HCV +</i>		<i>anti-HCV + anti-HBc +</i>	
	N	N	Prevalência (%)	N	Prevalência (%)	N	Prevalência (%)
<b>Masculino</b>	67	4	5,97	2	2,98	2	2,98
<b>Feminino</b>	98	5	5,10	0	0	1	0,61
<b>TOTAL</b>	165	9	5,45	2	1,21	3	1,82

Observa-se na tabela 6 que dos 165 pacientes infectados com o vírus HIV, 14 (8,48%) apresentavam co-infecção com marcadores do HBV e /ou HCV. Dentre estes, 9 (5,45%) apresentavam infecção passada e anticorpos contra o vírus HBV. 2 (1,21) pacientes do sexo masculino apresentavam sorologia positiva para três marcadores, ou seja a infecção para o HCV, infecção passada e imunidade para o HBV e em três pacientes (1,82%) possuíam a prevalência para a infecção da hepatite C e infecção passada da hepatite B. Nenhum paciente apresentou a co-infecção HIV/HCV/HBV.

Através da análise no prontuário dos pacientes, foi possível observar se estes já apresentavam a infecção anteriormente ao estudo. O único paciente que apresentou sorologia positiva para o HBsAg já tinha o conhecimento que apresentava Hepatite B.

Dos 17 pacientes com sorologia positiva para o anti-HCV, apenas 5 (29,41%) apresentava descrito no prontuário o exame positivo e tinham o conhecimento de apresentar Hepatite C. Os demais (12 pacientes) ficaram sabendo que apresentavam a doença neste estudo, sendo encaminhados para tratamento.

## VI. DISCUSSÃO

Como o prognóstico da infecção pelo HIV melhorou significativamente com a terapia ARV, as hepatopatias crônicas, inicialmente meras coadjuvantes no espectro da infecção pelo HIV, têm adquirido destaque e parecem destinadas a ser causa importante de morbidade e de mortalidade na população co-infectada por HBV ou HCV (SORIANO *et al.*, 2004).

O estado permanente de ativação imune observado nos pacientes com HCV pode influenciar de forma deletéria os pacientes com HIV, favorecendo a replicação do HIV e a destruição das células CD4 (SORIANO *et al.*, 2004). Além disso, a co-infecção acelera a evolução da hepatopatia relacionada ao HCV (BRUNO *et al.*, 2006).

No presente estudo observa-se a prevalência do gênero feminino (59,4%) nos pacientes monoinfectados pelo HIV em relação ao gênero masculino (40,6%), embora, dos 388 pacientes infectados pelo HIV na Região serrana, o sexo masculino prevalece com pouca diferença sobre o sexo feminino. Conforme RESCHKE (2009), o número de casos de mulheres infectadas pelo vírus HIV na região serrana aumentou embora os homens ainda sejam a maioria. O provável aumento desse índice ocorre porque as mulheres, muitas vezes são passivas às vontades do parceiro, e acabam não tomando os devidos cuidados. No início do relacionamento usam preservativos, mas com o passar do tempo as mulheres acabam se acomodando. Segundo o Sumário global da epidemia de AIDS (2007), na África do Sul, quase 61% dos adultos vivendo com HIV em 2007 eram mulheres, enquanto no Caribe o percentual foi de 43% (comparado com 37% em 2001). A proporção de mulheres contaminadas com o HIV está em crescimento e isto se deve principalmente pelo uso de drogas ilícitas, múltiplos parceiros e relação sexual sem proteção.

A feminização da epidemia tem sido foco de preocupação, pois, investigando o comportamento preventivo sexual de mulheres frente à AIDS, identificou-se a relação heterossexual como a forma de transmissão que mais tem contribuído para esta tendência e demonstrou-se que o conhecimento acerca das medidas de prevenção das DST/AIDS, não parece suficiente para assegurar comportamentos sexuais livres de risco, principalmente entre as mulheres casadas e com parceiros fixos (SILVA, 2008).

Uma explicação para esse aumento da feminização da AIDS é que a epidemia não está limitada a populações específicas. A maioria dos usuários de drogas injetáveis são jovens e muitos deles são sexualmente ativos. Uma grande parte dos clientes masculinos das profissionais do sexo tem outras parceiras sexuais, incluindo as suas próprias esposas e namoradas. Alguns homens que têm sexo com outros homens também têm sexo com mulheres. Isso explica que nenhum dos aspectos da pandemia da AIDS é delimitado. Para deter a propagação dessa doença, devem ocorrer mudanças fundamentais na maneira de proteger as adolescentes e as mulheres com AIDS (SILVA, 2008).

A faixa etária prevalente entre os pacientes infectados com o HIV da região serrana, ficou entre os 31 e 49 anos com 63,03%, seguido da faixa etária entre 16 e 30 anos (20,61%). No Estado, conforme o “Estudo do Comportamento Sexual e Percepções da População de Santa Catarina em Relação ao HIV AIDS”, realizado pela Secretaria de Saúde, as faixas etárias ficaram assim distribuídas: de 15 a 24 anos 31,0%, de 25 a 39 anos 41,0% e de 40 a 54 anos 28,0% (SECRETARIA DA SAÚDE, 2006). Estes dados em âmbito estadual vêm ratificar o presente estudo em que a média da idade dos pacientes infectados com o vírus HIV é de 38,3 anos.

No Brasil, em crianças menores de cinco anos, a taxa de incidência caiu de 5,5 (por 100.000 habitantes) em 1996 para 3,1 em 2006. As taxas de incidência nessa faixa da população também decaíram na Região Sul (de 10,9 pra 5,7) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b). No presente estudo a prevalência na faixa etária abaixo de 15 anos foi de 3,03%, porém os índices observados para esta faixa etária provavelmente estejam aquém da real prevalência, pois houve dificuldade em se

conseguir a autorização para a coleta do sangue das crianças pelos pais ou responsáveis devido o incômodo para estes pacientes no momento da venopuncão.

Na faixa etária acima de 50 anos, a prevalência observada foi de 13,33% (22 pacientes). Destes, 11 pacientes (50%) são do sexo feminino, evidenciando a feminização na infecção pelo HIV. RESCHKE (2009) explica que as mulheres a partir de 50 anos são pessoas totalmente ativas, vaidosas, com tempo para se divertir, namorar e dispostas a praticar sexo. A nova geração de mulheres com mais de 50 anos encontraram estímulos nos grupos de terceira idade e também através do avanço da medicina e consequente produção de drogas que estimulam o apetite sexual dos parceiros. O problema é que apesar de retomar o ânimo da juventude, algumas dessas mulheres não assimilaram a modernidade em um ponto: continuam fazendo sexo sem usar preservativo. A atitude é o principal motivo do crescimento de casos de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST's), entre mulheres dessa faixa etária. A razão de agirem dessa forma é quase sempre a resistência do parceiro em usar "camisinha". Completa ainda, que as pessoas com mais de 50 anos estão se contaminando por não se verem como um grupo de risco. Elas não costumam usar preservativo e só percebem que estão contaminadas quando os sintomas começam a se manifestar. O tratamento nessa faixa etária é difícil, pois existem complicações comuns da idade, como pressão alta (RESCHKE, 2009).

Com relação à escolaridade dos pacientes mono infectados pelo HIV nesta região, a prevalência de analfabetos foi de 1,2%. Com o ensino fundamental incompleto 44,2% e completo 19,4%. 9,7% e 17,0% apresentavam o ensino médio completo e incompleto respectivamente e 8,5% possuíam o ensino superior completo ou incompleto e pós-graduação. Estes dados foram semelhantes do estudo realizado no Estado de Santa Catarina em que mostrou que apenas 0,7% são analfabetos, 42,4% têm ensino fundamental (completo ou incompleto), porém foram menores no ensino médio (completo ou incompleto) com 45,1% e no ensino superior (completo ou incompleto) com 11,7% (SECRETARIA DE SAÚDE, 2006). Esta discordância se deve provavelmente ao perfil socioeconômico e demográfico da região, onde muitos ainda vivem no meio rural, com renda baixa, precisando auxiliar no sustento da família.

A forma mais provável de infecção nos pacientes mono infectados com o vírus HIV foi o relacionamento heterossexual com 64,8%, sendo que no estado a prevalência é de 80,2% (SECRETARIA DE SAÚDE, 2006). O uso de drogas injetáveis aparece como segundo fator de risco mais prevalente com 7,3% seguido do relacionamento homossexual (4,9%). Em menor proporção aparecem a transfusão sanguínea (3,0%) e a transmissão vertical (2,4%). A partir de 1993, quando se iniciou o uso de testes sorológicos para controle das hepatites transmissíveis por transfusão sanguínea, a população de UDI passou a representar um percentual maior de novos casos (MARCHESINI, 2007). Dos 165 pacientes infectados, 29 (17,6%) não quiseram e/ou souberam informar a forma mais provável de contaminação pelo vírus HIV.

