



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



Curso de Pós-graduação em Imunologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Prevalência das Hepatites B e C em pacientes
infectados por retrovírus humanos na cidade de
Salvador- BAHIA**

Márcia Cristina Sant'Ana Moreira

**Salvador - Bahia
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



**Prevalência das Hepatites B e C em pacientes
infectados por retrovírus humanos na cidade de
Salvador- BAHIA**

Autor:

Márcia Cristina Sant'Ana Moreira

Orientador:

Carlos Roberto Brites Alves

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia, (UFBA), como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Imunologia.

Salvador - Bahia
2006



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



Ficha Bibliográfica elaborada pela:

Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde – UFBA – Salvador/BA

M838 Moreira, Márcia Cristina Sant’Ana,

Prevalência das hepatites B e C em pacientes infectados por retrovírus humanos na cidade de Salvador-BA / Márcia Cristina Sant’Ána Moreira. – Salvador, 2006.

93 f. ; il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Brites.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Imunologia, 2006.

1. Prevalência. 2. Hepatite B. 3. Hepatite C. 4. HIV. 5. HTLV. I. Brites, Carlos. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 578.828



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



*Dedico este trabalho a toda a minha família, em
especial
a minha filha Marina Hesse!*

*A minha mãe Ana Sant'Ana (in
memorium).
Te amarei para
sempre!*



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

Agradecimentos

Meu agradecimento especial a Samaly Souza pela amizade e espírito de cooperação na realização deste estudo. **Sem você não seria possível.!**

A equipe do Laboratório de Retrovirus (Alex Torres, Natanael Dantas, Márcia Paz, Maurina Alcatara, Célia pedroso), em especial ao Biólogo André Ramos pelo companheirismo e constante ajuda. **Valeu André!**

Ao serviço de Imunologia (SIM), em especial a Dra Aurélia Porto pela sua colaboração neste estudo.

A equipe do Laboratório Central (**LACEN**), especialmente a Dra Rosa Rode, Dra Alzira Azevedo, Dra Eline Pimetel, Dra Maria Alice Zarife, Dr Eduardo Midlej e Sra Nina pelo profissionalismo e colaboração para este estudo.

As secretarias Lucia Nazario (UDAI), Scheila Silva (Retrovirus) e Dilcéa (PPGIm) pela ajuda constante. **Dilcéa você é demais!**

Aos professores do PPGIm e meus colegas de turma, agradeço pelo os momentos de aprendizados, e pelo convívio agradável. Em especial a Débora Souza, Cíntia Cajado. e Claudia Macedo. Vocês ficaram para sempre.!

Ao Dr Marcus Machado e Dra Eliene Serafim do Instituto de Hematologia de Feira de Santana (**IHEF**) que sempre me apoiaram.

Aos meus colegas de trabalho (**Ampla**) pelo apoio e compreensão dos momentos de ausência em especial a Scheila Carvalho, Érika Maciel Magali Rabelo que sempre torceram pelo meu sucesso!

Aos pacientes atendidos no Ambulatório do HUPES, por terem aceitado a participar deste estudo. e por ter me ensinado a valorizar a vida sempre. e lição de perseverança !

Aqueles que de forma direta ou indireta, colaboraram com a execução deste trabalho, deixo o meu enorme agradecimento.

Acima de tudo a Deus por me conceder tantas graças e bênçãos!



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



Agradecimento Especial

Ao Dr. Carlos Brites, minha imensa admiração e respeito!

Obrigada pela sua enorme ajuda. Jamais esquecerei!

“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprendem a ver o mundo pela magia de nossa palavra. O professor, assim, não morre jamais.”

(Ruben Alves)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



Agradecimento Especial E APOIO FINANCEIRO

Aos diretores da Empresa **AMPLA COMÉRCIO E IMPORTAÇÃO LTDA**, Sr Sérgio Pastana e Caroline Pastana, por ter permitido este estudo, além de financiá-lo.

A vocês a minha imensa gratidão e respeito!



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



“Plante seu jardim e decore sua alma, ao invés de esperar que alguém lhe traga flores.

E você aprende que realmente pode suportar, que realmente é forte e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não pode ir mais.

E que realmente vida tem valor e que você tem valor diante da vida”

Willian Shakespeare



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



RESUMO

PREVALÊNCIA DAS HEPATITES B & C NOS PACIENTES INFECTADOS POR RETROVIRUS HUMANOS NA CIDADE DE SALVADOR-BA. MÁRCIA CRISTINA SANT'ANA MOREIRA. Os vírus das hepatites C e B afetam 170 milhões e 2 bilhões de pessoas, respectivamente, em todo o mundo. A hepatite C apresenta-se geralmente como infecção assintomática e raramente fulminante. Entretanto, estima-se que 80% dos casos evoluem para infecção crônica, e desses 50% resultam em cirrose e/ou hepatocarcinoma. A hepatite B também é um importante problema de saúde. Aproximadamente 1% desenvolve a forma fulminante e 5 a 7% evoluem para hepatite crônica (350 milhões), entretanto, a grande maioria dos indivíduos infectados pelo VHB tem recuperação espontânea. A transmissão desses vírus hepatotrópicos (VHC e VHB) ocorre, com maior ou menor eficiência, pelas mesmas vias de transmissão do vírus linfotrópicos humanos (HTLVI/II) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Assim é freqüente a presença das hepatites B e C em pacientes portadores do HTLV e HIV, possibilitando mudanças no curso natural dessas infecções. Os pacientes co-infectados (VHB/HIV e VHC/HIV) evoluem mais rapidamente para doenças do fígado, podendo também evoluir mais rapidamente para aids. Em relação às consequências dessas infecções (VHC e VHB) com o HTLV pouco se conhece. Sabendo que essas infecções são importantes problemas de saúde pública, é de suma importância investigar a prevalência das hepatites B e C em pacientes infectados pelos retrovírus humanos (HIV e/ou HTLV) na cidade de Salvador, Bahia-Brasil. Foram avaliados três grupos de pacientes, 200 infectados pelo HIV, 213 infectados pelo HTLV e 38 duplamente infectados. A triagem foi realizada pelo método de ELISA. A prevalência da hepatite C foi confirmada pelo RIBA III e pela RT-PCR. A prevalência de hepatite B foi de 22% para pacientes infectados com HIV, 19,2% para os pacientes infectados pelo HTLV e 63,4% ($p=0,001$) para os pacientes duplamente infectados (HTLV/HIV). No que se refere à hepatite C, nos pacientes infectados com HIV, a prevalência foi de 13,0% (26/200), sendo que 80,9% (21/26) dos casos foram confirmados pelo RIBA, resultando em prevalência de 10,5% (21/200) e 8,5% (17/200) dos pacientes apresentavam viremia. Nos pacientes infectados pelo HTLV a prevalência encontrada de hepatite C, foi de 4,2% (9/213), confirmados pelo RIBA, com 1,8% (4/213) dos pacientes apresentando viremia. A prevalência do VHC em pacientes duplamente infectados foi 34,2% (13/38) ($p=0,001$), desses 28,9% (11/38) confirmados pelo RIBA e 21,0% (8/38) dos pacientes apresentaram viremia. Conclui-se que existe uma alta prevalência dos vírus hepatotrópicos em pacientes infectados pelos retrovírus, com taxas mais elevadas nos pacientes duplamente infectados (HIV/HTLV).

Palavras chaves: prevalência, hepatite B, hepatite C, HIV, HTLV, co-infecção



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



ABSTRACT

PREVALENCE OF THE HEPATITIS B & C AMONG INFECTED BY HUMAN RETROVIRUS IN THE CITY OF SALVADOR-BA. MÁRCIA CRISTINA SANT'ANA MOREIRA. The virus of the hepatitis C and B affect 170 millions and 2 billions of persons, respectively, worldwide. The hepatitis C presents generally as assintomtic infection and rarely fulminating. However, it is estimated that 80% of the cases evolve a chronic infection, and, of those, 50% result in cirrhosis and/or hepatocarcinoma. The hepatitis B is also an important problem of health. Approximately 1% of the patients develop a fulminating form of diseases and 5 to 7% evolve to a chronic hepatitis (350 millions), however, the majority of the individuals infected with VHB has spontaneous recuperation. The transmission of those hepatotropics viruses (HCV and HBV) occurs, with bigger or smaller efficiency, by the routes of transmission human T cell lymphotropics virus (HTLVI/II) and human immunodeficiency virus (HIV). As consequence it is frequent the presence of the hepatitis C and B in patients bearers of the HTLV and HIV, enabling changes in the natural course of those infections. The co-infected patient (HCV/HIV and HBV/HIV) evolve more quickly for liver disease, being able to also evolve more quickly for aids. The consequences of those infections (HCV and VHB) in patients with HTLV little itself known. It is of great importance to investigate the prevalence of the hepatitis B and C in patients infected with the human retrovirus (HIV and/or HTLV) in the city of Salvador, Bahia - Brazil. There were three groups of patients: 200 infected with the HIV, 213 infected with the HTLV and 38 with double infected. The screening was carried out through the of ELISA. The prevalence of the hepatitis C was confirmed by the RIBA III and by the RT-PCR. The prevalence hepatitis B was of 22.0% for patients infected with HIV, 19.2% for the patients infected by the HTLV and 63.4% ($p = 0.001$) for the patients double infected (HTLV/HIV). In relation hepatitis C, in patients infected with HIV, the prevalence was of 13.0% (26/200). 80.9% (21/26) of the positive cases were confirmed by the RIBA, resulting a prevalence of 10.5% (21/200) and 8.5% (17/200) of the patients presented viremia. In patients infected by the HTLV the prevalence of hepatitis C, was of 4.2% (9/213), confirmed by the RIBA. 1.8% (4/213) of the patients were presenting viremia. The prevalence of hcv in patients double infected was 34.2% (13/38) ($p=0.001$), of those 28.9% (11/38) confirmed by the RIBA and 21.0% (8/38) of the patients presented viremia. It is concluded that a high prevalence exists the hepatotropics virus in patients infected by retroviruses, with rates ever high among those patients infected with both viruses (HIV/HTLV).

Keywords: prevalence, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HTLV, co-infection



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Prevalência mundial de infecção pelo HIV.....	23
Figura 2	Prevalência mundial de infecção pelo VHC.....	35
Figura 3	Zona de endemicidade de infecção crônica pelo VHB.....	41
Figura 4	Localização das bandas na fita do RIBA.....	52
Figura 5	Fotografia do gel de agarose dos resultados da RT-PCR	55

Tabela 1	Perfis Sorológicos Observados em Indivíduos Infectados pelo HBV.....	50
----------	--	----

Tabela 2	Ciclos de temperatura e tempo RT e PCR-VHC.....	54
----------	---	----

Tabela 3	Características demográficas dos pacientes.....	57
----------	---	----

Tabela 4	Caracterização da atividade sexual nos diferentes grupos.....	58
----------	---	----

Tabela 5	Frequência dos fatores de risco para aquisição das infecções.....	60
----------	---	----

Tabela 6	Frequência de DSTs prévias nos diferentes grupos.....	61
----------	---	----

Tabela 7	Prevalência dos marcadores sorológicos para Hepatites B e C	63
----------	---	----

Tabela 8	Comparação entre o ELISA / RIBA / PCR.....	65
----------	--	----

Tabela 9	Correlação entre as prevalências e os fatores de risco.....	67
----------	---	----

Tabela 10	Frequência de história prévia de DSTs para os diferentes grupos.....	68
-----------	--	----



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



siglas e abreviaturas

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Aquirida
CD	“Cluster of differentiation” – marcador de membrana de CÉLULAS
DNA	Ácido desoxiribonucleico
ELISA	Ensaio imunológico marcado por enzima
gp	Glicoproteínas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus linfotrópico humano de célula T
LLcTA	Leucemia/Linfoma de Células T no adulto “ATLL”
p	Proteína
PET	Paraparesia espástica tropical “TSP”
Rec	Recombinante
RNA	Ácido ribonucleico
T CD4+	Linfócitos T auxiliares CD4 positivo
T CD8+	Linfócitos T citotóxicos CD8 positivo
UDIs	Usuários de drogas injetáveis
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
WB	Western Blot



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	RETROVÍRUS HUMANOS	18
2.1.1	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA-HIV	18
2.1.1.1	Aspectos Gerais e Clínicos	18
2.1.1.2	Características do HIV	20
2.1.1.3	Aspectos Epidemiológicos	22
2.1.2	VÍRUS LINFOTRÓPICOS DA CÉLULA T HUMANA-HTLV	24
2.1.2.1	Aspectos Gerais e Clínicos	24
2.1.2.2	Características do HTLV	25
2.1.2.3	Aspectos Epidemiológicos	27
2.2	VÍRUS HEPATOTRÓPICOS	29
2.2.1	VÍRUS DA HEPATITE C-VHC	29
2.2.1.1	Aspectos Gerais e Clínicos	29
2.2.1.2	Características do VHC	31
2.2.1.3	Aspectos Epidemiológicos	32
2.2.2	VÍRUS DA HEPATITE B-VHB	36
2.2.2.1	Aspectos Gerais e Clínicos	36
2.2.2.2	Características do VHB	37
2.2.2.3	Marcadores imunológicos para hepatite B	39



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

2.2.2.4	Aspectos epidemiológicos.....	40
2.3	CO-INFECÇÕES.....	41
2.3.1	Co-infecção VHB-VHC.....	41
2.3.1.1	Interação da co-infecção VHB-VHC.....	42
2.3.2	Co-infecção VHB-HIV.....	43
2.3.3	Co-infecção VHC-HIV.....	44
2.3.4	Co-infecção HTLV-HIV.....	45
3	OBJETIVOS.....	46
3.1	OBJETIVO GERAL.....	46
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
4.1	LOCAL DO ESTUDO.....	47
4.2	GRUPOS ESTUDADOS.....	47
4.2.1	Grupo 1- pacientes portadores do HIV 1/2	47
4.2.2	Grupo 2- pacientes portadores do HTLV 1/2.....	48
4.2.3	Grupo 3- pacientes portadores do HIV 1/2 & HTLV I/II.....	48
4.3	Análise Estatística.....	48
4.4	MARCADORES UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO.....	49
4.4.1	Hepatite B.....	49
4.4.2	Hepatite C.....	50
4.4.2.1	Ensaio recombinante imunoblot-RIBA	51
4.4.2.2	Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR).....	53
5	RESULTADOS.....	56
5.1	DADOS DEMOGRÁFICOS E COMPORTAMENTAIS.....	56
5.2	RESULTADOS LABORATORIAIS.....	62
5.2.1	Prevalência da hepatites B e C nos grupos estudados.....	62
5.2.2	Comparação entre os resultados do ELISA/RIBA/RT-PCR para Hepatite.....	63



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

5.2	Comparação entre as prevalências das hepatites (B e C) e fatores de risco....	65
6	DISCUSSÃO.....	69
7	CONCLUSÃO.....	76
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
	ANEXOS	



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



1 INTRODUÇÃO

Atualmente a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) atinge 40 milhões de pessoas no mundo, causando grandes problemas de ordem sócio-econômica e cultural. As principais vias de transmissão para HIV são o contato sexual, a via parenteral (objetos contaminados com sangue, transfusão e uso de drogas intravenosas) e a vertical (mãe para filho) (UNAIDS, 2005).

As infecções pelos vírus hepatotrópicos (vírus da hepatite C - VHC e o vírus da hepatite B - VHB) e pelo vírus linfotrópicos humanos de célula T (HTLV-1 e HTLV-2) são freqüentes nos pacientes infectados pelo HIV, devido ao fato destes agentes compartilharem, com menor ou maior eficiência, as mesmas vias de transmissão. No entanto, a soroprevalência relatada dessas infecções varia de acordo com os fatores de riscos e regiões geográficas.