No período de 1980 a junho de 2008, foram diagnosticados no país 11.796 casos de AIDS por transmissão vertical. De 1996 a 2006, há queda considerável nessa categoria de exposição – de 892 pra 379 casos notificados, uma queda de 42,5%. Os números comprovam a eficácia de medidas preventivas durante o pré-natal, que podem reduzir para menos de 1% o risco de transmissão vertical do vírus da AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

Quanto à infecção causada pelo vírus da hepatite B, é importante o conhecimento epidemiológico da co-infecção com o HIV, sendo o dano hepático e a posterior depuração viral mediados por imunidade celular. A depleção das células CD4 que ocorre nos pacientes com HIV, modifica a história natural da hepatite por HBV. Nos pacientes com HIV, há grande replicação de HBV, com maior risco de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (SORIANO *et al.*, 2004).

No presente estudo a prevalência do HBsAg (0,61%), marcador de infecção crônica, foi menor que a observada em outros estudos brasileiros como Tovo, *et al.*(2006), Treintinger *et al.* (2000), Marchesini *et al.* (2007) onde as prevalências foram de 4,6%, 3,1% e 27,3% respectivamente. No estudo de Telatela e col. (2007), os dados foram próximos, onde foram avaliados 167 crianças infectadas pelo HIV, verificando a prevalência de 1,2% para o HBsAg. Também no estudo realizado em doadores de sangue da região serrana, verificou-se um índice reduzido de soroprevalência dos marcadores HBsAg, resultando em 0,17% (SOUZA, 2004).

O considerável decréscimo do percentual de HBsAg positivo nos pacientes soropositivos para o HIV observado neste estudo, pode estar parcialmente relacionado, nos últimos anos, às campanhas de vacinação contra a Hepatite B (SOUZA, 2004), apesar de apenas 21,82% dos pacientes estarem imunizados. Outro fator que pode estar favorecendo para diminuição deste índice é a conscientização destes pacientes pelo uso do preservativo, pois 42,4% destes pacientes são solteiros, tem um maior número de parceiros e devem se proteger na relação sexual para impedir a transmissão do vírus HIV e conseqüentemente do vírus HBV e outras DSTs.

Em relação à distribuição de freqüência das variáveis descritivas (sexo, escolaridade, faixa etária e categoria de exposição) e o resultado positivo para o marcador HBsAg da pesquisa realizada, a predominância foi de paciente do sexo masculino, casado, com ensino fundamental incompleto, entre 31 e 49 anos e a categoria de exposição não foi informada pelo paciente. Pela observação da pesquisadora este paciente sentiu-se constrangido em responder a forma de contaminação pelo vírus HIV. No estudo de Tovo e col., (2006), dos pacientes HBsAg positivos, a principal categoria de exposição foi Heterossexual (50,0%) (TOVO *et al.*, 2006).

Casos nos quais se encontra o HBsAg no soro, antes de sete semanas, são geralmente assintomáticos, mas transmissíveis pelo sangue (janela imunológica). Há também a fase de janela tardia, ou do Core, considerada como o período compreendido entre o início da soroconversão do HBsAg para anti-HBs, encontrando-se o HBsAg complexado ao anti-HBs e portanto não detectável pelo método de triagem comumente utilizado. Contudo, o anti-HBc é positivo neste caso (ALMEIDA NETO *et al.*, 2001). Pode ocorrer também a ausência do HBsAg detectável nos testes pelo método ELISA, porém encontrando-se na fase crônica, com níveis detectáveis para HBV-DNA, resultados observados frente a vacinações específicas para HBV. Neste caso específico o anti-HBc também é encontrado (WENDEL *in* FOCACCIA, 2003). E existe a possibilidade da ocorrência de mutantes do vírus. Na maioria destes casos o anti-HBc é positivo, porém existem vírus

mutantes sem a produção do anti-HBc (PAPATHEODORIDIS *in* FOCACCIA, 2003), sendo a minoria dos casos.

Para o marcador anti-HBc a prevalência foi de 11,52%, sendo o sexo masculino mais predominante (17,91%), também a faixa etária, acima de 50 anos (18,18%) e o fator de risco nos homens foi o heterossexual (20,59%), seguido do homossexual (16,67%) e UDI (14,29%). Nas mulheres o fator de risco mais prevalente foi o relacionamento heterossexual (6,85%). Nos estudos de MARCHESINI *et al.*(2007), TOVO *et al.* (2006) e TREITINGER *et al* (2000) foi observado dados com índices de anti-HBc mais elevados com 53,2%, 26,0% e 50.5% respectivamente. No estudo catarinense realizado em doadores de sangue os dados foram semelhantes apesar de a população diferir. A prevalência dos marcadores HBsAg (de 0,98 para 0,64%) e anti-HBc (de 8,83 para 5,35%) variou entre as diferentes regiões do Estado de Santa Catarina; de 1999 a 2001 a média da prevalência no estado declinou progressivamente (ROSINI *et al.*, 2003). Com estes dados verifica-se na região serrana do Estado um índice menor para os marcadores da infecção por hepatite B.

O anticorpo anti-HBc representa o anticorpo do antígeno do cerne do vírus da Hepatite B. Durante a infecção pelo HBV são formados anticorpos contra HBcAg, sendo precocemente títulos IgM e posteriormente IgG, os quais podem permanecer por toda vida. O anticorpo surge logo após a infecção aguda pelo HBV e pode ser detectado no sangue após o aparecimento do HBsAg. Pode persistir naqueles que desenvolverão Hepatite crônica bem como nos que apenas serão portadores inativos do HBsAg. Assim, pode indicar a presença de infecção pelo HBV ou uma infecção no passado. Títulos mais baixos de anti-HBc com a presença de anti-HBs indicam infecção pelo HBV no passado remoto (KUPSKI, 2005).

No que diz respeito à validade do teste anti-HBc como marcador de Hepatite B, sabe-se que a presença do anti-HBs não demonstra recuperação da infecção pelo HBV, porém, em várias situações onde o HBsAg só seria detectável por meio da biologia molecular, atualmente inviável pelo alto custo, o anti-HBc pode apresentar-se positivo, portanto sendo um importante marcador na triagem sorológica (SOUZA, 2004a).

Dos 165 pacientes mono infectados pelo HIV, 36 (21,82%) apresentavam o anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B. Em TOVO *et al.* (2006), o anticorpo anti-HBs foi prevalente em 26,0% e 58,0% nos estudos de MARCHESINI *et al.*(2007). Verificou-se a efetividade de 40,91% nos pacientes com idade igual ou acima de 50 anos e 20,0% na faixa etária abaixo de 15 anos. O nosso estudo auxiliou na identificação dos 36 pacientes soropositivos imunizados (21,82%) para a Hepatite B. Os não imunizados (78,18%) estão sendo convocados pelo programa a serem vacinados para a hepatite B.

A vacina DNA-recombinante encontra-se acessível a todos os pacientes infectados pelo vírus HIV, bastando apresentar nas Unidades Sanitárias do município de Lages, o encaminhamento solicitado pelo médico infectologista e/ou enfermeira do programa DST/HIV AIDS. O objetivo da imunização anti-hepatite B na população de pacientes infectados com o vírus HIV é de diminuir a ocorrência de casos da doença, protegendo imunologicamente estes pacientes, caso fossem expostos ao HBV.

No grupo estudado, o UDI demonstrou alta prevalência de HBV e HCV quando comparado aqueles encontrados para os homossexuais e heterossexuais como pode ser observado nas tabelas 3 e 6. As diferenças são provavelmente explicadas pela alta transmissibilidade dos vírus das hepatites B e C pelo contato direto com sangue e o compartilhamento de agulhas quando são usadas drogas ilícitas. Estes resultados sugerem que o uso de drogas ilícitas está fortemente associado com a infecção pelo vírus HIV, hepatite B e hepatite C. É interessante observar o alto índice de infecção pela hepatite B e principalmente pela hepatite C entre pacientes soropositivos que usam drogas endovenosas. A infecção pelo HCV está também associada com relações sexuais, principalmente homossexual.

Os índices de prevalência observados para hepatite C em homossexuais e heterossexuais em pacientes infectados pelo HIV (0 e 8,8% para homens; 5,8% para mulheres respectivamente), foram mais baixos do que para aqueles encontrados para hepatite B (16,67% e 20,59% para homens; 6,85% para mulheres).