As infecções ocasionadas pelos VHC e VHB são as causas mais comuns de doenças hepáticas no mundo. O VHC é transmitido de forma mais eficiente pela exposição ao sangue infectado. Entretanto, outras vias de transmissão, tais como, via sexual e contatos com objetos domésticos infectados, não podem ser descartadas (MEMON & MEMON, 2002; STROFFOLINI et al., 2001). No hemisfério oriental existe uma alta prevalência do VHC, especialmente entre usuários de drogas intravenosas. As taxas de prevalências desse vírus nesta população, variam de 31 a 98%, em diferentes países. Esta prevalência, aumenta proporcionalmente com a duração e freqüência do uso de drogas injetáveis (LAMDEN et al., 1998; BELL et al., 1990).

O vírus da hepatite B (VHB) é detectado no sêmen, saliva e fluídos nasofaríngeos, sendo transmitido principalmente por via sexual e pela exposição ao sangue contaminado (ALTER et al., 1997). As taxas de prevalência do VHB têm grande variação em todo o mundo. Em algumas áreas (sudeste da Ásia, África e China) mais de 50% da população está infectada



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

por este vírus, em contraste, com as baixas taxas encontradas na Europa Ocidental e Austrália, onde a prevalência documentada é menor que 1% (KANE, 1995; MARGOLIS et al., 1991). O número de casos relatados de infecção por VHB, vem diminuindo desde 1980, devido à triagem obrigatória para este agente realizada em bancos de sangue e à vacinação universal das pessoas, principalmente mulheres grávidas, adolescentes e recém nascidos.

Embora os VHC e VHB induzam doenças do fígado, aguda e crônica, com evolução para cirrose e hepatocarcinoma, a história natural e o resultado da infecção por esses agentes são diferentes. A transmissão vertical do VHB, resulta sempre em hepatite crônica e a infecção durante a fase adulta, geralmente evolui para cura espontânea (FATTOVIC, 2003). No entanto, 60 a 80% dos adultos infectados pelo VHC, evoluem para hepatite crônica (SEEFF, 2002).

Os vírus linfotrópicos humanos de célula T (HTLV-1 e HTLV-2), bem como os demais vírus citados, também são transmitidos por via parenteral, sexual e vertical. Os HTVL-1 e HTVL-2 apresentam tropismo por células T CD4+ e células T CD8+, imortalizando estas células (RICHARDSON et al., 1990; NAGAI et al., 2001). Existem duas doenças claramente associadas ao HTLV-1, a leucemia/linfoma de células T do adulto -LLcTA (YOSHIDA et al., 1982) e a doença neurológica crônica - Paraparesia espástica tropical - PET (GESSAIN et al., 1985), que tem sua distribuição em todo o mundo, sendo endêmica no sul do Japão, Ilhas do Caribe, Melanésia, algumas áreas da África e América Latina (MUELLER, 1991). O HTLV-2, foi relatado principalmente entre índios americanos e usuários de drogas e raramente é associado às doenças neurológicas (LAIRMORE et al., 1990; KHABBAZ et al., 1992).

Sabendo que esses vírus (VHC, VHB, HTLV e HIV) são prevalentes em nossa população. É de suma importância investigar a prevalência das hepatites B e C nos pacientes infectados com HIV, HTLV e co-infectados (HIV/HTLV) uma vez que, além de compartilharem vias semelhantes de transmissão, a presença de uma co-infecção pode modificar completamente o curso natural da outra. A co-infecção dos vírus hepatotrópicos com HIV, resulta na aceleração da doença hepática com maior morbi-mortalidade. Brites et al (2001,



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



2004) observaram que pacientes co-infectados com HIV e HTLV podem ter menor sobrevida que os mono-infectados, assim como podem progredir mais rapidamente para aids.

Sendo assim, o estudo de prevalência das co-infecções, na cidade de Salvador, se faz necessário, para melhor conhecimento destas patologias, possibilitando a adoção de medidas preventivas que possam reduzir a incidência dessas infecções.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RETROVÍRUS HUMANOS

2.1.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - HIV

2.1.1.1 Aspectos Gerais e Clínicos

A notificação, em 1981 dos primeiros casos de pneumonia por *Pneumocystis carini*, *sarcoma de Kaposi* e comprometimento do sistema imune em homossexuais (masculinos) jovens, anteriormente saudáveis, em Los Angeles, levou ao reconhecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida- aids, como uma nova doença (GOTTLIEB et al., 1981; JAFFE et al., 1983). Esta pneumonia, restringia-se as pessoas imunocomprometidas em idade avançada, com doenças malignas ou em terapia



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



imunossupressora, enquanto o sarcoma de Kaposi, ocorria usualmente, em indivíduos idosos de origem judaica e mediterrânea (KOTWAL et al., 1997).

Em 1983, dois anos após a identificação dos primeiros casos, o agente etiológico foi isolado pela equipe de Luc Montaigner, cientista francês do Instituto Pasteur, Paris, sendo caracterizado como agente etiológico da aids, e recebendo o nome LAV – “Lymphadenopathy Associated Virus” - Vírus Associado a Linfadenopatia (BARRE-SINOUSSE et al., 1983). Este achado foi confirmado pelo virologista americano Robert Gallo, no Instituto do Câncer, nos Estados Unidos, recebendo o nome de HTLV-III – “Human T-Lymphotropic Virus” - Vírus T- Linfotrófico Humano tipo III (POPOVIC et al., 1983). Nesse mesmo ano, o Comitê Internacional de Nomenclatura de Vírus, adotou e recomendou que fosse usado o termo HIV “Human Immunodeficiency Virus” - Vírus da Imunodeficiência Humana, reconhecendo-o como agente capaz de infectar seres humanos (BARRE-SINOUSSE et al., 1983).

A infecção pelo HIV é caracterizada pela depleção da sub-população de linfócitos T CD4 +, resultando em severa imunodepressão, doenças neurológicas, infecções oportunistas e neoplasias (LEVY et al., 1985; HERNDIER et al., 1994; PANTALEO G. et al., 1996). Atualmente existem dois tipos de HIV (HIV-1 e HIV-2), que estão intimamente relacionados. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental e atualmente se dissemina pela Índia, porém, a maioria dos casos de aids em todo o mundo é causada pelo HIV-1.

Acredita-se que o caso mais antigo de infecção pelo HIV, tenha ocorrido em 1959, com a morte de um marinheiro que apresentava sintomas semelhantes à aids e com sorologia positiva para HIV-1, em testes de ELISA (ZHU et al., 1998). No Brasil, os primeiros relatos de casos datam 1982, quando foram reconhecidos pacientes com quadro clínico semelhante aos diagnosticados nos EUA e Europa, apesar do vírus ter sido isolado em nosso país somente em 1987 (GALVÃO et al, 1987).

Pantaleo et al (1994), em seus estudos sobre patogenia da aids, verificaram que, primariamente, a infecção pelo HIV é seguida por uma série de eventos que incluem rápida disseminação do vírus, acompanhada de potente resposta imune, que controla parcialmente a replicação viral. Neste período, que dura três a seis semanas, pelo menos, 50% dos indivíduos apresentam quadro clínico agudo, conhecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



como infecção primária, quando ocorre o pico da viremia (ápice da replicação viral). Esta fase coincide com o declínio transitório de células T CD4⁺ e aumento das células T CD8⁺ em sangue periférico (FAUCI, 1993). Os sintomas podem apresentar-se desde a forma de quadro gripal, até uma síndrome tipo mononucleose, com febre, linfadenopatia, cefaléia, artralgia, mialgia, diarreia, vômitos, erupção cutânea, leucopenia, monocitose relativa, atipia linfocitária, plaquetopenia. Estas manifestações desaparecem espontaneamente (TINDALL et al., 1991; PANTALEO et al., 1994). Durante a transição da fase aguda, para a fase crônica da infecção, surgem os anticorpos (BURTON D & MOORE JP, 1998). Após a entrada na fase crônica, ocorre um longo período de latência clínica, com queda da replicação viral e recuperação parcial das células CD4⁺ (COEHN et al., 1999).

O tempo médio entre a infecção primária e o surgimento da aids é de aproximadamente 10 anos. A presença da síndrome coincide com aumento da replicação viral, grande declínio das células T CD4⁺ (valor crítico 200 células/mm³) e o surgimento das infecções oportunistas e doenças malignas, caracterizando a imunodeficiência severa e apresentação clínica da aids (PANTALEO et al., 1996).

2.1.1.2 Características do HIV

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, tendo sido classificado na família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae*. Vírus citopático e não-oncogênico que infectam linfócitos T através da ligação ao receptor CD4 e ao co-receptores de quimiocinas (CCR5 e/ou CXCR4) e necessita para multiplicar-se da enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em uma cópia de DNA, que pode então se integrar ao genoma da célula do hospedeiro pela ação da enzima integrase (GELDERBLOM et al., 1987).

O HIV é formado por uma membrana glicoproteica (envelope) e pelo genoma, composto por um dímero complexo, constituído por 2 fitas simples de RNA e três genes principais que dão origem às proteínas virais: env (gp41 e gp120), gag (p17, p24, p7, e p9) e pol (transcriptase reversa-p66, p61 e endonuclease p32) (ZEICHNER, 1994).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



As demais proteínas virais (TAT, VER, NEF e VPZ) são atuantes em determinados momentos do ciclo biológico, sendo encontradas nas células infectadas, porém não no “virion” e são chamadas de proteínas funcionais.

Através de análises filogenéticas das seqüências provirais gag e env, foi isolado um segundo tipo de HIV, o HIV-2., que apresenta linfotropismo e efeito citopático idêntico ao do HIV-1. O genoma viral está dividido em cinco regiões variáveis (V1 a V5) e cinco constantes (C1 a C5). Devido a estas variações já foram descritos subtipos genômicos para o HIV-1 e 2, determinados por alterações nos genes env e gag. O HIV-2 apresenta cinco subtipos (A, B, C, D e E) (CHEN et al., 1997), enquanto o HIV-1 foi classificado em três grupos, M (major), O (outlier) com variabilidade genética de 30% e N (Non-M/non-O). O grupo O foi isolado na República dos Camarões, no Gabão e na Guiné Equatorial (GURTLE et al., 1996). O grupo N é mais recente, pouco difundido, encontrado apenas em dois indivíduos, na República dos Camarões (SIMON et al., 1998). Dentro do grupo M, já foram descritos oito subtipos (A, B, C, D, F, H, I e J) e dois mosaicos recombinantes (G e E). O grupo M é o principal responsável pela epidemia global da aids e compreende a maioria dos isolados de HIV-1 (CARR et al., 1998).

O HIV pode infectar outros tipos de células humanas, como linfócitos T supressores, monócitos, linfócitos B, células de Langerhans da pele, células gliais, células dos linfonodos, da medula óssea, do timo e de várias regiões do intestino.

2.1.1.3 Aspectos Epidemiológicos

De acordo com a UNAIDS/WHO (2005), 40 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas pelo HIV, e dessas, 12 milhões morreram precocemente,



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Do grupo M, o subtipo A é mais encontrado na África Central, o subtipo C é mais encontrado no leste e sul da África, além de também ter sido detectado na Europa, Rússia, China e Brasil. O subtipo B, compreende a grande maioria dos vírus encontrados nos EUA, Europa, Austrália, América do Sul, Tailândia, China, Malásia e Japão. O subtipo D circula na África Central e os vírus do subtipo E são detectados no Ásia onde se percebe rápida disseminação principalmente na China e Tailândia, com 500 e 800 mil indivíduos contaminados respectivamente. Todavia, o maior número de indivíduos infectados pelo HIV encontra-se na África subsariana, onde em alguns países a população tem expectativa de vida de apenas 30 anos (CARR et al., 1998).

No Brasil já foram detectados 4 subtipos diferentes de HIV-1: B, F, C (RJ), D, além da ocorrência de recombinantes B/F (MORGADO et al., 1998). O subtipo B é o mais prevalente e apresenta 2 variantes, um similar ao B norte americano e a outra variante que é conhecida como subtipo B brasileiro (B"ou BBR-40% dos isolados) (MORGADO et al., 1998). (Figura 1).

De acordo com os dados do Ministério da Saúde (1983 - 2004), o Brasil é o país com o maior número de casos da América Latina, sendo registrados 160.834 óbitos por aids (121.005 homens e 39.828 mulheres). No ano de 2004, foram notificados 362.364 casos de aids no país (251.050 homens e 111.314 mulheres), sendo a principal forma de transmissão, o contato sexual (67,3%). Tem sido observado, ainda, casos de transmissão vertical e transmissão por via parenteral entre usuários de drogas. Todavia, a



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



transmissão parenteral por transfusão de sangue decresce ao longo dos anos, como resultado da política de controle da qualidade do sangue e derivados que vem sendo adotada no país. No Nordeste, foram notificados 34.424 casos de aids, sendo que, destes, 7.589 estão localizados na Bahia.

A epidemia ainda é principalmente urbana, identificada pelo aumento de casos, em jovens com vida sexualmente ativa. No entanto, observa-se uma tendência de disseminação da epidemia para as cidades de menor porte do interior e nas periferias das grandes cidades, caracterizando a interiorização e pauperização da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

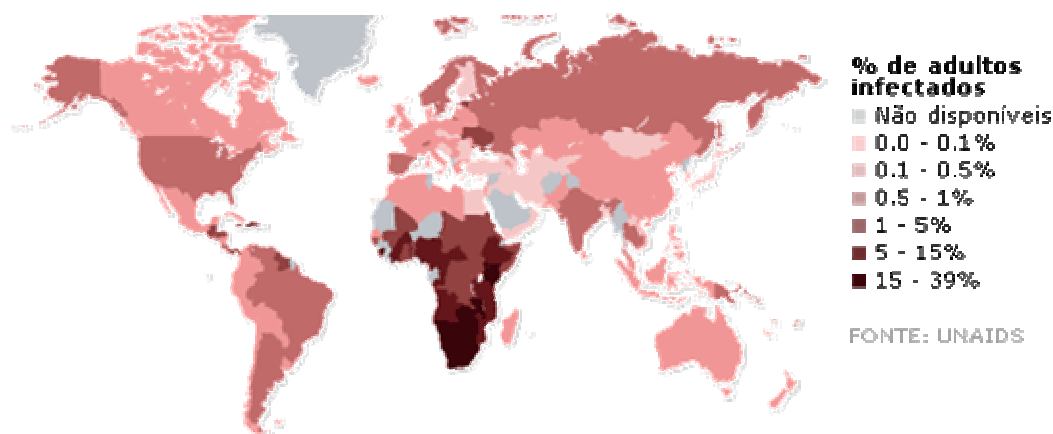


Figura 1: Prevalência mundial de infecção pelo HIV. Fonte UNAIDS 2002

2. 1.2 VÍRUS LINFOTRÓPICOS DA CÉLULA T HUMANA - HTLV



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



2.1.2.1 Aspectos gerais e clínicos

O HTLV-1 foi identificado por Poiesz et al (1980) ocupando lugar de destaque na ciência devido à descoberta dos oncogenes celulares a ele relacionados, sendo considerado no final dos anos 70 o primeiro retrovírus humano.

Poucos anos depois da identificação do HTLV-1, um segundo tipo de vírus linfotrópico T, HTLV-2 foi isolado dos linfócitos de um paciente com leucemia de células pilosas (KALYANARAMAN et al., 1982). O HTLV-1 foi isolado de células T derivadas de linfonodos e linfócitos do sangue periférico de um paciente com linfoma cutâneo.

Entre as doenças associadas ao HTLV-1 estão a leucemia/linfoma de células T no adulto-LLcTA (ATLL) e a paraparesia espástica tropical-PET (TSP). A LLcTA foi primeiramente descrita no Japão (UCHIYAMA et al., 1977) e desde então, tem sido relatada em outras partes do mundo, sendo estabelecida à associação do HTLV-1 e LLcTA por Yoshida et al (1982). O primeiro caso de leucemia de células T associada ao HTLV-1, no Brasil, foi relatado em 1990 (POMBO-DE-OLIVEIRA et al 1990).