No presente estudo, a prevalência de HCV em pacientes portadores de HIV foi de 10,3%, menor que a descrita por TOVO *et al.*, (2007); TREITINGER *et al.* (2000); KIM *et al.* (2008); MARCHESINI *et al.* 2007. Porém, semelhante no estudo de TELATELA *et al.* (2007) em que a prevalência foi de 13,8%. Dentre aqueles pacientes anti-HCV positivo, a principal categoria de exposição foi o uso de drogas injetáveis, que no sexo masculino apresentou uma alta prevalência de 57,14% e no sexo feminino 40,0%. Outro fator de risco para a infecção do vírus HCV foi a história de transfusão sanguínea com 100,0% no sexo masculino e 25,0% no sexo feminino. O gênero masculino foi o mais prevalente nesta infecção com 14,92%. O estudo de TOVO *et al.*,(2006), para os pacientes anti-HCV positivos, é comparável ao presente estudo, onde a principal categoria foi o UDI (75,3%). Também no estudo norte americano, a co-infecção HIV/HCV estava associada com o gênero masculino, IDU e transfusão, ratificando os dados do presente estudo (KIM *et al.*,2008). O fato de o vírus da hepatite C e do HIV serem transmissíveis por via sanguínea aumenta a chance dos UDI apresentarem essa co-infecção (MARCHESINI, 2007).

O estudo de 76 amostras de presidiárias permitiu estimar a prevalência de anticorpos anti-HCV, anti-HIV e de co-infecção HCV/HIV, numa população presidiária feminina do estado do Rio Grande do Sul. Entre as amostras estudadas, 14,47% foram positivas para anti-HCV, 9,21% para anti-HIV e 2,63% para co-infecção HCV/HIV (GABE & LARA, 2008), sendo mais baixo que os achados do presente estudo.

É possível que os índices aqui observados estejam abaixo da real prevalência de co-infecção HIV/HCV, já que existem flutuações no status sorológico e mesmo sororeversão (negativação do anti-HCV), sendo 2,5 vezes mais frequentemente entre os co-infectados por HIV/HCV, quando comparados com os mono-infectados pelo HCV (TOVO *et al.*, 2006). O presente estudo também não realizou teste confirmatório para nenhum dos marcadores, apenas os pacientes infectados pelo HIV foram confirmados.

O grupo etário de 31 a 49 anos, foi o mais atingido (13,46%), provavelmente, em decorrência do uso de drogas ilícitas endovenosas ou convivência com usuários de drogas. Esses achados vêm corroborar com estudo realizado em Santa Catarina

e em Florianópolis com pacientes saudáveis onde houve maior predomínio de hepatite C na faixa etária de 35 a 44 anos (GONÇALVES *et al.*, 2008). Nos dados da literatura internacional, as maiores infecções pelo HCV são encontradas em indivíduos entre 30-49 anos de idade, indicando que o risco de transmissão afeta primariamente adultos jovens (THOMSON & FINCH, 2005).

A tripla co-infecção HIV/HBV/HCV não foi observada no presente estudo, sendo que apenas um paciente HIV positivo apresentava hepatite B crônica. Contudo, a presença de infecção passada (anti-HBc) e imunidade (anti-HBs) foi observada em 9 pacientes (5,45%), em 2 (1,21%) pacientes apresentavam sorologia positiva para três marcadores, ou seja a infecção para o HCV, infecção passada para o HBV e imunidade e em três pacientes (1,82%) possuíam a prevalência para a infecção da hepatite C e infecção passada para o HBV. Contudo, a co-infecção HBV e HCV em um estudo realizado em pacientes infectados pelo vírus HIV no município de Florianópolis foi de 40,0% (TREITINGER *et al.*, 2000) e em outro estudo de prevalência ambulatorial no Brasil, a co-infecção por vírus B e C foi observada em 7 dentre os 296 pacientes (2,4%) (TOVO *et al.*, 2006). Um estudo Americano realizado com 5639 pacientes infectados pelo HIV, a prevalência da co-infecção tripla HIV/HCV/HBV foi de 1,58% (KIM *et al.*, 2008).

A diferença entre estes estudos pode ser devido à natureza das populações estudadas e os métodos utilizados na detecção dos marcadores. Neste estudo, foram utilizados testes por técnica ELISA de terceira geração, os quais são mais sensíveis e específicos.

As infecções causadas por outras viroses, incluindo HBV e HCV, são frequentemente observadas entre pacientes infectados pelo vírus HIV como resultado dos meios de transmissão semelhantes. Co-infecções HBV e HCV estão associadas com a baixa imunidade destes pacientes. A prevalência da infecção pelo HBV e HCV pode variar quando as populações de diferentes áreas geográficas e categorias de risco são estudadas (TREITINGER *et al.*, 2000).

Como as hepatites virais, em especial a B e a C, são infecções cuja transmissão é semelhante à transmissão do HIV, a inserção da sua testagem nos

CTA é uma medida importante, pois representa estratégia fundamental para sua prevenção. Assim, esses locais podem ser considerados adequados, pois já são procurados por pessoas que desejam submeter-se ao teste anti-HIV, além de disporem de profissionais capacitados para abordagem de questões íntimas envolvidas na transmissão dessas doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Pelo fato dos pacientes monoinfectados pelo vírus HIV terem vida sexual ativa, muitos com parceria fixa e usuários de cocaína injetável, acentua a importância das ações preventivas e da maior divulgação dos mecanismos de prevenção das doenças de transmissão sexual e parenteral, como o HBV e HCV. A oferta de vacina contra hepatite B, em especial para as mulheres, torna-se crucial para preservar a saúde desta população. Todos os entrevistados eram pacientes do programa DST/HIV AIDS da cidade de Lages-SC, e a vacina contra hepatite B está disponível desde 2001. Esses fatores mostram o baixo nível de informação e de conhecimento sobre as hepatites, até mesmo pelas colaboradoras que trabalham no programa. O baixo número de indivíduos imunizados contra hepatite B mostra que ainda há muito que fazer para garantir acesso da população serrana a todos os serviços disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A melhoria dos procedimentos para os pacientes infectados com HIV pode ser obtida a médio e longo prazo tais como: vacinação contra Hepatite B, projetos além do limite de grupos de alto risco, programas de sexo seguro, programas de redução de danos p/ usuários de drogas injetáveis, bem como a educação em saúde sobre doenças sanguíneo-infecciosas em geral.

## VII. CONCLUSÕES

O perfil dos pacientes soropositivos para o vírus HIV, revelou predomínio do sexo feminino (59,4%), raça branca (76,4%), solteiros (42,4%), com prevalência na faixa etária entre 31 e 49 anos (63,03%) e com grau de escolaridade mais baixo, com 63,6% apresentando nível fundamental (completo e incompleto).

A prevalência para os marcadores das Hepatites B e C verificada foi HBsAg 0,61%; anti-HBc, 11,52% e anti-HBs, 21,82%, para anti-HCV, 10,30% e nenhuma co-infecção HIV/HBV/HCV foi observada no presente estudo.

Pelo presente estudo conclui-se que em nosso meio, a co-infecção HCV-HIV é elevada e a HBV/HIV merece atenção especial. Esses dados são de fundamental importância, já que indicam obrigatoriedade de se solicitarem marcadores de vírus das hepatites nos pacientes com HIV. Só assim procedendo, se terá condições de avaliar adequadamente esta população de pacientes, oferecendo tratamento para aqueles que preencherem os critérios atuais e propiciando, assim, melhor qualidade de vida aos mesmos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AABB - American Association of Blood Banks. **Technical Manual**. 14th ed. Bethesda (MD), 2003.

AKHTAR, S.; YONUS, M.; ADIL, S.; JAFRI, H.; HASSAN, F. Hepatitis C virus infection in asymptomatic male volunteer blood donors in Karachi, Pakistan. **Journal of viral hepatitis** 2004; 11: 527-35.

ALMEIDA NETO, Cesar de; STRAUSS, Edna; SABINO, Esther Cerdeira et al. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from São Paulo. **Rev. Inst. Med. trop.** S. Paulo, ago. 2001, vol.43, no.4, p.203-208. ISSN 0036-4665. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>> Acesso em 01 de julho de 2008.

ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; MC QUILLAN, M.G.; GAO, F.; MOYER, L.A., et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 556-62.

AMURES. ASSOCIAÇÃO DOS MUNICÍPIOS DA REGIÃO SERRANA. Disponível em: <<http://www.amures.org.br>>. Acesso em: 15 nov. 2007.

ANVISA, Manual Técnico para a Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue (Versão preliminar). Brasília, Ministério da Saúde p.38-46 2004.

<sup>11</sup>BLUMBERG BS, ALTER HJ, VISNICH S. A "new" antigen in leukemia sera. **JAMA** 1965; v.191(15):541-546.

BLUMBERG BS, Gerstley BJS et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. **Ann Intern Med** 66:924-31, 1967.

BRASIL, Ministério da Saúde. Projeto de Pesquisa. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**. Brasília: MS, 2001.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. **Avaliação da Mortalidade por Hepatite C no Brasil, 2002-2004: Método de Captura-recaptura**. Brasília, 2008a.

De acordo com a norma NBR 6023/02 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o: **CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI)**.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais : o Brasil está atento** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005a. 40 p. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **Boletim Epidemiológico – AIDS e DST**, Ano I, n.1, Semanas Epidemiológicas, 01/2004 a 06/2004. Brasília, 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Dados e Pesquisas em DST e AIDS, Brasília, 2005b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 19 abr. 2007.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília: ANVISA, 2003. 105 p.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 488 **Diário Oficial da União**: 17 junho de 1998. Brasília, Seção I, nº 114-E, 18 jun. 1998.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Portaria nº 112 de 29 de janeiro de 2004. Determina a implantação em etapas, no âmbito da Hemorrede Nacional, da realização dos testes de amplificação e de detecção de ácidos nucleicos (NAT), para HIV e HCV, na amostras de sangue de doadores. **Diário Oficial da União**. 30 de janeiro de 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias.htm>>. Acesso em: 02 abr. 2008.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, 2008b, ano V n.01. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 19 nov. 2008.

\_\_\_\_\_. CÓDIGO CIVIL. Obra Coletiva de autoria da Editora Saraiva com a col. De Antônio Luiz de Toledo Pinto, Márcia Cristina Vaz dos Santos Windt e Livia Céspedes. 18 ed. São Paulo: Saraiva, 2003 – Legislação Brasileira.

BROOK, M.G. Sexually acquired hepatitis. **Sex transm infect** 2002; 78: 235 –40.

BRUIX J, LLOVET JM. Hepatitis B virus and hepatocelular carcinoma. **J Hepatology** 2003; (39): S59-S63.

BRUNO, R.; SACCHI, R.; PUOTI, M.; SOEIANO, V.; FILICE, G.; HCV chronic hepatitis in patients with HIV> clinical management issues. **Am. J. Gastroenterol.** 2006; 97:1598-606.

BUKH, J.; MILLER, R.; PURCELL, R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Seminars in Liver Diseases** 1995; 15: 41-63.

CARIDE, E.; BRINDEIRO, R.; HERTOOGS, K.; LARDER, B.; DEHERTOGH, P.; MACHADO, E. et al. Drug-resistant reverse transcriptase genotyping and

phenotyping B and non-B subtypes (F and A) of human immunodeficiency virus type 1 found in Brazilian patients failing HAART. **Virology** 2001; 275: 107-115.

CARMO, Ricardo Andrade. **Hepatites virais**. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, p. 57, 1996. (Caderno Hemominas, VIII).

CDC. National Center for Infectious Diseases. **Viral Hepatitis**. 2002. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases>> Acesso em: 24 jul 2007.

\_\_\_\_\_. National Center for Infectious Diseases. **Hepatitis B virus**. 2003. Disponível em: <[www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/education.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/education.htm)> Acesso em: 20 jun. 2007.

CHAVES JA, CAMPANA SG, HASS P. Panorama da hepatite B no Brasil e no estado de Santa Catarina. **Rev Pan Saúde Publ** 2003 14(2):91-96.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R. BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science** 1991, 244:359-62.

CHOO, Q.L.; PRINHO, J.R.R. Virologia molecular. Variabilidade viral. In: FOCACCIA R. **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 195-204.

CONTE, V.P. Hepatite Crônica por vírus C. Parte 1. Considerações gerais. **Arquivos de Gastroenterologia** 2000; 37:187-93.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 211-224, 2000.

CROWE, S.; MILLS, J. Infecções Virais do Sistema Imunológico in: STITES, D.P; TERR, A.I; PARSLOW, T.G.(Org) **Imunologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 689 p.

DANE DS, CAMERON CH, BRIGSS M. Virus-like particules in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. **Lancet** 1970;1: 695-698.

DANTA, M., DORE, G.J.; HENNESSY, L.; LI, Y.; VICKERS, C.R.; HARLEY, H. et al. Factors associated with severity of hepatic fibrosis in people with chronic hepatitis C infection. **MJA** 2002; 177: 240-5.

DEVITA, V. T. Jr.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 45-66, 1997.

DODD, R.Y. Hepatitis. In: Petz LD editor. **Clinical practice of transfusion medicine**. New York: Churchill Livingstone Inc., 1996. p. 847 – 873.

D'ORSI, E. Informativo Epidemiológico "Barriga Verde". Sistema Único de Saúde. Secretaria de Estado da Saúde. Diretoria de Vigilância epidemiológica, Ano II, n.2, 2004.

ESTEBAN, J.I.; GÖMES, J.; MARTELL, M.; CABOT, B.; QUER, J.; CAMPS, J., *et al.* Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. **New England Journal of Medicine** 1996; 334: 555-61.

FATTOVICH G. Natural history of hepatitis B. *Hepatology* 2003;39:S50-S58.

FAUCI, A.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K. J.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L. **Harrison: Medicina Interna**. 14 ed., v.2, Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p.1904-69, 1998.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. bras. epidemiol.** vol.7 no.4 São Paulo Dec. 2004.

FLAMM, S.L. Chronic hepatitis C virus infection. **JAMA** 2003; 289: 2413-17.

FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER, EH. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**. São Paulo, Artmed, 2003. pp160-161.

FOCACCIA, R.; BARALDO, D.C.O.M.; SOUZA, F.V. Epidemiologia. In: Focaccia R. **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: Atheneu, 2004. p.221-9.

FUKUDA, Y.; NAKANO, I. Imunopatogênese. In: FOCACCIA R. **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. p.205-8.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS)**.2007.Disponível em: [http://www.funasa.gov.br/guia\\_epi/htm/doencas/sind\\_imu](http://www.funasa.gov.br/guia_epi/htm/doencas/sind_imu)  
Acesso em: 10 nov. 2007.

FUNASA. Situação do Controle e da Prevenção das Doenças Transmissíveis no Brasil. Ministério da Saúde Brasília set.2002. pp.33-5.

GABBUTI, A.; ROMANO, L.; BLANC, P.; MEACCI, F.; AMENDOLA, A.; MELE, A.; MAZZOTTA, F.; ZANETTI, A.R. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. **Vaccine** 25 (2007) 3129–3132. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 15 Mar 2009.

GABE, C. LARA, G.M. Prevalence of anti-HCV, anti-HIV and co-infection HCV/HIV in a female prison of the State of Rio Grande do Sul. **RBAC**, vol. 40(2): 87-89, 2008.

GANEN D, PRINCE AM. Mechanisms of Disease: Hepatitis B Virus Infection – Natural History and Clinical Consequences (Review Article). **N Engl J Med** 2004;. 350(11):1118-1129.

GEIER MR, GEIER DA, ZAHALSKY AC. A review of hepatitis B vaccination. **Expert Opin Drug Saf** 2003;2(2): 113-122.

GLOBAL SUMMARY OF THE AIDS EPIDEMIC, December 2007.

GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 21 ed., v.II, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 2107-17, 2001.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. **Kuby Immunology**. 4 th ed. New York: W. H. Freeman, p.478-494, 2000.

GONÇALES JR FL. Hepatite B. Imunodiagnóstico. In: FOCACCIA Ricardo. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo Atheneu 2003. p.167-187.

GONÇALVES, S.; DAMINELLI, E.N.; SPADA, C.; HAAS, P. Panorama da Hepatite C no Estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. 2008. **RBAC**, vol.40(1):57-60

GUIMARÃES, M.L.; BASTOS, F.I.; TELLES, P.R.; GALVÃO-CASTRO, B.; DIAZ, R.S.; BONGERTZ, V., *et al.* Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. **J. Clin. Virol.** 2001; 21:143-151.

GROB PJ. Hepatitis B pathogenesis and treatment. **Vaccine** 1998;16: S11-S16.

HEIJTINK RA et al. Anti-HBs characteristics after hepatitis B immunization with plasmaderived and recombinant DNA-derived vaccines. **Vaccine** 2000; 18:1531-1538.

HERMANN, E.; NEUMANN, A.U.; SCHMIDT, J.M.; ZEUZEM, S. Hepatitis C virus kinetics. **Antivir Ther** 2000; 5:85-90.