Um estudo conduzido na Martinica, mostrou que 60% dos pacientes com PET eram soropositivos para HTLV-1 (GESSAIN et al., 1985), ficando bem estabelecida, também à associação do HTLV-1 com essa desordem neurológica. No Japão, a PET foi denominada de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM), (OSAME et al., 1986), porém, as características clínicas e laboratoriais das duas patologias mostraram que se tratavam de uma mesma doença, sendo assim, o termo combinado (HAM/TSP) é mundialmente usado (OMS, 1989).

Grande parte dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 é assintomática, somente uma minoria desenvolve LLcTA ou HAM/TSP. Existem outras doenças relacionadas ao HTLV-1, incluindo a polimiosite (MORGAN et al., 1989), uveíte (MOCHIZUKI et al., 1992.), dermatite infectiva em crianças (LAGRENADE et al., 1990) e Síndrome de Sjogren (TERADA et al., 1994).

A transmissão do HTLV-1 ocorre eficientemente pela transferência de linfócitos T infectados, sendo a principal via de transmissão, a vertical, durante a amamentação (MORIUCH et al., 2001),



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



enquanto que a transmissão via transplacentária não é comum. A transmissão ocorre também por via sexual e parenteral (transfusões sanguíneas e compartilhamento de seringa entre UDIs).

A infecção pelo HTLV-2 inicialmente foi relatada entre índios americanos, sendo transmitida principalmente por contato sexual e amamentação. Posteriormente, o vírus foi detectado na América, Europa e Ásia, principalmente entre usuários de drogas injetáveis (HALL et al., 1994). O HTLV-2 tem sido raramente associado à doença neurológica semelhante a HAM/TSP, mas os portadores ficam predispostos às infecções bacterianas, por comprometimento do sistema imune (MURPHY et al., 1999). Este vírus, ainda, é predominante no hemisfério ocidental.

2.1.2.2 Características do HTLV

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2) são semelhantes em sua morfologia, ciclo de replicação e organização genômica. Pertencentes a família *Retroviridae*, subfamília *Deltavirus*, têm como característica a transformação de linfócitos humanos, imortalizando estas células. São vírus esféricos, com 100 nm de diâmetros, composto de core central, envelope glicoproteico e duas fitas simples de RNA, que necessitam para multiplicar-se da enzima transcriptase reversa. O genoma proviral, constitui-se de vários genes, os principais são os genes: env (gp46 e gp 21) gag (p15, p19 e p24) e pol (transcriptase reversa- p99, endonuclease e protease), além dos genes tax e rex, que atuam como reguladores pós-transcricionais.

O HTLV-1 e HTLV-2 exibem grande homologia genética (65% da sequência de nucleotídeos), o que determina a codificação de proteínas semelhantes. Existem diferentes subtipos de HTLV-1, porém, mesmo quando isolados de regiões geográficas diversas, mantêm grande homologia. Estes subtipos são: o cosmopolita (Japão, Caribe, Norte da África e América do Sul), o africano (Zaire) e o melanésio - o mais divergente deles (FERREIRA et al., 1997).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Os subtipos de HTLV-2 são o HTLV-IIa e o HTLV-IIb, os quais apresentam grande homologia da sequência. Ainda não existem evidências de que patologias diferentes possam estar associadas aos diferentes subtipos. As semelhanças observadas entre as proteínas de HTLV-1 e HTLV-2, justificam a sororeatividade cruzada em pacientes infectados com um desses vírus (SODROSKI et al., 1984). Deste modo, à detecção de anticorpos anti-HTLV 1/I2 circulantes caracteriza a infecção viral, não permitindo o diagnóstico diferencial entre eles, sendo necessário à realização de exames de WB confirmatórios e específicos para cada um.

2.1.2.3 Aspectos Epidemiológicos

A infecção pelo HTLV caracteriza-se por agrupamentos da infecção (comportamento de grupo) em áreas geográficas diferentes no mundo, existindo uma variação das taxas de soroprevalência de acordo com cada área. Essas taxas apresentam-se mais elevadas em pessoas com maior idade. Nesse grupo de pessoas mais velhas, a prevalência é maior em mulheres acentuando-se após os 40 anos (MANNS & BLATTNER, 1991). Uma possível explicação da diferença dessas taxas entre os sexos é a maior eficácia da transmissão sexual homem-mulher do que o inverso (KAPLAN et al., 1996). Estudos realizados por um grupo japonês demonstraram que o risco da transmissão do HTLV-1 foi mais elevado quando a mulher se encontrava em período pós-menopausa, sugerindo que fatores hormonais possam desempenhar um papel na susceptibilidade desta infecção (KAJIYAMA et al., 1986).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



O fato do vírus se apresentar de forma endêmica em grupos raciais diferentes, parece refletir a tendência de comportamento de grupo da infecção e não uma predisposição genética para adquirir o vírus. O fator genético, contudo, parece ser importante no desenvolvimento de patologias nos infectados (MANNS & BLATTNER, 1991).

Nos EUA, dos 4,5 milhões de amostras de sangue doadas, 0,016% mostraram-se reagentes para o HTLV-1, pelo método de ELISA e confirmado pelo WB. No Japão, a prevalência deste vírus varia de 0 a 37% apresentando taxas mais elevadas no Sudoeste do país (Shikoku, Kyushu e Okinawa), onde 18% da população adulta têm anticorpos circulantes anti-HTLV-1 (MOROFUJI et al., 1993). Nas ilhas do Caribe (Jamaica e Trinidad-Tobago), a prevalência da infecção é de 3,9%, semelhante a algumas regiões da África e Melanésia (BARTHOLOMEW et al., 1990).

Aproximadamente 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-1 em todo o mundo (EDLICH et al., 2000). No Brasil, este vírus está presente em todos os estados onde foi pesquisado, com prevalências variadas (CORTES et al., 1989; GABBAI et al., 1993). Estimativas baseadas nas prevalências conhecidas, apontam 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1 (PROIETTI et al., 1994), o que torna o Brasil o país com o maior número absoluto de casos.

Estudos realizados entre doadores de sangue, mostram diferentes taxas de soroprevalência para as diferentes regiões, em São Paulo a taxa foi de 0,4% . A cidade de Salvador registra uma das mais altas taxas de infecção pelo



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



HTLV-1 (1,35%) em bancos de sangue (GALVÃO-CASTRO et al., 1997).

Recentemente um estudo de base populacional, na Bahia, revelou uma prevalência de 1,76% para a infecção pelo HTLV-1, na população geral

A prevalência do HTLV-2 é maior nos EUA e na Europa entre os usuários de drogas injetáveis (KHABBAZ et al., 1992; ZANETTI & GALLI, 1992), sendo este vírus responsável por 80% da soropositividade nos testes de detecção para os vírus (HTLV 1/2) no grupo de UDIs. No Vietnã do Sul, a prevalência foi de 60% para o HTLV-2 em usuários de drogas injetáveis (FUKUSHIMA et al., 1995). O HTLV-2 também é encontrado entre pigmeus, em Camarões (MAUCLÉRE et al., 1997). As prevalências foram mais elevadas em homens (4,6%) e mulheres (12,4%) com mais de 50 anos, na Guiné Bissau (POULSEN et al., 1997).

No Brasil, o HTLV-2 é endêmico entre populações indígenas nativas. Entre os índios Kaiapós, habitantes da região Norte brasileira, a prevalência desse vírus alcança 42% entre filhos de mães HTLV-2 positivas, sendo o subtipo IIa o mais encontrado e disseminado na população não indígena do Norte do Brasil (NOVOA et al., 1997).

2.2 VÍRUS HEPATOTRÓPICOS

2.2.1 VÍRUS DA HEPATITE C – VHC

2.2.1.1 Aspectos Gerais e Clínicos



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



A hepatite C constitui um grande problema de saúde pública do mundo. A OMS estima que aproximadamente 3% da população mundial está infectada com o VHC, o que corresponde a mais de 170 milhões de indivíduos. Grande parte é assintomática e não têm conhecimento do seu estado de portador do vírus. Cerca de 80% desses indivíduos persistem com infecção crônica e desses, 30 a 50% terão doença hepática, seja de caráter incipiente ou de uma forma mais agressiva incluindo cirrose e hepatocarcinoma (POYNARD et al., 1997; TONG et al., 1995).

Existe uma considerável variação da prevalência desta infecção (WASLEY et al., 2000). Nos EUA, a soroprevalência do VHC é de 1,8% na população adulta não selecionada (ALTER et al., 1999), contrastando com as altas taxas (até 25%) encontradas no Egito. Na Inglaterra é estimado que 0,5% dos adultos (200.000) estejam infectados pelo VHC e a maioria desses indivíduos não tem consciência da infecção (DEPARTMENT OF HEALTH, 2002)

É considerável a prevalência do VHC, em pacientes com hepatocarcinoma no mundo (28 a 75% na Europa, 29% a 41%, nos Estados Unidos da América do Norte, 6% a 55%, no Extremo Oriente e 29% a 58% na África), muitos desses casos ocorrem na presença de cirrose (COLOMBO & ROMEO, 1995). A infecção por este vírus tem sido a maior causa de transplante de fígado (DETRE et al., 1997).

Estudos experimentais realizados em primatas, demonstraram que o VHC participa efetivamente como fator etiológico da carcinogênese hepática primária (LINKE et al., 1987). Um estudo utilizando ratos, evidenciou que a proteína do core do VHC, protege os hepatócitos da apoptose, induzida por citocinas liberadas durante a inflamação do fígado, favorecendo a persistência do vírus e assim desenvolvendo a doença maligna (LASARTE et al., 2003). Ainda não foi elucidado qual o verdadeiro mecanismo patogênico do VHC na necrose dos hepatócitos. Todavia, existe um consenso de que a necrose seja mediada pelo sistema imune do hospedeiro, como também através de um efeito citopático direto do VHC, principalmente pelo genótipo 3 (COLOMBO et al., 1991; KUMAR et al., 2002). Há uma concordância de que a inflamação hepática é o principal fator que leva a fibrose e que a progressão da



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

fibrose não é linear, mas acelera-se com a idade, independente da duração da infecção pelo VHC (GHANY et al., 2003).

A infecção aguda do fígado pelo VHC é pouco freqüente. Entretanto, o tratamento nesta fase tem grande chance de impedir a evolução para infecção crônica, pois diversos estudos sugerem que na infecção aguda o vírus é mais sensível à terapia do que na infecção crônica estabelecida. Jaeckel et al. (2001) trataram com interferon pacientes infectados com hepatite C aguda e obtiveram 98% de cura.

No Japão, em outro estudo foi relatado que o VHC na fase aguda era extremamente sensível ao interferon durante as primeiras quatro semanas, mas a demora na iniciação do tratamento, por um ano, reduziu significativamente a resposta esperada (NOMURA et al., 2004). As diferentes respostas da hepatite aguda e crônica ao tratamento ainda precisam ser bem esclarecidas.

Além da doença crônica do fígado, a infecção pelo VHC, pode causar manifestações extra-hepáticas tais como, crioglobulinemia, glomerulonefrite membrano-proliferativa, fibrose pulmonar, alterações da tireóide e artrite reumatóide (AGNELLO DE ROSA, 2004).

2.2.1.2 Características do VHC

Designado Hepacivírus pertencente à família Flaviviridae, o VHC é um vírus pequeno, envelopado, com genoma constituído por uma molécula de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, com aproximadamente 10.000 nucleotídeos (CHOO et al., 1989). Nessa seqüência, se encontra um marco aberto de leitura (open reading frame-ORF) que compreende quase todo o genoma e codifica uma poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos. A proteína do precursor de VHC é processada por proteases do vírus e da



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



célula hospedeira para gerar proteínas estruturais e não estruturais (NS). As proteínas estruturais do VHC são: a proteína do core (C) e as glicoproteínas do envelope E1 e E2. As proteínas não estruturais compreendem as várias proteases (NS2, NS3, NS4(A;B) e NS5(A)), uma helicase e uma RNA polimerase necessária para replicação viral (NS5B).

O genoma do VHC, apresenta um notável grau de variabilidade, determinando variações na seqüência do RNA e conseqüentemente mutação gênica. A análise comparativa de sua seqüência, evidenciou a existência de pelo menos seis genótipos virais, que diferem até 30% na seqüência dos nucleotídeos, subtipados em: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4, 5 e 6 (SIMMONDS et al., 1994; ROSENBERG, 2001). Não existem fatos evidentes sugerindo que o genótipo interfira no resultado da infecção por VHC, mas a resposta à terapia correlaciona-se de forma clara com o genótipo (WEINER et al., 1992; KANAL et al., 1992).

2.2.1.3 Aspectos Epidemiológicos

O VHC apresenta distribuição cosmopolita, com 3% (mais de 170 milhões) da população mundial infectada por este agente, sendo 2,4 milhões de pessoas somente no Brasil (WHO, 2000). No entanto, estudos revelaram que existe uma considerável variação geográfica quanto aos subtipos do VHC, predominando os subtipos 1a e 1b nos Estados Unidos, Japão, Europa e



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



América Latina, enquanto os subtipos 2a e 2b tem uma distribuição universal (MC OMISH et al., 1994). Os subtipos 3a e 5 são observados com maior prevalência em países da América do Sul, e em menor grau, na Europa e Estados Unidos. O subtipo 4 é endêmico no Egito, Gabão e em países do Oriente Médio e o subtipo 6 predomina em doadores de sangue, nativos de Hong Kong.

Wasley & Alter (2000) identificaram em suas análises de prevalência três padrões de transmissão: 1- na Inglaterra e nos EUA, onde a maioria das infecções por VHC é encontrada nos indivíduos com idade entre 30-49 anos, indicando que o risco da transmissão era maior na população jovem do passado do que nos jovens da atualidade e o principal fator de risco era o uso de drogas injetáveis (UDIs); 2- no Japão, onde a maioria das infecções é encontrada nos idosos, observou-se, que o risco de infecção por VHC era maior num passado mais distante; 3- no Egito, pôde-se observar que as taxas elevadas da infecção foram encontradas em todas as faixas etárias. Nos dois últimos países, a contaminação dos equipamentos para administração de vacinas e os procedimentos inseguros utilizados na saúde, podem ter sido meios importantes de transmissão

No Reino Unido às estimativas foram baseadas em análises de grupos de baixo risco (mulheres que nunca tiveram filhos e doadores de sangue). Esses dados, sugerem uma prevalência de até 0,5% na população geral, em contraste com um estudo realizado entre os UDIs na Inglaterra, onde foi encontrada uma prevalência de 30%, alcançando taxas de 70%, em indivíduos



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



que tinham injetado drogas por um período mais longo. Neste estudo, evidenciou-se, que o VHC era mais comum entre jovens adultos masculinos (relação homem/mulher-2:1) e em usuários de droga predominando o genótipo 3. Entretanto, aproximadamente 50% de todas as infecções foram associadas ao genótipo 1 (MOHSEN, 2001).

O segundo fator de risco para a transmissão, nesta pesquisa, foi à transfusão sanguínea. Porém, desde 1993, com a realização da pesquisa de anticorpos anti-HCV e atualmente, a pesquisa do RNA viral, em todos os componentes sanguíneos, o risco de transmissão do VHC, por esta via, tornou-se extremamente baixo no Reino Unido (SOLDAN et al., 2003).

Em relação à transmissão sexual, existem muitas controvérsias. Nos estudos de prevalência dos parceiros sexuais dos indivíduos com infecção crônica de VHC, encontrou-se uma taxa média da infecção de 1,5%, e parte desta taxa, pode ser explicada por outra forma de transmissão, como compartilhamento de seringas (ANÔNIMO, 1998). Estudo realizado em 895 parceiros heterossexuais monogâmicos de indivíduos infectados pelo VHC, realizado em 10 anos, não encontrou nenhuma evidência de transmissão sexual por este vírus (VANDELLI et al., 2004). Entretanto, outro estudo mostrou uma associação entre o comportamento sexual de alto risco e a infecção pelo HCV (DEPARTMENT OF HEALTH, 2002).

Na Inglaterra, prevalência da infecção pelo VHC nos profissionais da saúde é comparável àquele da população geral (0,5%). A chance de um profissional de saúde transmitir o vírus a um paciente é muito baixo, mesmo

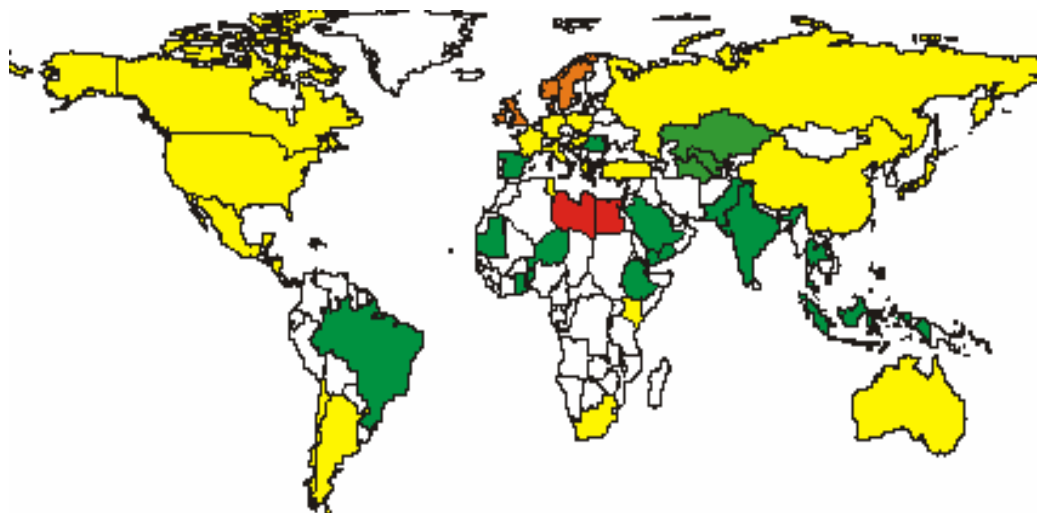


UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



durante os procedimentos de risco (exposição de sangue). Ainda assim, na Inglaterra, o profissional que contrair o vírus (presença RNA viral) deve interromper sua atividade. Os acidentados que se infectarem durante sua atividade profissional devem ser tratados (terapia fase aguda) e acompanhados, com objetivo de erradicação do vírus (JAECKEL et al., 2001; NOMURA, 2004). Foi evidenciado também em um estudo realizado em presídios, comprovando uma alta prevalência (37%) de prisioneiros positivos para o VHC (SKIPPER et al., 2003).

No Brasil, estudos de prevalência em doadores de sangue variam de 1,4% a 2,4% de indivíduos infectados com VHC, nas diferentes regiões (WHO, 2000). Na Bahia, especialmente na população de Salvador e cidades circunvizinhas, foram observados 1,5% de positividade em indivíduos acima de 20 anos com predominância do genótipo do tipo 3, seguido pelos genótipos 1 e 2 (ZARIFE et al., in press). Figura 2





UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

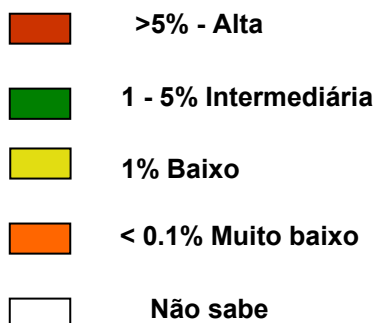


Figura 2: Prevalência mundial da infecção pelo VHC. Fonte CDC 2001

2.2.2 VÍRUS DA HEPATITE B -VHB

2.2.2.1 Aspectos Gerais e Clínicos

Entre as diversas hepatites virais de transmissão parenteral, a hepatite B é a mais estudada e conhecida. O VHB, age ao longo dos anos levando a uma proliferação desordenada dos hepatócitos, produzindo alterações estruturais do fígado, causando o aparecimento de tumor, que pode ser benigno ou maligno (MIES & LOSCER, 1986). Apesar da existência da vacina contra hepatite B, a infecção pelo VHB ainda tem alta taxa de prevalência no mundo, o que explica a alta morbi-mortalidade associada a este vírus.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

A transmissão ocorre por via parenteral, relação sexual e via vertical (grande importância, pela maior probabilidade de evoluir para forma crônica), ocorrendo também através de lesões na pele e mucosa, contatos com outros fluidos biológicos, acidentes com agulhas, ou por outros instrumentos contaminados como na perfuração para colocação de brincos e tatuagens (MIES & LOSCHER 1886; LEE, 1997). Ainda existem outras formas de transmissão, tais como, transplantes de órgãos, procedimentos odontológicos, cirúrgicos e de hemodiálise, que desrespeitam as normas universais de biossegurança, além do uso de drogas injetáveis, e equipamentos utilizados por barbeiros, por acupunturistas, manicures, entre outros (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). O contato sexual mostrou-se responsável pelo maior número de casos, sendo a Hepatite B considerada uma doença sexualmente transmissível (KOFF, 1993).

Nessa infecção, a maioria dos indivíduos (80 a 90%) apresenta recuperação espontânea na fase aguda que pode ser sintomática, caracterizada por mal estar, cefaléia, febre, anorexia, astenia, fadiga, náuseas e vômitos. Quando assintomática (mais comum em jovens), ocasionalmente ocorre hepatite fulminante. Todavia, 3% a 5% dos indivíduos (até 95% das crianças), evoluem para estado crônico da doença, marcado pela presença do AgHBs, por mais de seis meses (LOK & MCMAHON, 2004). O estado crônico também pode ou não apresentar sintomatologia, porém, apresenta grande risco de desenvolver complicações, tais como: falência do fígado, cirrose e hepatocarcinoma.

De acordo com Dutra (1999), o período de incubação do VHB varia de 30 a 180 dias; a pessoa infectada transmite o vírus por um período de duas a três semanas, antes do aparecimento dos sintomas (quando presentes), e durante toda a fase de evolução da doença.

A infecção pelo vírus da hepatite B pode ser influenciada por muitos fatores como: estado imune do indivíduo, idade em que ocorre a infecção e o nível de replicação viral.

2.2.2.2 Características do VHB



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Pertencente a família hepadnaviridae, que infecta preferencialmente hepatócitos, o VHB é uma partícula esférica, de 42nm de diâmetro (partícula Dane), que apresenta no seu interior, um genoma constituído por fita dupla de DNA, com aproximadamente 3000 pares de bases; nesta seqüência, existem quatro marcos de leitura abertos (“open reading frame” - ORF) que codificam para a enzima polimerase, proteínas do envelope (pré S1, S2 e S), pré-core/core e proteína X. O *ORF 1*, do gene polimerase, codifica a DNA polimerase e a transcriptase reversa, o *ORF 2* envelope, codifica antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), formando a estrutura externa, e o *ORF3* core, codifica antígeno core da hepatite B (HBcAg, encontrado somente no fígado), e outro antígeno mais interno HBeAg solúvel, encontrado na circulação sanguínea (HOLLINGER & LIANG, 2001).

Os antígenos AgHBs, AgHBc e AgHBe, são produzidos em maior quantidade que a partícula viral completa (partícula Dane). O HBsAg e HBeAg servem de marcadores sorológicos para a infecção por este agente.

O HBsAg apresenta como subtipo um determinante antigênico do grupo “a” comum a todos e outros subdeterminantes chamados de “d”, “y”, “w” e “r”. Portanto, é possível, subtipar o HBsAg, a partir de várias combinações, sendo as mais freqüentes: adw, adr, ayw, ayr (SHELOCK & DOOLEY, 1997). Atualmente foram identificados oito genótipos, sendo nomeados por letras de A, B, C.... H (ARAUZ-RUIZ et al., 2002).

O genótipo D encontra-se em toda parte do mundo, o genótipo A no Norte da Europa, América do Norte e África Central; os genótipos B e C são



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



encontrados na Ásia Oriental e Extremo Oriente, o genótipo E encontrado na maior parte da África e o F em populações indígenas das Américas; o genótipo H na América Central e o genótipo G na França e Estados Unidos (STUYVER et al., 2000; ARAUZ-RUIZ et al., 2002). No Brasil, em Salvador e no Acre, o genótipo mais encontrado foi A , seguido pelo F e D (Filho, H. P. S., 2005)

2.2.2.3 Marcadores Imunológicos para Hepatite B. Fonte: (Guia de Bolso – MS, 2004)

1- Antígeno de superfície B (AgHBs) é o primeiro marcador a aparecer, sendo detectado no sangue cerca de três semanas após a infecção, permanecendo por três meses (curso normal da infecção). Sua presença pode indicar fase de infecção aguda, e fase crônica quando presente por mais de seis meses.

2- Anticorpos IgM e IgG contra o antígeno do core viral (anti-HBc total) aparecem pouco depois do AgHBs. A presença do marcador anti-HBc indica episódio de infecção. O anti-HBc IgM é marcador de infecção recente e permanece por seis meses. Na fase crônica, pode estar presente no momento de replicação viral. O anti-HBc IgG esta presente nas infecções agudas e crônicas e pode permanecer durante toda a vida. Pode ocorrer a presença simultânea de AgHBs e anti-HBc IgM ou AgHBs e anti-HBc IgM e IgG indicando, também infecção aguda.

3- AgHBe indicador de replicação viral. Sua positividade indica alta infectividade.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

4- DNA/VHB (quantitativo), os níveis deste DNA, durante a fase de replicação estão acima de 100.000 cópias/ml. Porém, níveis inferiores a 100.000 cópias/ml podem ser detectados em qualquer fase da doença, mesmo na convalescença.

5- Anti-HBe surge após o desaparecimento de HBeAg e indica o fim da fase de replicação. Seu surgimento indica melhora bioquímica e histológica.

6- anti-HBs é o anticorpo que confere imunidade ao vírus, estando presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, indica cura e imunidade. Aparece isoladamente em pessoas vacinadas.

2.2.2.4 Aspectos Epidemiológicos

A Organização Mundial de Saúde (2004) estima que dois bilhões de pessoas no mundo já foram infectadas pelo VHB, dos quais 350 milhões são portadores crônicos. Ocorrem entre quatro a cinco mil mortes por ano nos EUA devido à cirrose e hepatocarcinoma, que acometem 15 a 25% das pessoas com infecção crônica por este vírus (CDC, 2001a, 2001c). Na população geral, a infecção pelo VHB acomete preferencialmente indivíduos na faixa etária entre 20 a 40 anos.

A infecção pelo VHB apresenta alta endemicidade onde a prevalência do AgHBs é maior que 7%, ou onde 60% da população têm evidência sorológica de infecção prévia. As regiões envolvidas nesta condição são: África, parte da América do Sul, Sudoeste da Ásia, China, partes do Oriente Médio e ilhas do Pacífico. São consideradas como áreas endêmicas intermediárias aquelas nas quais as prevalências do AgHBs variam de 2% a 7% e a prevalência de



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



infecção prévia é maior que 20% e menor que 60% (Europa Oriental e Mediterrânea, parte da América do Sul, Oriente Médio e Rússia). A infecção é considerada de baixa endemicidade nas regiões da América do Norte, Europa Ocidental e Austrália, onde a prevalência do AgHBs é menor que 2% e a infecção prévia menor que 10% (MAHONEY, 1999) (Figura 3).

No Brasil, a região Sul apresenta baixa prevalência; as regiões Centro Oeste, Sudeste e Nordeste, possuem prevalência intermediária. A região Amazônia, o Estado do Espírito Santo e a região Oeste do estado de Santa Catarina e Paraná, são consideradas áreas de alta prevalência.

Desde 1994, tem sido realizado como rotina a aplicação universal da vacina (DNA-rec do VHB) em crianças com menos de um ano de idade, em indivíduos que residem em áreas de alta prevalência, nos profissionais da área de saúde, doadores de sangue, pacientes politransfundidos, indivíduos das forças armadas, presidiários, profissionais do sexo e populações indígenas, entre outros (FUNASA, 2002).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

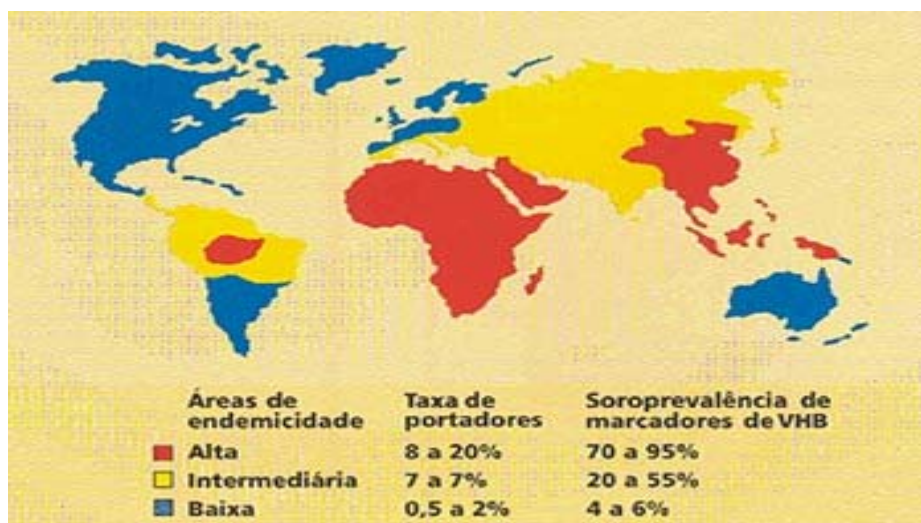


Figura 3: Zona de endemicidade de infecção crônica pelo VHB. Fonte: WHO 2003

2.3 CO-INFECÇÕES

2.3.1 VHC e VHB

O número exato dos pacientes co-infectados com o VHC-VHB é desconhecido. Em um estudo europeu foi encontrada uma taxa de 0,68% de co-infecção (VHC -VHB) em uma população saudável aleatoriamente selecionada de 2200 indivíduos (ATANASOVA et al., 2004). De acordo com Liaw (1995), as taxas de co-infecção de pacientes com hepatite B crônica variam de 9% a 30%, dependendo da região geográfica.

Na Itália, as taxas de co-infecção aumentaram com idade, sendo mais altas nos pacientes com 50 anos (GAETA et al., 2003). Estes achados, podem estar sub estimados, pois, nenhum estudo em grande escala foi realizado para



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



determinar a prevalência real dos pacientes com ambas as infecções virais. Existem ainda casos de infecção sorológica silenciosa do VHB, isto é, pacientes com o antígeno de superfície (HBsAg) negativo, mas com DNA/VHB detectável no plasma dos pacientes com hepatite crônica (ZIGNEGO et al., 1997).

2.3.1.1 Interação da Co-infecção VHC e VHB

Diversos estudos, mostraram que a co-infecção VHB-VHC afeta a resposta imune. A infecção pelo VHC pode suprimir a replicação do VHB, fazendo com que os pacientes infectados com hepatite B crônica e também infectados pelo VHC, tenham níveis mais baixos do DNA/VHB, pois a atividade da DNA/polimerase do VHB é diminuída, promovendo uma diminuição do AgHBs e AgHBe (CHU et al., 1998). Estes pacientes co-infectados ainda podem fazer soroconversão dos antígenos AgHBs e Ag HBe para seus respectivos anticorpos (DAI et al., 2001). Em outro estudo, foi observado, que a proteína do core do vírus C, suprime a atividade do potencializador do VHB, afetando desse modo a transcrição dos antígenos desse vírus. Este efeito inibitório, parece ser mais pronunciado no genótipo 1 do VHC in vitro e in vivo (SCHUTTLER et al., 2002).

Durante a replicação do DNA/VHB, os níveis do RNA/VHC estão diminuídos nos pacientes co-infectados (ZARSKI et al., 1998) Na Itália, 71% dos pacientes co-infectados (VHC-VHB) tiveram uma diminuição expressiva do



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



RNA/VHC, quando comparados com uma diminuição de apenas 14% do RNA/VHC em pacientes mono-infectados pelo VHC (PONTISSO et al., 1993).