HILLEMANN MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. **Vaccine** 2000;18: 1436-1447.

HOFFMANN, C.; KAMPS, B.S. **HIV Medicine 2005**. Flying Publisher, 2005.

HOOFNAGLE, J.H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology** 2002; 36: 21-9.

HWANG LY; BEASLEY RP; STEVENS CE; SZMUNESS W. Immunogenicity of HBV vaccine in health Chinese children. **Vaccine** 1983;1: 10-12.

[www.infoescola.com/biologia/retrovirus](http://www.infoescola.com/biologia/retrovirus). Acesso em: 25 mar. 2008.

JUSZCZYK J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. **Vaccine** 2000;18 :S23-S25.

KAO JH, CHEN DS. Global control of hepatitis B virus infection. **The Lancet Inf Dis** 2002;(2):395-403.

KIFFER CRV, VIANA GB, CHEINQUER H. Hepatite B Epidemiologia . In: FOCACCIA Roberto. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo. Atheneu 2003. p.127-140.

KIM, J.H.; PSEVDOS JR., G.; SUH, J.; SHARP, V.L. Co-infection of hepatitis B and hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients in New York city, United States. **World J. Gastroenterol.** 2008 November 21;14(43):6689-93.

KUPSKI, C. **Perfil sorológico e molecular de indivíduos anti-HBc reagente e HBsAg negativo provenientes de um banco de sangue em uma Área de baixa endemicidade para HBV.** Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Programa de pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração: clínica médica em nível de doutorado. Porto Alegre, 2005.

LACAZ, C. S.; MARTINZ, J. E. C.; MARTINS, E. L. **AIDS/SIDA.** 2 ed. São Paulo: Sarvier, 201\*202, 1990.

LAUER, G.M.; WALTER, B.D. Hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine** 2001; 345: 41-52.

LAVANCHY D. Hepatitis B virus epidemiology disease burden treatment and current and emerging prevention and control measures. **J Viral Hepat** 2004;11(2):97-107.

MAIER, I.; WU, G.Y. Hepatitis C and HIV co-infection: a review. **World Journal of Gastroenterology** 2002; 8: 577-9.

MARCHESINI, A.M.; PRÁ-BALDI, Z.P.; MESQUITA, F.; BUENO, R.; BUCHALLA, C.M. Hepatites B e C em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Pública** 2007;41:57-63.

MEDEIROS, M.T.G.; LIMA, J.M.C.; LIMA, J.W.O.; CAMPOS, H.H.; MEDEIROS, M.M.C.; COELHO FILHO, J.M. Prevalência e fatores associados à hepatite c em pacientes de hemodiálise. **Revista de Saúde Pública** 2004; 38: 187-93.

MORGADO, M.G.; SABINO, E.; SPHAER E., BONGERTZ, V.; BRIGIDO, L.; GUIMARÃES, M.D.C. *et al.* Polymorphism in the V3 region on the envelope protein of HIV-1 in Brazil: divergence from prevalent North American/European subtype B strains and identification of newly described F subtype. **AIDS Res. Hum. Retroviruses** 1994; 10: 569-576.

MORGADO, M.G. GUIMARÃES, M.L.; GRIPP, C.B.; COSTA, C.I.; NEVES, J.R.I.; VELOSO, V.G, *et al.* High prevalence of HIV-1 subtype B and identification of an HIV-1 subtype D infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **J. AIDS and Hum Retrovirology** 1998; 18: 488-494.

NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002. **Hepatology**, Vol. 36, No. 5, Suppl. 1, 2002

ORTHO® HCV 3.0 ELISA Test System with Enhanced SAVe. Ortho-Clinical Diagnostica N.V. Bélgica. 2001. Bula do Kit.

PARANA, R.; VITVITSKI, L.; BERBY, F.; PORTUGAL, M.; COTRIM, H.P.; CAVALCANTE, A. Infecção pelo vírus da hepatite C no nordeste do Brasil: alta prevalência inesperada do genótipo 3a e ausência de genótipos africanos. **Arquivos de Gastroenterologia** 2000; 37: 213-6.

PAWLITSKY, J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. **Hepatology** 2002; 36: 65-73.

PAWLITSKY, J.M. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. **J Hepatology** 2003;(39): S31-S35.

PETZ, Lawrence; et al. Clinical practice of transfusion medicine. **Churchill Livingstone**, EUA, 3. ed., 1996.

POLES, M.A, DIETERICH, D.T. HIV and hepatitis virus infection. **Curr Infect Dis Rep.** 2000;2:177-84.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 4.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.

RESCHKE, C. **Revolução Sexual chega à terceira idade**. J. Correio Lageano. Lages, 07 março, 2009.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 6 ed. São Paulo: Manole, p. 317-320, 2003.

ROSINI N, MOUSSE D, SPADA C, TREITINGER A. Seroprevalence of HBsAg anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil 1999-2001. **Braz J Inf Dis** 2003;7(4): 262-267.

ROSS, S.R.; VIAZOV, S.; THORMÄHLEN, M.; BARTZ, L.; TAMM, J.; RAUTENBER, P. *et al.* Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients. **Archives of Internal Medicine** 2002; 162: 805-0.

SA FILHO, D. J.; SANABANI, S.; DIAZ, R. S.; MUNERATO, P.; BRUNSTEIN, A.; FUSUMA, E.; SABINO, E. C.; JANINI, L. M. Analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 genome reveals a variable spectrum of subtypes B and F recombinants in São Paulo, Brazil. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v.21, n.2, p. 145-51, 2005.

SAGLIOCCA L, STROFOLINI T, AMOROSO P, MANZILLO G, FERRIGNO L, CONVERTI F, PALUMBO F, IZZO E, MELE A. Risk factors for acute hepatitis B: a case-control study. **J Viral Hepat.**1997;(4):63-66.

SANDE, M. A.; VOLBERDING, P. A. **The Medical Management of AIDS**. 6 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 3-34, 1999.

SENTURK H, TABAK F, AKDOGAN M, ERDEN L, MERT A, OZARAS R, SANDER E, OZBAY BADUR S. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. **J Gastr Hepatology** 2002;(17): 72-76.

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, n.2, p.67-72, 1994.

SILVA, M.A. A mortalidade por AIDS em Santa Catarina: um estudo exploratório de sua evolução temporal, antes e após a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência. In: Diretoria de vigilância epidemiológica. **Informativo epidemiológico Barriga Verde**. Ano VI - nº 01/2008. Disponível em <<http://www.dive.sc.gov.br>> Acesso em: 10 out. 2008.

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Secretaria de Estado da Saúde – Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Informativo Epidemiológico “Barriga Verde”. **Estudo do Comportamento Sexual e Percepções da População de Santa Catarina em Relação ao HIV AIDS**” Ano IV - nº 01/ 2006.

SHOUVAL D. Hepatitis B vaccines. **J Hepatology** 2003;39:S70-S76.

SOLDAN, K; BARBARA, J.A.J; DAW, B.C. Transfusion – transmitted hepatitis B virus infection in the UK: a small and moving target. **Vox sanguinis** (2002) 83:305-308. Blackwell Science 200 C.

SORIANO, V.; MIRÓ, J.M.; GARCIA-SAMANIEGO, J.; TORRE-CISNEROS, J.; NUNEZ, M.; DEL ROMERO, J.; MARTIN-CARBONERO, L.; CASTILLA, J.; IRIBARREN, J.A.; QUEREDA, C.; SANTIN, M.; GONZALEZ, J.; ARRIBAS, J.R.; SANTOS, I.; HERNANDEZ-QUERO, J.; ORTEGA, E.; ASENSI, V., et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: update Spanish recommendations. **J. Viral Hepat.** 2004; 11:2-17.

SOUZA, M. A. **Avaliação da segurança transfusional por meio do estudo soroepidemiológico das Hepatites Virais B, C, de HIV-I/II e de citomegalovírus em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Lages.** Florianópolis, 2004a.116 p.

SOUZA, M.G.; PASSOS, A.D.C.; MACHADO, A.A.; FIGUEIREDO, J.F.C.; ESMERALDINO, F.E. Co-infecção HIV e vírus da Hepatite B: prevalência e fatores de risco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 37(5):391-395, set-out, 2004b.

SPADA, C.; TREITINGER, A.; HOSHIKAWA-FUJIMURA, A. Y. HIV Influence on hematopoiesis at the initial stage of infection. **Eur. J. Haematol.**, v.58, p. 1-6, 1998.

STEPHENNE J. Development and production aspects of a recombinant yeast derived hepatitis B vaccine. **Vaccine** 1990;(8):S69-S73.