A replicação do VHB, nos co-infectados, pode resultar em uma maior inflamação do fígado, como demonstrado pelos estudos da replicação do VHB e níveis elevados da transaminase (TGP). Porém, esse mesmo impacto não foi evidenciado na replicação do VHC (OHKAWA et al., 1995). Além disso, nos pacientes co-infectados, observou-se níveis mais baixos do DNA/VHB e do RNA/VHC, quando comparados com o grupo controle de mono-infectados, indicando que a supressão simultânea é recíproca (JARDI et al., 2001). Um dos vírus desempenha papel dominante e o outro inibitório. O tempo da infecção tem um papel na determinação do vírus dominante, porém, os dois vírus podem alternar sua dominação. O efeito dominante mais observado, parece ser a supressão do VHB pelo VHC (LIAW, 1995, 2003).

2.3.2 Co-infecção VHB e HIV

Segundo LEE (1997), dois terço dos casos de câncer de fígado no mundo são causados pelo VHB. Nos EUA (Centers for Diseases Control), a infecção crônica por VHB não é listada como infecção oportunista em paciente HIV positivo. Porém, estes vírus utilizam as mesmas vias de transmissão, o que torna comum a presença desta co-infecção. Os pacientes HIV positivos, por apresentarem um sistema imune suprimido, e não responderem de maneira eficaz a vacina contra VHB, são os que mais evoluem para doença de fígado,



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



quando em contato com VHB, pois, possuem respostas atípicas, apresentando níveis elevados do DNA/VHB, que contribuem para evolução da doença crônica (THIO, 2003).

2.3.3 Co-infecção VHC e HIV

A prevalência da co-infecção (VHC/HIV) varia de 15 a 70%, apresentando taxas mais elevadas em indivíduos que adquiriram o HIV através do uso de droga injetável. A progressão para a cirrose, é muito mais rápida nesses pacientes co-infectados, com 25% desses casos evoluindo em 15 anos. As associações Européia e Americana para o estudo das doenças do fígado recomendam que todos os indivíduos HIV positivos, sejam testados para VHC. A co-infecção VHC/HIV, afeta bruscamente o curso da infecção por VHC. Atualmente, a doença do fígado é uma das causas principais de morbimortalidade dos pacientes HIV positivos (NELSON et al., 2003).

O efeito da infecção pelo VHC na progressão do HIV, principalmente em relação à terapia, ainda não foi esclarecido. Todavia, é evidente que a infecção pelo VHC está associada a um risco aumentado de desenvolver hepatotoxicidade em resposta à terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), sendo de extrema importância à realização de testes para monitorar a função hepática de pacientes co-infectados que recebem HAART. Um desses testes é a dosagem dos níveis das transaminases (TGO/TGP) para definir o impacto de HAART nesses pacientes (NELSON et al., 2003; DIETERICH et al., 2004).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



2.3.4 Co-infecção HTLV e HIV

A infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 é um achado comum em pacientes infectados com HIV. Estudos realizados por Khabbaz et al (1992) evidenciaram 5% de infecção por HTLV-1 e 2, em pacientes infectados com HIV, em New Orleans e Louisiana, semelhante a taxa (6,4%) encontrada em Londrina, Brasil (Marimoto et al, 2005), Brites et al (2001) evidenciaram até 20% de infecção por HTLV-1 em pacientes positivos para HIV-1, no estado da Bahia, Brasil. Primariamente, devido ao fato desses vírus infectarem a mesma célula, foi sugerido que a co-infecção potencializava a citopatogenicidade, e que o HTLV-1 aumentava a replicação do HIV. Com isso, ocorreria uma mais rápida progressão para aids, porém, persistem controvérsias a esse respeito (GOTUZO et al., 1992; SCHECHTER et al., 1997). Contudo, é sabido, que pacientes duplamente infectados (HTLV/HIV), evoluem mais facilmente para doença neurológica (paraparesia e mielopatias), e doenças dermatológicas graves. Como consequência potencial, um menor tempo de sobrevida desses pacientes (BEILKE et al., 1994; BRITES et al., 2001, 2004).

Sabendo-se que esses dois vírus infectam preferencialmente a célula T CD4 + e que o HIV ocasiona depleção no número dessas células, enquanto o HTLV-1 imortaliza as mesmas, é de grande importância que as consequências da co-infecção por estes vírus sejam melhor investigadas e compreendidas.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



3 Objetivos

3.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer a prevalência da hepatite B e C em pacientes infectados pelo HIV, HTLV e co-infectados pelo HIV-HTLV, na cidade de Salvador-BA.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- A** - Determinar as características epidemiológicas para cada grupo estudado
- B** - Identificar os fatores de risco associados a cada co-infecção
- C** - Determinar a prevalência dos marcadores sorológicos VHB em cada grupo
- D** - Identificar a presença de infecção ativa (viremia) para VHC

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Todos os pacientes participantes selecionados para este estudo são matriculados e acompanhados clínica e laboratorialmente no ambulatório do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), na cidade de Salvador, Bahia – Brasil.

4.2 GRUPOS ESTUDADOS

4.2.1 Grupo 01 - Pacientes portadores do HIV 1 e 2

Este grupo foi constituído de 200 pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que realizam seus exames de monitoramento da infecção pelo HIV (contagem de células CD4+ e carga viral) no laboratório de Retrovírus (HUPES). Foi realizada coleta de sangue, através de punção de veia periférica, em tubos a vácuo de 10 mL, sem anticoagulante. Após a formação do coágulo e posterior centrifugação, os soros obtidos foram acondicionados em tubos e estocados a - 20°C. Todas essas amostras foram testadas para o HTLV. Todos os pacientes foram informados sobre o objetivo da pesquisa e assinaram um termo de consentimento validado pelo comitê de ética (anexo 1), autorizando sua participação e foram encaminhados para entrevista, onde foi preenchido um questionário individual (anexo 2). Projeto previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES (anexo 3)

4.2.2 Grupo 2 - Pacientes portadores do HTLV 1 e 2

Este grupo foi constituído por 213 pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico sorológico somente para o HTLV 1 e 2, realizado através do teste de ELISA e confirmado pelo Western-Blot. As amostras de soro destes pacientes (testadas HTLV) devidamente armazenadas, foram obtidas de forma aleatória, junto ao Serviço de Imunologia



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



(HUPES). As informações necessárias para o preenchimento do questionário (anexo 2) foram coletadas dos bancos de dados do referido serviço pela autora do trabalho.

4.2.3 Grupo 3 - Pacientes portadores do HIV 1 e 2 e HTLV 1 e 2

Este grupo foi constituído de 38 pacientes, maiores de 18 anos de ambos os sexos, que possuem diagnóstico clínico e laboratorial comprovado para as duas infecções. Estes pacientes também realizam o controle da infecção pelo HIV no Laboratório de Retrovírus, e foram selecionados do mesmo modo que o grupo 01.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi criado um banco de dados, com as informações obtidas através do questionário (anexo 2) no programa SPSS 11.5. Os testes Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para as análises estatísticas, sendo considerados significantes os valores de $p \leq 0,05$.

4.4 MARCADORES UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO

4.4.1 Hepatite B (ELISA -Enzyme-linked immunosorbent assay)

Foi realizada a pesquisa do antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (AgHBs) pelo ELISA tipo sanduíche (ETI-MAK-4, DiaSorin). As placas eram sensibilizadas com anticorpo monoclonal anti-HBs (camundongo), e o antígeno foi detectado através do conjugado que contém outro anticorpo monoclonal anti-HBs (carneiro), ligado a peroxidase. A sensibilidade do ensaio é de 100%, com especificidade de 99,9%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Para pesquisa dos anticorpos totais (anti-HBc total IgG e IgM), contra o antígeno Core viral (AgHBc), foi utilizado um teste ELISA tipo competição (ETI-AB-COREX-2, DiaSorin). As placas eram sensibilizadas com antígeno recombinante HBc (HBcAg rec), e o complexo antígeno-anticorpo (Ag-Ac) foi detectado através da utilização do conjugado contendo anticorpo monoclonal anti-HBc, ligado a peroxidase. A sensibilidade do ensaio é de 100 % e a especificidade é de 99,5%. (Tabela 1)

Tabela 1 - Perfis Sorológicos Observados em Indivíduos Infectados pelo HBV

Perfil	Ag HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs
Aguda Recente	+	-	-	-
Aguda Recente	+	+	-	-
Aguda	+	+	+	-
Crônica Ag HBs +6 meses	+	-	+	-
Episódio de infecção sem imunidade	-	-	+	-
Episódio de infecção com imunidade	-	-	+	+
Vacina	-	-	-	+

4.4.2 Hepatite C (ELISA)

Foi realizado teste sorológico para pesquisa de anticorpos, contra os antígenos do vírus C (anti-HCV), por ELISA Indireto, (ETI-Ab-HCVK-3, DiaSorin). As placas eram sensibilizadas com polipeptídeos das regiões estruturais (c22 e c23 recombinantes) e não estruturais do VHC (NS4 e NS5 peptídeos) e um conjugado contendo imunoglobulina IgG de cabra anti-IgG humana, ligado a peroxidase utilizados para detecção do complexo Ag-Ac em indivíduos positivos. O ensaio possui sensibilidade de 100% e especificidade de 99,6%. Todos



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



os procedimentos realizados seguiram rigorosamente as instruções descritas pelo fabricante do Kit (DiaSorin).

4.4.2.1 Ensaio Recombinante imunoblot para o VHC (RIBA)

Como teste confirmatório foi realizado o teste RIBA 3.0 (imunoblot para detecção de anticorpos anti-HCV, CHIRON), em todos os pacientes que foram positivos para o VHC no teste de ELISA. O RIBA utiliza antígenos recombinantes do vírus C (C33c e NS5) e peptídeos sintéticos (C100p, 5-1-1p, e C22p), fixados como bandas individuais em cada área das fitas de nitrocelulose.

Primeiramente amostras e controles diluídos foram incubados com as fitas. Anticorpos específicos para os antígenos do VHC, se presentes, ligam-se às áreas correspondentes na fita. Posteriormente foram realizadas lavagens com o tampão (presente no kit), seguido de aspirações para retirar componentes inespecíficos. Em seguida foi colocado conjugado (presente no kit) composto de anti-IgG humana ligado a peroxidase. O anticorpo anti-IgG do conjugado, liga-se à porção FC da IgG humana (quando a reação for positiva), formando o complexo Ag-Ac-Ac-Enzima. Novas lavagens com o tampão foram realizadas para retirar o conjugado que não se ligou (reação negativa).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Finalmente foi colocado o substrato (peróxido de hidrogênio e 4-cloro-1-naftol), com as reações positivas resultando na produção de uma reação colorida insolúvel azul-escuro para cada antígeno específico do VHC, sendo a reação bloqueada pelas lavagens finais.

O resultado positivo da amostra para o anti-HCV foi determinado pela comparação da intensidade de cada banda reagente para VHC, com a intensidade das bandas de controle de IgG humana, nível I e nível II, presentes em cada fita. A interpretação dos resultados se deu da seguinte forma:

- ❖ **NEGATIVO** - Nenhuma banda VHC apresentando 1+ (igual controle IgG, nível 1)

ou maior reatividade, ou presença somente da banda hSOD com reatividade igual ou maior a 1+.

- ❖ **INDETERMINADO** - Qualquer única banda VHC com reatividade igual ou maior

do que 1+, ou presença da banda hSOD com reatividade igual ou maior que 1+, associada com uma ou mais bandas VHC com reatividade igual ou maior que 1+.

- ❖ **POSITIVA** - Presença de pelo menos duas bandas VHC com reatividade igual ou maior que 1+ e ausência de reatividade da banda hSOD.

A intensidade da banda menor que o controle interno IgG nível 1, esta abaixo do limite de reatividade para este ensaio. (RIBA CHIRON HCV 3.0) (Figura 4).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Interpretação	Controle IgG Nível II	c100(p) 5-1-1(p)	c33c	c22 (p)	NS5	hSOD	Controle IgG Nível I
Positivo							
Positivo							
Indeterminado							
Indeterminado							
Negativo							
Negativo							

Figura 4– localização das bandas na fita do RIBA. (Fonte - RIBA CHIRON HCV

3.0)

4.4.2.2 Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) para o VHC

Dos pacientes com sorologia positiva para VHC, foi coletado 5mL de sangue em tubo a vácuo, com o anticoagulante EDTA-K3, para a realização da PCR qualitativo.

Foi utilizado 1 mL de plasma para lise do VHC em um tampão contendo 9 mL de tiocianato de guanidina 5 mol/L, triton X-100 e alta concentração de salina (NucliSens® Lysis Buffer, Biomerieux). Este tampão solubiliza as proteínas e os lipídios, levando à inativação dos agentes infecciosos presentes na amostra. Desse modo, as partículas virais são desintegradas e o ácido nucléico é liberado.

O isolamento do RNA viral foi realizado a partir da adição de 50 µL das partículas de sílica aos tubos contendo tampão de lise e amostra. A partir desta etapa inicia-se o processo da purificação do ácido nucléico com a adsorção do RNA do VHC à sílica, tornando-o



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



imobilizado em fase sólida e permitindo a realização de sucessivas etapas de lavagens automatizadas (Extractor – Biomerieux) com a utilização de etanol e acetona que eliminam por completo os materiais solubilizados presentes na amostra. Na fase final utilizou-se um tampão com baixa concentração de salina para a eluição do RNA do VHC, aprisionado à sílica. O resultado desta extração é um ácido nucléico altamente purificado e livre de fatores inibitórios.

Para a PCR, foram utilizados os iniciadores de sequência (Invitrogen™) da região 5'NC do genoma viral do VHC descritos abaixo:

KY78 - CACTCGCAAGCACCTATCAGGCAGT

KY80 - GCAGAAAGCGTCTAGCCATGGCG

Para a realização da RT-PCR e a PCR foi preparado uma mistura contendo 31µl de água destilada, 16µl do tampão da enzima, 2,8µl de manganês (0,85 mM), 4µl de cada iniciador de sequência (Ky78 e Ky 80) (150nM), 1,6µl de pares de bases (dNTPs) (200µM) e 8µl da enzima *Thermus Thermophilus* (5U). Os reagentes utilizados na mistura acima são foram os da Applied Biosystems e as quantidades descritas são suficientes para realização de cinco testes. Foram distribuídos 18 µl da mistura e 5 µl do RNA extraído e purificado em tubos para PCR (0,2 µl tubo). Estes tubos foram colocados em um termociclador GenAmp® PCR Systems 9700, Applied Biosystems 1grau/segundo, seguindo o programa descrito a seguir (Tabela 2).

Tabela 2 – Ciclos de temperatura e tempo da transcrição reversa (RT) e PCR-VHC

	Temperatura (°C)	Tempo	Número de Ciclos
RT-PCR	53	45 min	
	94	2 min	
Desnaturação	94	30 seg	10
Anelamento	54	30 seg	
Extensão	72	1 min	
Desnaturação	94	30 seg	25
Anelamento	60	30 seg	
Extensão	72	1 min	
Extensão final	72	7 min	
Resfriamento	4	“Infinito”	

As amostras amplificadas (10µl) foram coradas em tampão Blue Juice 10x (2µl) (Invitrogen™) e aplicadas em gel de agarose a 2% com TBE 1x (Tris Borato-EDTA), contendo 5µl brometo de etídio (10mg/mL), para realização da eletroforese por uma hora em 130V. Após este tempo o gel foi colocado contra luz ultravioleta para visualização das bandas. A presença de fragmentos de DNA amplificados foi evidenciado com a visualização de uma banda fluorescente localizada a altura de 250pb. Foi utilizado como referência o padrão de peso molecular de 50pb.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



O resultado foi considerado positivo, quando visualizados fragmentos de DNA com 250 pares de bases (Figura 5).

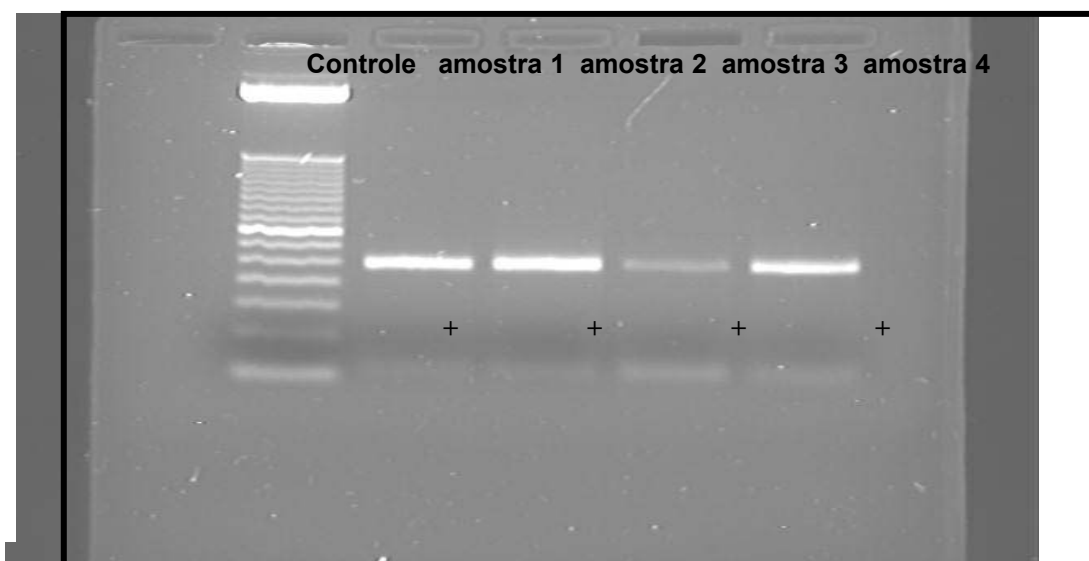


Figura 5 – Fotografia do gel de agarose dos resultados da RT-PCR de quatro pacientes (corado com brometo de etídio)

Vale salientar que todos os resultados dos pacientes foram entregues para serem colocados junto aos prontuários. (anexo-4).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E COMPORTAMENTAIS

A média da idade dos 200 pacientes do grupo 1 (HIV+) foi 39 anos. Nesse grupo, 54,5% dos indivíduos eram do sexo masculino. Quanto ao estado civil 30,8% dos pacientes eram casados e os demais divorciados, solteiros ou viúvos. No grupo 2 (HTLV+), a média da idade observada foi 49 anos e 46,6% dos pacientes eram homens. Quanto ao estado civil 54,0% eram casados e 46,0% eram divorciados, solteiros e viúvos. Dos 38 pacientes do grupo 3 (HIV/HTLV+), a média da idade foi de 43 anos, e a proporção de indivíduos do sexo masculino (62,5%) foi significativamente maior que nos grupos mono-infectados ($p=0,001$). Nesse grupo 41,9% eram casados e os demais solteiros e viúvos, (Tabela 3).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Tabela 3 Características demográficas dos pacientes de acordo com os grupos
estudados

Variáveis	Grupo 1(HIV+) N=200	Grupo 2 (HTLV+) N=213	Grupo 3 (HIV/HTLV+) N=38
Idade Media (DP)	39 (9,6)	49 (13)	43 (8,2)
Sexo % Masculino	54,5	46,6	62,5 *
Feminino	45,5	53,4	37,5
Razão homem / mulher	1,2 :1	1:1	1,6 :1
Estado civil % Casado	30,8	54,0	41,9
Divorciado	8,6	9,4	0,0
Solteiro	46,6	31,9	41,9
Viúvo	14,0	4,7	16,1

N=número de pacientes, DP=desvio padrão, * p= 0,001comparado aos grupos de mono-infectados

A caracterização da atividade sexual, no grupo 1, mostrou que 68,7% eram heterossexuais, 15,7% eram homossexuais e 15,7% bissexuais. Quanto à frequência do uso de preservativo, apenas 1,0% dizia usar sempre, 47,5% às vezes e 51,5 % nunca usaram. No que se refere ao número de parceiros desde do início da vida sexual até o momento da entrevista, 49,7% tiveram de um a 10 parceiros e 50,2%, tiveram mais que 10. Os 200 pacientes (grupo 1) indicaram ter parceiros com múltiplos parceiros mais frequentemente que os indivíduos do grupo 2 e 3 (85,1% versus 42,6% e 66,7%; $p<0,001$). No grupo 2, os heterossexuais correspondiam a 96,7%, bissexuais 0,5% e homossexuais 2,8%. Em relação ao uso de preservativo, 1,9% usavam sempre, 19,2% às vezes e 78,9% nunca usaram. Quanto ao número de parceiros, 75,9% tiveram de um a 10 parceiros, 24,1% mais



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



de 10, e 0,5% (1/213) nunca teve relação sexual (transmissão vertical). Quanto à orientação sexual, no grupo 3, foi observado que 81,3% eram heterossexuais, 9,4% bissexuais e 9,4% homossexuais. Neste grupo 56,3% usaram preservativo de forma esporádica e 43,8% nunca usarm ao longo de sua vida. (Tabela 4).

Tabela 4 Caracterização da atividade sexual e comportamento para os diferentes grupos

Atividade Sexual		Grupo 1 (HIV+) N=200 %	Grupo 2 (HTLV+) N=213 %	Grupo 3 (HIV/HTLV+) N=38 %
Orientação sexual	Hetero	68,7	96,7	81,3
	Homo	15,7	0,5	9,4
	Bisexual	15,7	2,8	9,4
Uso de preservativo		1,0		
	Sempre	47,5	1,9	0,0
	Às vezes	51,5	19,2	56,3
	Nunca		78,9	43,7
Número parceiro		49,7		
	< 10	50,2	75,9	65,5
	>10		24,1	34,5
Parc. c/ múltiplos parc.		85,1*		
		56,4	42,6	66,7
Sexo Anal			ND	
				53,1
Sexo Comercial		15,5		
			ND	28,1

ND = Informação não disponível
grupos

* p= 0,001 em comparação com os demais



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Foi possível observar também, a frequência dos fatores de risco para aquisição das infecções estudadas. No grupo 1, 16,2% dos pacientes eram usuários de drogas ($p=0,001$), desses 35,5% usavam drogas injetáveis, 35,5% inaladas e 29% utilizavam outros tipos de drogas (LSD não injetável e maconha, crack). Dos 200 pacientes estudados, 35,3% tinham parceiros que faziam uso de drogas injetáveis, enquanto que no grupo 2, apenas 8,1% dos parceiros usavam drogas injetáveis, diferença esta que foi significativa ($p=0,001$). Ainda no grupo 1, dos 200 pacientes 8,0% tinham sido submetidos à transfusão de sangue e derivados, 8,6% diziam ter sofrido algum tipo de acidente perfuro-cortante (objetos domésticos, manicures). Em relação ao uso de drogas no grupo 2 (HTLV+) 3,3% eram usuários ($p=0,001$), desses, 66,7% faziam uso de droga injetável e 33,3% de forma inalada. Dos 213 pacientes desse grupo (2), 18,8% receberam transfusão de sangue ou derivados e 97,9% foram amamentados. No grupo 3, o consumo de drogas, foi observado em 32,3% dos pacientes ($p=0,001$), sendo 90% drogas injetáveis e 10% drogas inalada. Dos 38 pacientes, 46,4% tinham relação sexual com parceiros que faziam uso de drogas injetáveis, houve diferença significativa em relação ao grupo 2 ($p=0,001$), 15% receberam transfusão de sangue, 10,7% sofreram algum tipo de acidente perfuro-cortante (não relevantes ao estudo, pois era relato de acidentes domésticos) e 88,9 % foram amamentados, (Tabela 5).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Tabela 5 Freqüência dos fatores de risco para aquisição das infecções estudadas nos diferentes grupos

Exposição	Grupo 1 (HIV+) N=200 %	Grupo 2 (HTLV+) N=213 %	Grupo 3 (HIV/HTLV+) N=38 %
Uso de drogas	16,2^{***}	3,3^{***}	32,3^{***}
Tipo de Droga Injetável	35,5[*]	66,7[*]	90,0[*]
Inalada	35,5	33,3	10,0
Outras	29,0	0,0	0,0
Parceiros (UDIs)	35,3^{**}	8,1^{**}	46,0^{**}
	8,0[♦]		
Transfusão		18,8[♦]	15,0[♦]
Acidente Pêrfuro-cortante	8,6	ND	10,7
	ND	97,9^{***}	
Amamentado			88,9^{***}

^{***}p=0,001 diferença significativa em relação ao uso de drogas do grupo 1 e 3 em relação ao 2

^{*}p=0,001 tipo injetável foi estatisticamente significante em todos os grupos estudados

^{**} p=0,001 diferença significativa em relação aos parceiros que UDIs nos grupos 1 e 3 comparados ao grupo 2

[♦] p=0,001 diferença significativa em relação a transfusão nos grupos 2 e 3 comparado ao 1

^{***} OR para amamentação 9,2 (95% CI: 2,3-36,5), nos grupos 2 e 3

ND = Não Disponível



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Quanto à infecção prévia por doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), foi constatado que no grupo 1, 36,6% (73/200) pacientes tiveram algum tipo de DST (gonorréia, sífilis, HPV e Herpes), sendo a gonorréia a mais encontrada, a presença de HPV genital neste grupo foi significativa em relação ao grupo 2 e 3 ($p=0,001$). No grupo 2, a informação em relação à presença de DSTs (disponível apenas 132 pacientes), sendo que 27,3% (36/132), tiveram doença prévia. Desses, 92,4% (33/36) tiveram gonorréia, sendo a gonorréia a DST mais encontrada neste grupo quando comparada ao grupo 1 e 3 (35% e 50%, $p=0,000$), seguida pela sífilis 25%. No grupo 3, 57,8% (22/38) dos pacientes tiveram DSTs (50% tinham gonorréia e/ou sífilis), foi observado que a presença de sífilis foi significativamente maior ($p<0,001$), quando comparada aos grupos de mono-infectados. Além disso, nos 3 grupos estudados, alguns pacientes apresentaram mais de uma DST (Tabela 6).

Tabela 6 Freqüência de DSTs prévias nos diferentes grupos

Variáveis	Grupo 1 (HIV+) n (%)	Grupo 2 (HTLV+) n (%)	Grupo 3 (HIV/HTLV +) n (%)
DSTs	73/200 (36,6)	36/132 (27,3)	22/38 (57,8)*
Gonorréia	26/73 (35,0)	33/36 (92,4)***	11/22 (50,0)
Sífilis	17/73 (23,2)	9/36 (25,0)**	11/22 (50,0)**
HPV	22/73 (30,0)**	2/36 (5,5)	4/22 (18,1)
Herpes genital	19/73 (26,0)	6/36 (16,6)	5/22 (22,7)

*** $p=0,000$ no grupo 2 diferença significativa para a gonorréia em comparação com os outros dois grupos

** $p=0,00$ no grupo 3 diferença significativa para sífilis em comparação com os outros dois grupos



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



* $p < 0,001$ no grupo 3 diferença significativa para presença de DST em comparação com os outros dois grupos

*** $p = 0,000$ no grupo 1 diferença significativa para HPV em comparação com os outros dois grupos

5.2 RESULTADOS LABORATORIAIS

5.2.1 Prevalência das Hepatites B e C nos grupos estudados diagnosticados pela técnica ELISA

As análises feitas em pacientes do grupo 1 (HIV+) mostraram que a prevalência de infecção por Hepatite B foi de 22% (44/200). A prevalência do marcador AgHBs foi de 0,5% (1/200) e do anti-HBc 21,5% (43/200). O único paciente positivo para o AgHBs foi negativo para o anti-HBc. Quanto a Hepatite C, a prevalência encontrada nos pacientes infectados pelo HIV foi de 13,0% (26/200), avaliada pelo marcador anti-HCV.

No grupo 2 (HTLV+), a presença do marcador AgHBs foi de 2,3% (5/213) e anti-HBc foi de 18,8% (40/213). Dos cinco pacientes que apresentaram AgHBs positivo, quatro foram positivos também para o anti-HBc, resultando numa prevalência de 19,2% (41/213) de hepatite B. Ainda neste grupo, verificamos uma prevalência de 4,2% (9/213) para Hepatite C, avaliada pelo marcador anti-HCV.

No grupo 3 (HIV/HTLV+), a presença dos marcadores, AgHBs e anti-HBc foi de 21,0% (8/38), e 47,3% (18/38), respectivamente. Um paciente AgHBs positivo, foi



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



positivo também para o anti-HBc, resultando, numa prevalência global de 65,7% (25/38) para hepatite B. Em relação à hepatite C, a prevalência encontrada foi de 34,2% (13/38), pelo marcador anti-HCV.

A prevalência das hepatites B e C foi significativamente maior no grupo dos co-infectados quando comparado aos demais ($p < 0,001$ para todas as comparações). Foi observado também, que 23,6% (9/38) dos pacientes estavam infectados simultaneamente pelas hepatites B e C. Com respeito a esse parâmetro foi também observada diferença significativa quando comparado com os grupos do mono-infectados ($p < 0,001$) (Tabela 7).

Tabela 7 Prevalência dos marcadores sorológicos para Hepatites B e C

Marcadores	Grupo 1 (HIV +) N=200 n (%)	Grupo 2 (HTLV+) N=213 n (%)	Grupo 3 (HIV/HTLV +) N=38 n (%)
HBsAg	1 (0,5)	5 (2,3)	8 (21,0)
Anti-HBC	43 (21, 5)	40 (18,8)	18 (47,3)
Hepatite B	44 (22,0) *	41 (19,2)*	25 (65,7)*
Hepatite C	26 (13,0) *	9 (4,2)*	13 (34,2)*
Hepatite B e C	11 (5,5)**	3 (1,4)**	9 (23,6)**

* $p < 0,001$ no grupo de co-infectados para as Hepatite B e Hepatite C em relação aos grupos 1 e 2

** $p < 0,001$ no grupo de co-infectados para as Hepatites B/C em relação aos grupos 1 e 2

5.2.2 Comparação os resultados do ELISA, RIBA e RT-PCR para Hepatite C



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



No grupo 1 (HIV positivo), das 26 amostras reagentes pelo ELISA, 80,7% (21/26) foram positivas pelo RIBA, 7,6% (2/26) foram RIBA indeterminado e três amostras foram RIBA negativo. Esses estudos indicam uma soroprevalência confirmada pelo RIBA de 10,5% (21/200). Das 21 amostras confirmadas pelo RIBA, 80,9% (17/21) apresentaram viremia. Em quatro amostras não foi possível a realização da RT-PCR, pois, dois pacientes não retornaram para realizar o teste molecular e dois faleceram antes do término do estudo.

No grupo 2 (HTLV positivo), das nove amostras reagentes pelo ELISA todas foram confirmadas pelo RIBA, mantendo a soroprevalência de 4,2% (9/213). Dessas nove amostras positivas, 44,4% (4/9) foram positivas para RT-PCR (viremia), três amostras foram negativas para RT-PCR. E em 2 amostras não foi possível realizar o teste molecular, pois os pacientes não retornaram para segunda coleta.