STRAUSS, E. História natural. Fatores de progressão. Avaliação prognostica da HCV crônica. In: FOCACCIA R. **Tratado de hepatites virais.** São Paulo: Atheneu, 2003. p. 231-245.

TELATELA, S.P.; MATEE, M.I.; MUNUBHI, E.K. Seroprevalence of hepatitis B and C viral co-infections among children infected with human immunodeficiency virus attending the pediatric HIV care and treatment center at Muhimbili National Hospital in Dar-es-Sallam, Tanzania. **BMC Public Health** 2007, 7:338.

THOMAS, D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. **Hepatology** 2002; 36: 201-9.

THOMSON, B.J.; FINCH, R.G. Hepatitis C virus infection. **Clin Microbiol. Infect.** 2005; 11:86-94.

TOVO, C.V.; SANTOS, D.E.; MATTOS, A.Z.; ALMEIDA, P.R.L.; MATTOS, A.A.; SANTOS, B.R. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **Arq. Gastroenterol.** v.43 n.2 São Paulo abr./jun. 2006.

TREITINGER, A; SPADA, C. Hepatitis B and Hepatitis C – Prevalence among blood donors and HIV – 1 infected patients in Florianópolis – Brazil. **The Brazilian Journal of infectious diseases.** 4(4): p. 192-196, 2000.

VANDELLI, C.; RENZO, F.; ROMANO, L.; TISMINETZKY, S.; DE PALMA, M.; STROFFOLINI, T. *et al.* Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10 year prospective follow-up study. **American Journal of Gastroenterology** 2004; 99:855-9.

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

VESPA GNR MARTINS NC. Hepatite B. In: FARAHT C CARVALHO ES; WECKZ L; CARVALHO LHFR SUCCI LCM. Imunizações – Fundamentos e Prática. São Paulo Atheneu, 2000. p.428.

WENDEL, S. Prevalência em Bancos de Sangue - Epidemiologia da Hepatite pós-Transfusional . In: FOCACCIA, Roberto. (Org). **Tratado de hepatites virais.** São Paulo: Atheneu, 2003.

WILLIAMS, J.L.; CAGLE, H.H.; CHRISTENSEN, C.J.; FOX-LEYVA, L.K.; MCMAHON, B. Results of a hepatitis C general transfusion lookback program for patients who received blood products before July 1992. **Transfusion** 2005; 45:1020-26.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Avances na lucha contra la hepatitis B. **Rev. Pan. Saúde Pública** 1997;1(4): 333-334.

\_\_\_\_\_. Hepatitis B vaccine: making global progress. Genebra, EPI 31-1996.

\_\_\_\_\_. Hepatitis B. August 2008. Disponível em: <[www.who.int/mediacentre/factsheets.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets.html)> Acesso em: 18 Nov .2008.

\_\_\_\_\_. Hepatitis C. Fast sheet 164. October 2000. Disponível em <<http://www.who.int/inf-fs/en/fact2004.htm>>. Acesso em: 19 set.2008.

WYNGAARDEN, J. B.; SMITH, L. H. **Cecil Tratado de Medicina Interna.** 18 ed. v.2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1573-80, 1990.

YEN, T.; KEEFFE, E.; AIJAZ, A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. **Journal of Clinical Gastroenterology** 2003; 36: 147-53.

**ANEXOS**



## ANEXO 2

### EXAMES SOROLÓGICOS

#### TESTE DE ENZIMAIMUNOENSAIO PARA HBSAG – DIASORIN

##### Descrição do procedimento

1- Distribuir os reagentes nos poços respectivos de acordo com o esquema abaixo, deixando um poço vazio para o branco:

REAGENTES	Nº DE REPLICATAS	VOLUME
CONTROLO NEGATIVO	3	100 µL
CONTROLO POSITIVO	2	100 µL
AMOSTRAS	1	100 µL

- 2 - Incubar por 1 hora a 37°C
- 3 - Aspirar o líquido e lavar 5 vezes com tampão de lavagem.
- 4 - Distribuir 100 µl de conjugado enzimático em todos os poços, exceto no branco
- 5 - Incubar por 1 hora a 37°C.
- 6 - Aspirar o líquido e lavar 5 vezes com tampão de lavagem.
- 7 - Distribuir 100 µl de cromógeno/substrato em todos os poços.
- 8 - Incubar durante 30 min à temperatura ambiente, ao abrigo da luz.
- 9 - Distribuir 100 µl de solução de paragem em todos os poços.
- 10 - Ler as absorvâncias no fotômetro a 450/630 nm.

##### Resultado do procedimento:

Amostras não reagentes: DO menor ou igual ao cut-off

Amostras reagentes: DO acima ou igual ao cut-off

##### Critério de Validade do CN e CP

O valor de absorvância do poço do branco deve estar entre 0,000 e 0,150.

$0,000 \leq \text{branco} \leq 0,150$ .

A absorvância média do controlo negativo deve ser maior que  $-0,010$  e menor que  $-0,010 < \text{CN} < 0,050$ .

Os valores de absorvância de cada controlo negativo devem ser maiores que  $-0,010$  e menores que 0,055.

$-0,010 < \text{CN} < 0,055$ .

A diferença entre a absorvância média do controlo positivo e a absorvância média do controlo negativo deve ser maior ou igual a 0,500.

$\text{CP} - \text{CN} \geq 0,500$ .

Valor de *cut-off* =  $\text{CN} + 0,030$ .

#### TESTE DE ENZIMAIMUNOENSAIO PARA ANTI-HBC – BIOMÉRIEUX

##### Descrição do procedimento

- 1- Os reagentes e amostras devem estar a temperatura ambiente (20 - 24°C) antes do início do teste, assim com a temperatura do laboratório.
- 2- Retirar o número de tiras necessárias para a realização dos testes.
- 3- Pipetar 100 ul de amostra e de controles.

- 4- Pipetar 3 controles negativos e 3 positivos. Em seguida pipetar as amostras.
- 5- Pipetar 50 ul do anticorpo conjugado em todas as cavidades.
- 6- Cobrir com fita adesiva e incubar a 37°C por 90 minutos.
- 7- Ao final da incubação, preparar a solução de TMB.
- 8- Retirar da incubadora e lavar na lavadora 5 vezes com tampão fosfato.
- 9- Pipetar 100ul de substrato em todas as cavidades.
- 10- Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente e no escuro.
- 11- Interromper a reação com 100ul de ácido sulfúrico 1Mol/l.
- 12 - Ler a 450 nm.

#### Resultados do procedimento:

- Um teste é positivo se amostra > valor do cut-off.
- Um teste é negativo se amostra < valor do cut-off.

#### Cálculos

ABS= Absorvância da amostra.

Eliminar os CN C/  $ABS \leq 0,750$

Eliminar os CN C/  $ABS \geq 0,300$

Calcular CNx e CPx.

Eliminar os CN individuais com  $ABS < 0,7C Nx$  ou  $CN > 1,3 CNx$ .

Recalcular CNx e repetir a etapa anterior, caso seja necessário.

A rotina é válida se menos que a metade do No de controles tenha sido eliminado e  $CNx - CPx \geq 0,500$  CUTTOFF=  $0,25(CNx+3Px)$ .

### Teste para detecção de Anti-HBS NEW – Bioelisa anti-HBs – BIOKIT®

#### Descrição do procedimento:

- 1- Os reagentes e amostras devem estar à temperatura ambiente (20-24°C) antes do início do teste;
- 2- Colocar no suporte de tiras o número necessário de tiras microelisa;
- 3- Reservar 6 pocinhos para o branco e controles;
- 4- Acrescentar 100 ul de amostra em cada cavidade da microplaca após os controles;
- 5- Cobrir as tiras com fita adesiva. Incubar a  $37 \pm 2^\circ C$  durante  $60 \pm 5$  minutos;
- 6- Lavar cada cavidade quatro vezes com solução tampão de lavagem diluída;
- 7- Pipetar 100 ul da solução de conjugado em cada cavidade, com exceção do branco.
- 8- Cobrir as tiras com fita adesiva. Incubar a  $37 \pm 2^\circ C$  durante  $30 \pm 5$  minutos;
- 9- Lavar cada cavidade quatro vezes com solução tampão de lavagem diluída;
- 10- Deixar o frasco contendo solução TMB (tetrametilbenzidina) atingir 20 - 25°C antes do uso. A solução TMB deve estar completamente dissolvida . Para cada 6 tiras, preparam-se 5,6 ml de solução de substrato como segue: Adicionar 0,5 ml de peróxido/tampão substrato em 5 ml de água destilada e misturara. Adicionar 100 ul de solução TMB e misturar. A solução de substrato deve estar praticamente incolor quando utilizada.
- 11- Adicionar 100 ul de substrato preparado em cada cavidade. Não cobrir com fita
- 12- Incubar à temperatura ambiente (20 - 24°C), no escuro, durante  $30 \pm 2$  minutos;
- 13- Interromper a reação c/ 100 ul de ácido sulfúrico 1 ou 2 mol/l em cada cavidade.
- 14- Ler as densidades óticas em leitora apropriada com o programa instalado em 450 nanômetros (nm). A leitura deverá ser feita dentro dos 15 minutos após a adição do ácido sulfúrico.