No grupo 3, constituído por pacientes co-infectados (HIV/HTLV positivo), das 13 amostras positivas pelo ELISA, 84,6% (11/13) foram positivas pelo RIBA, apontando uma soroprevalência confirmada de 28,9% (11/38) para esse grupo. Duas amostras foram negativas para o RIBA indicando resultado falso positivo pelo ELISA. Das 11 amostras positivas para o RIBA, 72,7% (8/11) foram positivas para RT-PCR (viremia) e em três pacientes não foi possível fazer o teste molecular, pois um paciente havia falecido e dois não retornaram para segunda coleta. (Tabela 8)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

Ensaio	HIV + 200 n (%)	HTLV + 213 n (%)	HIV/HTLV + 38 n (%)
ELISA	26 (13,0)	9 (4,2)	13 (34,2)
RIBA	21 (10,5)	9 (4,2)	11 (28,9)
PCR	17 (8,5)*	4 (1,8)*	8 (21,0)*

Tabela 8. Comparação entre o ELISA / RIBA e RT-PCR para VHC

* $p < 0,005$ indica maior viremia significativa = nos grupos 1 e 3 em relação grupo 2

5.3 Comparação entre as prevalências das hepatites B e C e os fatores de risco

A média de idade dos pacientes infectados pelo vírus da hepatite B foi de 42 anos; observou-se uma associação significativa entre a prevalência desta infecção e o sexo masculino (70,5%), no grupo HIV positivo quando comparado com os demais grupos ($p < 0,005$). Destes indivíduos, 45,4% eram heterossexuais e 54,5% eram homossexuais e/ou bissexuais proporções significativamente diferentes dos demais grupos ($p < 0,005$). Não houve associação da infecção por hepatite B e o número de parceiros, porém 99,9% dos pacientes positivos para hepatite B nunca ou raramente usaram preservativos e 68,0% tinham tido relação sexual anal. Não foi encontrada uma associação entre a hepatite B e sexo comercial. Dos pacientes



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



infectados com hepatite B, 25,0% eram usuários de drogas, dos quais, 54,5% utilizavam droga injetável e 36,3% droga inalada. Não foi detectada associação entre a prevalência desta doença, com o uso de droga. Não houve também, associação entre a prevalência de hepatite B e transfusão sanguínea. No que se refere a acidentes pérfuro-cortantes não foi um dado relevante, pois a população estuda referiu a acidentes domésticos.

Em relação à hepatite C, constatamos que 38,4% eram usuários de drogas e desses, 80% utilizavam drogas injetáveis ($p=0,000$) e 20% droga inalada.

No grupo 2 (HTLV+), 58,5% dos pacientes infectados pela hepatite B era do sexo masculino, sendo que 97,5% desses indivíduos eram heterossexuais, não sendo observada uma associação entre a orientação sexual e a presença de hepatite B. Entretanto, 80% desses pacientes nunca faziam uso de preservativos e 19,5% diziam às vezes utilizar. A média de idade foi de 50 anos. Em relação ao uso de drogas, apenas 7,3% dos pacientes faziam uso. Desses, 100,0%, utilizavam drogas injetáveis.

Para hepatite C, a média de idade foi de 48,2 anos, 100% dos pacientes eram heterossexuais, e não faziam uso freqüente de preservativo e 44,4% eram usuários de drogas, desses 100% injetavam a droga.

No grupo 3 (HIV/HTLV), observou-se que a média de idade foi de 44,7 anos e que 72,0% dos pacientes infectados pelo vírus B, eram do sexo masculino ($p=0,001$), não faziam uso freqüente de preservativos e 44,0% praticavam sexo anal. Ainda neste grupo foi observado que 24,0% faziam uso de drogas e desses,



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



83,3% era do tipo injetável ($p=0,001$) e 16,6% droga inalada. Dos 38 pacientes, 88,2% foram amamentados.

No que se refere à hepatite C, 92,3% eram heterossexuais, 66,6% tinham parceiros com múltiplos parceiros, não faziam uso freqüente de preservativo e praticavam sexo anal. Quanto ao uso de droga, 61,5% eram usuários. Desses, 100% usavam droga do tipo injetável ($p=0,001$) (Tabela 9)

Tabela 9 Correlação entre as prevalências e os fatores de risco

GRUPOS	HIV 200		HTLV 213		HIV/HTLV 38	
Variáveis n (%)	Hepatite B 44	Hepatite C 26	Hepatite B 41	Hepatite C 9	Hepatite B 25	Hepatite C 13



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Idade Média (DP)	42,1 (9,2)	41,8 (6,8)	50 (11,9)	48,2 (14,9)	44,7 (8,5)	41 (6,6)
Sexo Masc						
Fem	31 (70,5) *	16 (61,5)	24 (58,5)	5 (55,5)	18 (72,0)*	8 (61,5)
Or .Sexual Hetero	13 (29,5)	10 (38,4)	17 (41,4)	4 (44,4)	7 (28,0)	5 (38,4)
Homo	20 (45,4)***	18 (69,2)	40 (97,5)***	9 (100)	19 (76,0)***	12(92,3)
Bissexual	11 (25,0)	3 (11,5)	0	-	4 (16,0)	0
Nº de Parc. < 10	13 (29,5)	5 (19,2)	1(2,4)	-	2 (8,0)	1 (7,7)
>10	19 (43,2)	13 (50)	23 (56,0)	7 (77,7)	17(68)	8 (61,6)
Preservativo Sempre	25 (56,8)	13 (50)	18 (43,9)	2 (22,2)	8 (32)	5 (38,5)
Às vezes	0	0	0	0	1 (4,0)	0
Nunca	18 (40,9)	11(42,3)	8 (19,5)	3 (33,3)	12 (48,0)	5 (38,5)
Sexo Anal	26 (59,0)	15 (57,6)	33 (80,4)	6(66,6)	12 (48,0)	8 (61,5)
Sexo Comercial	30 (68,0)	17 (64,0)	ND	ND	11 (44,0)	7(54,0)
Uso de Droga	10 (23,0)	7 (25,0)	ND	0	9 (36,0)	6 (46,2)
Tipo de Droga Injetável	11(25,0)	10 (38,4)	3 (7,3)	4 (44,4)	6 (24,0)	8(61,5) **
Inalada	6 (54,5)	8 (80,0)***	3 (100)	4 (100) ***	5 (83,3) ***	8 (100) ***
Outros	4 (36,3)	2 (20,0)	0	0	0	0
Parc.UDIs	1 (9,0)	0	0	0	1(16,6)	0
Transfusão	22(49,5)	16(61,5)	4 (9,7)	2 (22,2)	10 (41,1)	8 (61,5)
Transmissão por Sangue	4 (9,1)	3(12)	9 (21,9)	1(11,1)	6(24,0)	2 (15,1)
Transmissão por Sexo	10*(22,7)	11(42,3)	11(26,8)	4 (44,4)	10 (40,0)	10 (76,9)
	34 (77,3) **	15 (57,7)	30(73,2)**	5 (55,6)	15 (60,0)**	3 (23,1)

*** OR para orientação sexual 7,8 (95% CI: 3,4-18,4), no grupo 1 e * p< 0,05 nos grupos 1 e 3; ** p<0,05; *** p=0,000

VHC 1,2,3

A presença de DSTs nos pacientes infectados com hepatite B, no grupo 1, foi de 45,4%, sendo que 60,0%, apresentavam gonorréia (p=0,001), estatisticamente significativa, quando comparado com as outras DSTs pesquisadas. Em relação à



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



hepatite C, 34,6% apresentaram algum tipo de DSTs., as mais freqüentes foram gonorréia e sífilis.

No grupo 2, 36,3% dos pacientes infectados por hepatite B, tinham presença de DSTs, onde 75% era gonorréia ($p=0,001$). Quanto à hepatite C, 20% tinham DSTs, igualmente distribuídos entre: gonorréia, sífilis, HPV e Herpes.

No grupo 3, dos pacientes infectados pela hepatite B, 56% tinham algum tipo de DSTs, com maior freqüência de sífilis ($p=0,001$) e gonorréia. No que se refere à hepatite C, 53,8% dos pacientes tiveram DSTs, desses, 71,4% era sífilis ($p=0,001$) diferindo dos outros dois grupos. (Tabela 10)

Tabela 10 Freqüência de história prévia de DSTs para os diferentes grupos

	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
	Hepatite B (%) 44	Hepatite C (%) 26	Hepatite B (%) 33	Hepatite C (%) 5	Hepatite B (%) 25	Hepatite C (%) 13
DST	20 (45,4)	9 (34,6)	12 (36,3)	1 (20,0)	14 (56,0)	7 (53,8)
Gonorréia	12/20 (60,0)*	4/9 (44,4)	9/12 (75,0)*	1/5 (20,0)	6 /14 (42,8)	3 /7 (42,8)
Sífilis	9/20 (45,0)	3/9 (33,3)	2/12 (16,6)	1/5 (20,0)	7/14(50,0)**	5/7 (71,4)**
HPV	2/20 (10,0)	2/9 (22,2)	0	1/5 (20,0)	3/14 (21,4)	3/7(42,8)
Herpes	6/20 (30)	2/9 (22,2)	1/12 (8,3)	1/5 (20,0)	5/14 (35,7)	1 (14,2)

** $p=0,001$ presença de sífilis no grupo 3 e maior que o 1 e 2 para VHC e VHB; * $p=0,001$ para presença de gonorréia para os

grupos 1 e 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



6 DISCUSSÃO

Neste estudo a prevalência de marcadores sorológicos para o VHB e VHC, a identificação de infecção ativa para ambos os agentes, assim como a obtenção de vários dados indicaram diferentes fatores de risco para estas infecções.

Apesar de elevada, a prevalência do VHC (10,5%) em pacientes infectados pelo HIV encontrada nesse estudo foi menor que as prevalências encontradas nos EUA (15 a 30%), na Alemanha (35%), na Argentina (32%), estando menor também que as prevalências encontradas de 36,2%, em Santos. e 21,0%, em Lodrina, Brasil (STERLING & SULKOWSKI, 2004; VERUCCHI, et al, 2004; De los Angeles Pando et al, 2004;; SEGURADO, et al, 2004; Marimoto et al, 2005). A pratica de uso de drogas injetáveis teve maior associação com infecção pelo VHC em todos estes estudos, alcançando taxas de 80 a 90% para UDIs, compatíveis com os nossos achados Em outro estudo realizado nos estados da Filadélfia e Pensilvânia, a taxa de infecção pelo VHC foi 16,6%, tendo também maior associação com o uso de drogas injetáveis (TEDALDI et al, 2003).

Embora, a via sexual e vertical sejam pouco eficientes para a transmissão do VHC, a transmissão vertical deste agente aumenta muito se a mãe estiver infectada pelo HIV, possivelmente porque a supressão do sistema imune (depleção de linfócitos T CD4+) permite a replicação do VHC, levando a uma persistente e maior viremia, o que facilitaria a transmissão vertical, assim



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



com a sexual. A maioria dos pacientes infectados pelo VHC, no presente estudo, era heterossexual, com pratica de sexo anal, não faziam uso de preservativo e tinham parceiros UDIs. Todos esses fatores facilitam a transmissão sexual do VHC neste grupo, achados compatíveis com estudo realizado na Argentina, onde a prática do sexo com vários parceiros entre eles, parceiros UDIs, e a pratica do sexo comercial aumenta consideravelmente a chance de transmissão por esta via. (De los Angeles Pando et al , 2004)

Atualmente com a eficiência do tratamento para HIV, há um maior controle desta infecção, deixando de ser uma infecção fatal para ser uma infecção crônica controlável. Por outro lado, os pacientes co-infectados (HIV/VHC) muitas vezes morrem devido à Hepatite C, que é uma infecção silenciosa, mas que gradualmente leva à cirrose, insuficiência hepática e câncer, e tem seu curso agravado pela presença do HIV, e pela própria terapia antiretroviral. (STERLING & SULKOWSKI, 2004)

Conseguimos detectar o RNA-VHC através da RT-PCR, em 80,9% das amostras positivas para o VHC pelo ELISA e RIBA, em pacientes infectados pelo HIV, estando próximos aos achados encontrados num estudo realizado por, SEME et al, 2002, onde os autores observaram uma prevalência de 14,5% (79,2% positivos para o RNA-VHC), na Eslovênia, e uma prevalência de 15,0% (72% positivos para o RNA-VHC), na Croácia.

Esta taxa de viremia (80,9%) encontrada em nesse estudo pode estar subestimada, devido a RT-PCR não ter podido ser realizada em quatro pacientes e ao fato que a RT-PCR foi realizada em apenas uma amostra de cada paciente.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Sabemos que a viremia do VHC pode se apresentar de forma intermitente, o que não exclui a possibilidade de infecção crônica nos indivíduos que foram RIBA positivo ou indeterminado, mas que não apresentam RNA detectável na amostra (ALTER et al., 1999).

Todos os pacientes HIV positivos deveriam ser testados para a presença do VHC, devido às potenciais implicações da presença desta co-infecção. Além disso, pacientes co-infectados devem ser bem orientados sobre o risco freqüente de re-infecção a que estão susceptíveis, não só para o HIV como também para o VHC, estimulando o uso freqüente de preservativo não só para proteger os parceiros, como também para autoproteção. O mesmo raciocínio se aplica ao risco de re-infecção por ambos os agentes pelo compartilhamento de agulhas e seringas no caso UDIs. Deve ser orientados, também sobre o risco de infecções por outros agentes, tais como, infecção por HTLV, VHB e outras DSTs.

Não se pode descartar a possibilidade de transmissão por transfusão para o VHC, que pode ter sido adquirido num passado distante, onde esta hepatite C era chamada hepatite pós-transfusional, como também ter sido adquirido recentemente, pois sabemos que os testes utilizados para triagem em bancos de sangue, no Brasil, detectam anticorpos e que existe um tempo de janela imunológica entre o início da infecção e a soroconversão.

A presença do VHC em pacientes infectados pelo HTLV foi baixa (4,2%) em relação aos outros dois grupos estudados. Entretanto, o uso de drogas injetáveis foi associado também à transmissão do VHC. Detectamos neste grupo evidências sugestivas de transmissão sexual. Isto pode ser explicado devido ao fato desta co-



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



infecção (VHC/HTLV) ter sido encontrada em mulheres com idade mais avançada, em fase de menopausa, onde os fatores hormonais contribuem para o ressecamento da vagina causando pequenas fissuras durante o ato sexual, o que serviria de porta de entrada para o VHC, assim como acontece na transmissão do HTLV, onde já se documentou a transmissão eficaz deste agente por via sexual observando-se maior prevalência da infecção pelo HTLV em pacientes acima de 15 anos (Dourado et. al., 2003).

Neste grupo, 44,4% das amostras apresentou viremia, um valor menor quando comparado com os outros grupos. Baseado neste fato, a pesquisa da RT-PCR foi realizada 3 vezes em momentos distintos em duas amostras que tinham RT-PCR negativo e os pacientes continuaram sem apresentar viremia, Talvez os pacientes infectados pelo HTLV conseguem maior controle da infecção crônica pelo VHC, o que não acontece quando o HIV esta presente (grupo 1 e 3). Estudos sobre as conseqüências da infecção pelo VHC em pacientes infectados pelo HTLV se fazem necessários.

Quando comparamos a prevalência da hepatite C nos 3 grupos estudados, observamos uma prevalência mais elevada (28,9%) no grupo de co-infectados (HIV/HTLV) em relação aos grupos de monos-infectados (HIV ou HTLV). Isto sugere que a co-infecção aumentou a possibilidade de infecção pelo vírus C, onde a maior via de transmissão para o VHC foi a parenteral pelo uso de droga injetável. Neste grupo foi observado maior taxa de parceiros UDIs, juntamente com a falta de uso de preservativo, resultando também em maior exposição sexual. Além disso,. a presença do HIV modifica a resposta imune,



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



deixando os pacientes mais susceptíveis às infecções pelo VHC. Isto pode ser confirmado pela alta viremia, (72,7%) encontrada neste grupo, semelhante aos níveis também elevados (80,7%) encontrados em pacientes infectados pelo HIV (grupo1).

Vale salientar que, nesta tripla infecção (HIV/HTLV/VHC) a presença de sífilis, seguida por HPV foi significativa, duas DSTs que provocam lesões, o que serviria de porta de entrada para os três vírus.

Outro fato relevante é que este grupo teve uma prevalência consideravelmente maior (65,7%) do VHB, com os dados sugerindo que a exposição sexual foi a maior fator de risco para a transmissão do VHB neste grupo, o que reforça a possibilidade de dupla exposição (sexual e parenteral) para esses pacientes.

No que se refere a presença de hepatite B, nos pacientes infectados pelo HIV a prevalência (22,0%) foi menor que a prevalência encontrada (37,2%), em Londrina, Brasil (Marimoto et al, 2005), entretanto, foi maior que as taxas encontradas nos EUA que variam de 10% a 15% (STRELING & SUKAWSKI, 2004). Isso pode ser justificado por menor quantidade de pacientes HIV positivos vacinados contra hepatite B no Brasil, apesar da vacina estar disponível gratuitamente na rede pública.