#### Resultados do procedimento:

Uma amostra é **positiva** se absorbância da amostra em teste for > valor de cutoff

Uma amostra é **negativa** se absorbância da amostra em teste for < valor de cutoff.

#### Verificação da validade da execução do teste:

A ABS do branco  $\leq 0,100$ .

CN  $< 0,100$ ; = ou  $> CNx - 0,020$  e = ou  $< CNx + 0,020$ .

CP deve estar entre 0,800 e 2,100

**Cálculo do valor de cut-off:**

O valor de cut-off é  $CNX + 0,040$

## **TESTE IMUNOENZIMÁTICO PARA A DETECÇÃO DE ANTICORPOS FRENTE AO VÍRUS DA HEPATITE C – ANTI-HCV – HEPANOSTIKA®**

**Descrição do procedimento**

- 1- Verificar a temperatura ambiente: os reagentes e amostras devem estar à temperatura ambiente (20 a 24°C) antes do início do teste, assim como a temperatura do laboratório;
- 2- Retirar o número de tiras necessárias para a realização dos testes;
- 3- Dispensar 100ul de diluente de amostra em cada cavidade;
- 4- Dispensar 10 ul de amostra e de controles (1 CN, 3 CP);
- 5- Incubar durante 60 minutos à 37°C;
- 6- Lavar 6 vezes;
- 7- Dispensar 100 ul (microlitros) de conjugado em cada cavidade;
- 8- Incubar durante 30 minutos à 37°C;
- 9- Lavar 6 vezes
- 10- Dispensar 100 ul de substrato em cada cavidade;
- 11- Incubar durante 30 minutos em temperatura ambiente;
- 12- Adicionar a solução stop: 100 ul;
- 11- Efetuar leitura em 450/620nm (nanômetros);

**Resultados do procedimento:**

Amostras não reagentes: DO menor que o cut-off

Amostras reagentes: DO acima que o cut-off

**Cálculos**

**Validação e cut-off:**

Os valores de CP individuais devem ser  $\geq 0,500$ .

Os valores de CN individuais devem ser  $\leq 0,200$ .

$CPX - CN \geq 0,400$ .

Valor de cut-off =  $0,27 \times CPx$

## **TÉCNICA DE ENZIMAIMUNOENSAIO PARA HIV-1/HIV-2 – ORGANON**

**Descrição do procedimento**

- 1- Os reagentes e amostras devem estar à temperatura ambiente (18-25°C) antes do início do teste;
- 2- Retirar o número de tiras necessárias a realização do teste. Observar se as esferas do conjugado encontram-se no fundo das cavidades;
- 3- Pipetar 100µl de amostra e de controles. Incluir 3 controles negativos e 1 controle positivo;
- 4- Cobrir com fita adesiva e incubar a 37°C por 60 minutos;
- 5- Ao final da incubação, preparar o substrato TMB (Tetrametilbenzidina);
- 6- Lavar 4 vezes com tampão fosfato diluído (soak timer 60")
- 7- Pipetar 100µl de substrato TMB em cada cavidade
- 8- Incubar durante 30 minutos à temperatura ambiente (18 a 25°C)

9- Parar a reação com 100 µl de ácido sulfúrico, 1m em cada cavidade

10- Ler a 450nm (comprimento simples) ou 450 e 620nm como referência (comprimento duplo);

**Resultado do procedimento:**

Amostras não reagentes: DO menor ou igual ao cut-off

Amostras reagentes: DO acima ou igual ao cut-off

**Cálculos**

Critério de Validade do CN e CP

O CN deve ser  $< 0,200$ . Eliminar se  $CN > 0,200$

**Validação do Teste:** Mais da metade dos CN forem válidos

CP -  $CNx > 0,400$

Cálculo do Cutt- Off

$CNx + 0,050$ .

## ANEXO 3

**QUADRO 1 - Marcadores, testes, marca, fabricante, procedência, metodologia, geração, nº de lotes e equipamentos utilizados na triagem sorológica realizada no Laboratório Municipal de Lages – SC.**

<b>Marcador</b>	<b>kits/Marca /Fabricante - Procedência</b>	<b>Metodologia/ Geração</b>	<b>Lotes</b>	<b>Equipamentos utilizados</b>
HBsAg	HBsAg: Diasorin® - ETI-MAK-4. Procedência: Saluggia (Vercelli) - Italy.	ELISA III	03700560B VAL.: 09/12/2008	Lavadora auto wash II, leitora ELX 800
Anti-HBc	Hepanostika® - anti-HBc Uni- Form - Biomérieux Procedência: Boxtel, NL, Holanda.	ELISA III	B70CB VAL.: 31/03/2010	Lavadora auto wash II, leitora ELX 800
Anti-HBs	biokit® - bioelisa anti- HBs Procedência: Barcelona, Spain.	ELISA III	B1408 VAL.: 18/04/2009	Lavadora auto wash II, leitora ELX 800
Anti-HCV	Hepanostika® - HCV Ultra - Beijing United Biomedical Co. Ltd. Procedência:. - Beijing China.	ELISA III	BJ02546 VAL.: 30/10/2009	Lavadora auto wash II, leitora ELX 800
Anti-HIV 1/2	Antígeno HIV-1 e anticorpo HIV-1 e HIV-2: Vironostika® HIV Uni-formII Ag/Ab. Biomérieux Boxtel, NL, Holanda	ELISA III	A59BB VAL.: 31/12/2008  A59DE VAL.: 30/04/2009	Lavadora auto wash II, leitora ELX 800

## ANEXO 4

## TABELA DOS RESULTADOS

n° paciente exames	a-HCV	HBsAg	a-HBs	a-HBc
1	REAGENTE	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	REAGENTE	-	REAGENTE	REAGENTE
5	-	-	REAGENTE	REAGENTE
6	REAGENTE	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	REAGENTE
9	-	-	REAGENTE	-
10	-	-	-	-
11	-	-	REAGENTE	-
12	-	-	-	-
13	-	-	REAGENTE	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	-	-	-	-
17	-	-	-	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	-	-	-	-
21	-	-	-	REAGENTE
22	REAGENTE	-	-	-
23	-	-	-	-
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
26	-	-	-	-
27	-	-	-	-
28	-	-	-	-
29	-	-	-	-
30	-	-	-	-
31	-	-	REAGENTE	-
32	-	-	-	-
33	-	-	-	-
34	-	-	-	-
35	-	-	-	-
36	-	-	-	-
37	-	-	-	-
38	-	-	-	-
39	-	-	REAGENTE	REAGENTE
40	-	-	REAGENTE	-
41	-	-	-	-
42	-	-	-	-
43	-	-	-	-
44	-	-	-	-
45	-	-	REAGENTE	-
46	-	-	-	-

n° paciente exames	a-HCV	HBsAg	a-HBs	a-HBc
47	REAGENTE	-	-	-
48	-	-	REAGENTE	REAGENTE
49	-	-	-	-
50	REAGENTE	-	-	-
51	-	-	-	-
52	-	-	REAGENTE	-
53	-	-	REAGENTE	REAGENTE
54	-	-	-	REAGENTE
55	-	-	-	-
56	-	-	REAGENTE	-
57	-	-	-	-
58	-	-	REAGENTE	-
59	REAGENTE	-	REAGENTE	REAGENTE
60	-	-	-	-
61	REAGENTE	-	-	-
62	-	-	-	-
63	-	-	-	-
64	-	-	-	-
65	REAGENTE	-	-	-
66	-	-	-	-
67	-	-	-	-
68	-	-	-	-
69	-	-	-	-
70	-	-	REAGENTE	-
71	-	-	REAGENTE	-
72	-	-	REAGENTE	-
73	-	-	REAGENTE	REAGENTE
74	-	REAGENTE	-	-
75	-	-	REAGENTE	-
76	-	-	-	-
77	-	-	-	-
78	-	-	-	-
79	-	-	REAGENTE	-
80	-	-	-	-
81	-	-	-	-
82	-	-	-	-
83	-	-	-	-
84	-	-	-	REAGENTE
85	-	-	REAGENTE	-
86	-	-	REAGENTE	-
87	-	-	REAGENTE	-
88	-	-	-	-
89	REAGENTE	-	-	-
90	-	-	-	-
91	-	-	REAGENTE	-
92	-	-	-	-
93	REAGENTE	-	-	-
94	REAGENTE	-	-	REAGENTE
95	-	-	-	-
96	-	-	-	-

n° paciente exames	a-HCV	HBsAg	a-HBs	a-HBc
97	-	-	REAGENTE	-
98	-	-	-	-
99	-	-	REAGENTE	-
100	-	-	REAGENTE	-
101	-	-	-	-
102	-	-	-	-
103	-	-	-	-
104	-	-	-	-
105	-	-	-	-
106	-	-	-	-
107	-	-	REAGENTE	-
108	-	-	REAGENTE	-
109	-	-	-	-
110	-	-	-	-
111	-	-	-	-
112	-	-	-	-
113	-	-	-	-
114	-	-	-	-
115	-	-	-	-
116	-	-	-	-
117	-	-	-	-
118	REAGENTE	-	-	-
119	REAGENTE	-	-	REAGENTE
120	-	-	-	-
121	-	-	-	-
122	-	-	-	-
123	-	-	-	-
124	-	-	-	-
125	-	-	-	REAGENTE
126	-	-	-	-
127	-	-	REAGENTE	-
128	-	-	-	-
129	-	-	-	-
130	-	-	REAGENTE	-
131	-	-	REAGENTE	-
132	-	-	-	-
133	-	-	REAGENTE	REAGENTE
134	-	-	-	REAGENTE
135	-	-	-	-
136	-	-	REAGENTE	-
137	-	-	-	-
138	-	-	-	-
139	-	-	-	-
140	-	-	-	-
141	-	-	-	-
142	-	-	-	-
143	-	-	-	-
144	-	-	-	-
145	-	-	-	-

<b>n° paciente exames</b>	<b>a-HCV</b>	<b>HBsAg</b>	<b>a-HBs</b>	<b>a-HBc</b>
146	-	-	-	-
147	-	-	-	-
148	REAGENTE	-	-	-
149	-	-	-	-
150	-	-	-	-
151	-	-	-	-
152	-	-	-	-
153	-	-	-	-
154	-	-	-	-
155	-	-	-	-
156	REAGENTE	-	-	REAGENTE
157	REAGENTE	-	-	-
158	-	-	-	-
159	-	-	-	REAGENTE
160	-	-	-	-
161	-	-	REAGENTE	REAGENTE
162	-	-	-	-
163	-	-	-	-
164	-	-	-	-
165	-	-	-	-

## ANEXO 5



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -  
TCLE**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão em participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável pela pesquisa. Obrigado(a) pela atenção, compreensão e apoio.

Eu, \_\_\_\_\_, residente e domiciliado  
\_\_\_\_\_, portador da Carteira de Identidade,  
RG \_\_\_\_\_, nascido(a) em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, concordo de livre e espontânea  
vontade *em participar como voluntário* (ou *com a participação do(a) menor*  
*\_\_\_\_\_*, *por quem sou responsável legal*) da pesquisa Prevalência dos marcadores  
da Hepatites B e C em pacientes soropositivos da Região Serrana do Estado de Santa Catarina.  
Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos  
quanto às dúvidas por mim apresentadas. Estou ciente que:

1. O estudo se refere à verificação da soroprevalência dos marcadores das Hepatites virais B e C, avaliando a co-infecção em pacientes soropositivos da região serrana do Estado de Santa Catarina.
2. A pesquisa é importante de ser realizada porque a metade de todos os pacientes infectados pelo HIV são co-infectados com o vírus da hepatite B ou C, o que causa impacto na qualidade de vida, na sobrevida e nos custos dos pacientes.
3. Participarão da pesquisa os pacientes HIV positivos da Região Serrana do Estado de Santa Catarina os quais participam do Programa DST/AIDS.
4. Para conseguir os resultados desejados, a pesquisa será realizada através dos laudos laboratoriais dos exames de HBC e HBV realizados no mês de Dezembro de 2006 à Agosto de 2008 dos pacientes infectados com HIV da Região Serrana. As amostras de sangue total são coletadas dos pacientes, residentes na Região Serrana, encaminhados à Secretaria Municipal de Saúde (Programa DST/AIDS) do município de Lages - Santa Catarina, para

acompanhamento clínico. As amostras de plasma de cada paciente são submetidas aos exames de HIV no laboratório da Secretaria Municipal de Saúde e os exames de HBsAg e HCV em laboratórios particulares do município a critério do paciente.

5. Se houver algum problema ou necessidade, posso buscar assistência na Secretaria Municipal de Saúde, Programa de DST e AIDS.
6. Se, no transcorrer da pesquisa, eu tiver alguma dúvida ou por qualquer motivo necessitar posso procurar Celso Spada, responsável pela pesquisa no telefone (55) 48 3721-9712, ou no endereço Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Centro de Ciências da Saúde – Depto. Análises Clínicas. Caixa Postal 476 – CEP 88040-900, Trindade – Florianópolis – SC. Ou ainda com a pesquisadora principal Ester Santos de Souza, no endereço Rua: Amazonas, 501 – São Cristóvão, CEP 88509-210, Lages/SC. Telefone (49) 3224-4461.
7. Tenho a liberdade de não participar ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo a minha saúde ou bem estar físico, nem interferirá no meu tratamento médico.
8. As informações obtidas neste estudo serão mantidas em sigilo e; quando divulgados em publicações científicas, os meus dados pessoais não serão mencionados.
9. Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados ao final desta pesquisa lendo o trabalho de dissertação, solicitando a responsável pelo estudo.

DECLARO, outrossim, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente em participar (ou que meu dependente legal participe) desta pesquisa e assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Lages, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(nome e assinatura do sujeito da pesquisa e/ou responsável legal)

---

Responsável pelo projeto: Prof. Dr. Celso Spada

Endereço para contato: Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Centro de Ciências da Saúde – Depto. Análises Clínicas. Caixa Postal 476 – CEP 88040-900, Trindade – Florianópolis – SC.

Telefone para contato: (55) 48 3721-9712 R-222

E-mail: celso@ccs.ufsc.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO****UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA**

Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Departamento de Projetos e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEPESH

Campus Prof. João David Ferreira Lima - CEP 88040-900  
Trindade - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil | [www.cep.ufsc.br](http://www.cep.ufsc.br) / +55 (48) 3721-9206

**PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº 204/08****I - Identificação:**

- Título do Projeto: Prevalência dos marcadores de Hepatites B e C em pacientes soropositivos da Região Serrana do Estado de Santa Catarina.
- Pesquisador Responsável: Prof.Dr. Celso Spada
- Pesquisador Principal: Ester Santos de Souza
- Data Coleta dados: Início: 06/2006 Término previsto: 06/2008
- Local onde a pesquisa será conduzida: Secretaria Municipal de Saúde do Município de Lages

**II - Objetivos:**

Objetivo geral: Realizar um estudo socioepidemiológico verificando a soroprevalência dos marcadores de Hepatites virais B e C, avaliando a co-infecção em pacientes soropositivos da região serrana do Estado de Santa Catarina.

Objetivos específicos:

- Conhecer o perfil do paciente soropositivo da Região Serrana de Santa Catarina, considerando a influência de variáveis demográficas: sexo, idade, raça, grau de instrução e estado civil.
  - Determinar a soroprevalência para hepatite B e C por meio de testes sorológicos utilizados na triagem de pacientes soropositivos.
  - Verificar a correlação entre os resultados dos testes sorológicos para Hepatite B e C nos pacientes soropositivos.

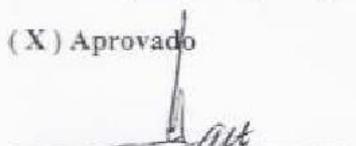
**III - Comentário.:**

Trata-se de projeto devidamente documentado. O tema é relevante. Segundo a pesquisa, estudos recentes realizados na Itália e na Espanha demonstraram que, em infectados pelo HIV, as hepatopatias crônicas são responsáveis por 35% e 45% dos casos de óbito, respectivamente.. Há um bem elaborado plano para a obtenção de consentimento livre e esclarecido. Os princípios bioéticos foram atendidos.

**IV - Parecer final:**

Ante o exposto, sou pela aprovação do projeto em análise.

Aprovado

  
Washington Portela de Souza  
Coordenador do CEPESH

Data da Reunião do Conselho de Ética:  
25 de agosto de 2008

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.