Neste grupo de pacientes HIV positivos, apenas em um paciente foi detectada a presença isolada do AgHBs, indicando infecção recente e ativa, todos os outros pacientes foram positivos somente para o anti-HBc total, o indica passado de infecção (memória imunológica). A infecção pelo VHB foi mais



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



presente em pacientes do sexo masculinos (70,5%), divididos entre heterossexuais (45,4%) e homo ou bissexuais (54,5%) quando comparados aos grupos (2 e 3), e não faziam uso de preservativo. Observa-se assim, uma associação entre a transmissão sexual e hepatite B (77,3%), o que é concordante com os resultados de um estudo realizado no México (JUAREZ-FIGUEROA et al, 1997); onde é comum a infecção de hepatite B por via sexual, em homens HIV positivos, sendo a maior prevalência encontrada nos homossexuais masculinos. Esses achados também foram observados na Argentina, onde a prevalência de hepatite B, foi de 17,0%, com maior frequência em homens (33,0%) do em mulheres (12,0%); sendo as principais vias de transmissão, o contato sexual e uso de drogas injetáveis, através do compartilhamento de seringas (De los Angeles Pando et al, 2004).

Esta associação entre sexo e aquisição da hepatite B foi também observada nos pacientes infectados pelo HTLV (60,0%) e em pacientes co-infectados pelo HIV-HTLV (73,2%), onde observamos maior prevalência em homens, porém heterossexuais. Os pacientes dos três grupos não faziam uso de preservativo, tinham história prévia de uma ou mais DSTs., o que reforça exposição sexual e aquisição de hepatite B, que é considerada uma DSTs.

No grupo de pacientes infectados pelo HTLV, a presença isolada do AgHBs apareceu em apenas um paciente, indicando infecção recente (aguda), quatro pacientes apresentaram AgHBs juntamente com Anti-HBc, indicando infecção ativa, que pode ser aguda ou crônica, o mesmo foi observado com o grupo de pacientes duplamente infectados, apenas um apresenta AgHBs isolado



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



(infecção recente) e sete pacientes tem presença simultânea com o anti-HBc, indicando infecção ativa que pode ser aguda ou crônica. Para investigar se os pacientes estavam em fase aguda ou crônica seria necessária a repetição do AgHBs após seis meses, assim como a pesquisa de outros marcadores. Sabe-se porém, que em pacientes co-infectados pode ocorrer replicação viral persistente, com AgHBs presente, cronicamente, e elevadas níveis de DNA viral, indicando replicação persistente, sendo sugestivo de infecção crônica.

Sabendo-se que a presença do HIV, modifica o curso natural hepatite B, fazendo com que estes pacientes evoluam mais para cronicidade, todos os pacientes HIV positivos deveriam ser testados para a presença do VHB, como rotina. Caso a infecção fosse ausente, o número de células CD4+ maior 350 células/mm³, deveriam ser encaminhados para vacinação e acompanhados para verificar a eficiência da vacina. Em caso de pacientes com números reduzidos de células CD4+ deve-se primeiro tentar restaurar a imunidade, seguindo-se o mesmo protocolo (vacina e avaliação).

Deveria também testar a presença de VHB e VHC nos pacientes HTLV infectados para uma visão real da presença destas co-infecções, assim como suas conseqüências. Estes pacientes também deveriam ser vacinados para o VHB.

Constatamos, ainda que o grupo 3 (HIV/HTLV) apresentou uma alta prevalência de hepatite B (65,7%), maior que hepatite C (28,9%) que também foi alta ($p < 0,001$). Foram observadas ainda, taxas elevadas de pacientes infectados pelas duas hepatites B e C, (23,6%), quando comparado com os outros dois



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



grupos, ratificando que a presença da co-infecção (HIV/HTLV) aumenta as chances de contaminação pelos vírus B e C, provavelmente por maior frequência de contaminação por via parenteral facilitando a transmissão simultânea ou seqüencial desses dois agentes.

No presente estudo foi possível observar também que a via provável de aquisição das retrovirose pelos pacientes mono-infectados (HIV e HTLV) foi a sexual, seguida pelo uso de drogas injetáveis, diferentemente do grupo de co-infectados (HIV/HTLV) onde a provável via foi a parenteral através do uso de drogas injetáveis (32,3% eram usuários, desses 90% injetavam e 10% inalavam) quando comparado com os grupos de mono-infectados, estando compatíveis com os achados de Marimoto et al, (2005), que observaram que fatores risco para aquisição das retrovirose foi o contato sexual (84,8%) e o uso de droga intravenosa (11,9%), entretanto, a presença da co-infecção (HIV/HTLV) foi mais freqüente em UDIs (59,2 dos casos), além de esta fortemente associada com a presença do VHC, o que reforça novamente os nossos achados que a exposição parenteral aumenta a chance da infecção pelos três vírus. Este estudo reforça também a sugestão que a via sexual é um potencial fator de risco para aquisição do HTLV, em Salvador., talvez no Brasil.

Assim, o presente estudo comprova que a co-infecção pelos vírus das hepatites B e C é elevada, em pacientes infectados com HIV em nosso meio, mas também revela que pacientes com infecção pelo HTLV podem apresentar alto risco para estas infecções, e que a co-infecção por dois retrovirus pode



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



aumentar as chances de co-infecção por vírus hepatotrópicos. As resultantes desta tripla ou quádrupla infecção merecem novos estudos.

6 DISCUSÃO

Neste estudo a prevalência de marcadores sorológicos para o VHB e VHC, a identificação de infecção ativa para ambos os agentes, assim como a obtenção de vários dados indicaram diferentes fatores de risco para estas infecções.

Apesar de elevada, a prevalência do VHC (10,5%) em pacientes infectados pelo HIV encontrada nesse estudo foi menor que as prevalências encontradas nos EUA (15 a 30%), na Alemanha (35%), na Argentina (32%), estando menor também que as prevalências encontradas de 36,2%, em Santos. e 21,0%, em Lodrina, Brasil (STERLING & SULKOWSKI, 2004; VERUCCHI, et al, 2004; De los Angeles Pando et al, 2004;; SEGURADO, et al, 2004; Marimoto et al, 2005). A prática de uso de drogas injetáveis teve maior associação com infecção pelo VHC em todos estes estudos, alcançando taxas de 80 a 90% para UDIs, compatíveis com os nossos achados. Em outro estudo realizado nos estados da Filadélfia e Pensilvânia, a taxa de infecção pelo VHC foi 16,6%, tendo também maior associação com o uso de drogas injetáveis (TEDALDI et al, 2003).

Embora, a via sexual e vertical sejam pouco eficientes para a transmissão do VHC, a transmissão vertical deste agente aumenta muito se a



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



mãe estiver infectada pelo HIV, possivelmente porque a supressão do sistema imune (depleção de linfócitos T CD4+) permite a replicação do VHC, levando a uma persistente e maior viremia, o que facilitaria a transmissão vertical, assim com a sexual. A maioria dos pacientes infectados pelo VHC, no presente estudo, era heterossexual, com pratica de sexo anal, não faziam uso de preservativo e tinham parceiros UDIs. Todos esses fatores facilitam a transmissão sexual do VHC neste grupo, achados compatíveis com estudo realizado na Argentina, onde a prática do sexo com vários parceiros entre eles, parceiros UDIs, e a pratica do sexo comercial aumenta consideravelmente a chance de transmissão por esta via. (De los Angeles Pando et al , 2004)

Atualmente com a eficiência do tratamento para HIV, há um maior controle desta infecção, deixando de ser uma infecção fatal para ser uma infecção crônica controlável. Por outro lado, os pacientes co-infectados (HIV/VHC) muitas vezes morrem devido à Hepatite C, que é uma infecção silenciosa, mas que gradualmente leva à cirrose, insuficiência hepática e câncer, e tem seu curso agravado pela presença do HIV, e pela própria terapia antiretroviral. (STERLING & SULKOWSKI, 2004)

Conseguimos detectar o RNA-VHC através da RT-PCR, em 80,9% das amostras positivas para o VHC pelo ELISA e RIBA, em pacientes infectados pelo HIV, estando próximos aos achados encontrados num estudo realizado por, SEME et al, 2002, onde os autores observaram uma prevalência de 14,5% (79,2% positivos para o RNA-VHC), na Eslovênia, e uma prevalência de 15,0% (72% positivos para o RNA-VHC), na Croácia.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Esta taxa de viremia (80,9%) encontrada em nesse estudo pode estar subestimada, devido a RT-PCR não ter podido ser realizada em quatro pacientes e ao fato que a RT-PCR foi realizada em apenas uma amostra de cada paciente. Sabemos que a viremia do VHC pode se apresentar de forma intermitente, o que não exclui a possibilidade de infecção crônica nos indivíduos que foram RIBA positivo ou indeterminado, mas que não apresentam RNA detectável na amostra (ALTER et al., 1999).

Todos os pacientes HIV positivos deveriam ser testados para a presença do VHC, devido às potenciais implicações da presença desta co-infecção. Além disso, pacientes co-infectados devem ser bem orientados sobre o risco freqüente de re-infecção a que estão susceptíveis, não só para o HIV como também para o VHC, estimulando o uso freqüente de preservativo não só para proteger os parceiros, como também para autoproteção. O mesmo raciocínio se aplica ao risco de re-infecção por ambos os agentes pelo compartilhamento de agulhas e seringas no caso UDIs. Deve ser orientados, também sobre o risco de infecções por outros agentes, tais como, infecção por HTLV, VHB e outras DSTs.

Não se pode descartar a possibilidade de transmissão por transfusão para o VHC, que pode ter sido adquirido num passado distante, onde esta hepatite C era chamada hepatite pós-transfusional, como também ter sido adquirido recentemente, pois sabemos que os testes utilizados para triagem em bancos de sangue, no Brasil, detectam anticorpos e que existe um tempo de janela imunológica entre o início da infecção e a soroconversão.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



A presença do VHC em pacientes infectados pelo HTLV foi baixa (4,2%) em relação aos outros dois grupos estudados. Entretanto, o uso de drogas injetáveis foi associado também à transmissão do VHC. Detectamos neste grupo evidências sugestivas de transmissão sexual. Isto pode ser explicado devido ao fato desta co-infecção (VHC/HTLV) ter sido encontrada em mulheres com idade mais avançada, em fase de menopausa, onde os fatores hormonais contribuem para o ressecamento da vagina causando pequenas fissuras durante o ato sexual, o que serviria de porta de entrada para o VHC, assim como acontece na transmissão do HTLV, onde já se documentou a transmissão eficaz deste agente por via sexual observando-se maior prevalência da infecção pelo HTLV em pacientes acima de 15 anos (Dourado et. al., 2003).

Neste grupo, 44,4% das amostras apresentou viremia, um valor menor quando comparado com os outros grupos. Baseado neste fato, a pesquisa da RT-PCR foi realizada 3 vezes em momentos distintos em duas amostras que tinham RT-PCR negativo e os pacientes continuaram sem apresentar viremia, Talvez os pacientes infectados pelo HTLV consigam maior controle da infecção crônica pelo VHC, o que não acontece quando o HIV esta presente (grupo 1 e 3). Estudos sobre as conseqüências da infecção pelo VHC em pacientes infectados pelo HTLV se fazem necessários.

Quando comparamos a prevalência da hepatite C nos 3 grupos estudados, observamos uma prevalência mais elevada (28,9%) no grupo de co-infectados (HIV/HTLV) em relação aos grupos de monos-infectados (HIV ou HTLV). Isto sugere que a co-infecção aumentou a possibilidade de infecção pelo



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



vírus C, onde a maior via de transmissão para o VHC foi a parenteral pelo uso de droga injetável. Neste grupo foi observado maior taxa de parceiros UDIs, juntamente com a falta de uso de preservativo, resultando também em maior exposição sexual. Além disso, a presença do HIV modifica a resposta imune, deixando os pacientes mais susceptíveis às infecções pelo VHC. Isto pode ser confirmado pela alta viremia, (72,7%) encontrada neste grupo, semelhante aos níveis também elevados (80,7%) encontrados em pacientes infectados pelo HIV (grupo1).

Vale salientar que, nesta tripla infecção (HIV/HTLV/VHC) a presença de sífilis, seguida por HPV foi significativa, duas DSTs que provocam lesões, o que serviria de porta de entrada para os três vírus.

Outro fato relevante é que este grupo teve uma prevalência consideravelmente maior (65,7%) do VHB, com os dados sugerindo que a exposição sexual foi a maior fator de risco para a transmissão do VHB neste grupo, o que reforça a possibilidade de dupla exposição (sexual e parenteral) para esses pacientes.

No que se refere a presença de hepatite B, nos pacientes infectados pelo HIV a prevalência (22,0%) foi menor que a prevalência encontrada (37,2%), em Londrina, Brasil (Marimoto et al, 2005), entretanto, foi maior que as taxas encontradas nos EUA que variam de 10% a 15% (STRELING & SUKAWSKI, 2004). Isso pode ser justificado por menor quantidade de pacientes HIV positivos vacinados contra hepatite B no Brasil, apesar da vacina estar disponível gratuitamente na rede pública.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Neste grupo de pacientes HIV positivos, apenas em um paciente foi detectada a presença isolada do AgHBs, indicando infecção recente e ativa, todos os outros pacientes foram positivos somente para o anti-HBc total, o indica passado de infecção (memória imunológica). A infecção pelo VHB foi mais presente em pacientes do sexo masculinos (70,5%), divididos entre heterossexuais (45,4%) e homo ou bissexuais (54,5%) quando comparados aos grupos (2 e 3), e não faziam uso de preservativo. Observa-se assim, uma associação entre a transmissão sexual e hepatite B (77,3%), o que é concordante com os resultados de um estudo realizado no México (JUAREZ-FIGUEROA et al, 1997); onde é comum a infecção de hepatite B por via sexual, em homens HIV positivos, sendo a maior prevalência encontrada nos homossexuais masculinos. Esses achados também foram observados na Argentina, onde a prevalência de hepatite B, foi de 17,0%, com maior frequência em homens (33,0%) do em mulheres (12,0%); sendo as principais vias de transmissão, o contato sexual e uso de drogas injetáveis, através do compartilhamento de seringas (De los Angeles Pando et al, 2004).

Esta associação entre sexo e aquisição da hepatite B foi também observada nos pacientes infectados pelo HTLV (60,0%) e em pacientes co-infectados pelo HIV-HTLV (73,2%), onde observamos maior prevalência em homens, porém heterossexuais. Os pacientes dos três grupos não faziam uso de preservativo, tinham história prévia de uma ou mais DSTs., o que reforça exposição sexual e aquisição de hepatite B, que é considerada uma DSTs.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



No grupo de pacientes infectados pelo HTLV, a presença isolada do AgHBs apareceu em apenas um paciente, indicando infecção recente (aguda), quatro pacientes apresentaram AgHBs juntamente com Anti-HBc, indicando infecção ativa, que pode ser aguda ou crônica, o mesmo foi observado com o grupo de pacientes duplamente infectados, apenas um apresenta AgHBs isolado (infecção recente) e sete pacientes tem presença simultânea com o anti-HBc, indicando infecção ativa que pode ser aguda ou crônica. Para investigar se os pacientes estavam em fase aguda ou crônica seria necessária a repetição do AgHBs após seis meses, assim como a pesquisa de outros marcadores. Sabe-se porém, que em pacientes co-infectados pode ocorrer replicação viral persistente, com AgHBs presente, cronicamente, e elevadas níveis de DNA viral, indicando replicação persistente, sendo sugestivo de infecção crônica.

Sabendo-se que a presença do HIV, modifica o curso natural hepatite B, fazendo com que estes pacientes evoluam mais para cronicidade, todos os pacientes HIV positivos deveriam ser testados para a presença do VHB, como rotina. Caso a infecção fosse ausente, o número de células CD4+ maior 350 células/mm³, deveriam ser encaminhados para vacinação e acompanhados para verificar a eficiência da vacina. Em caso de pacientes com números reduzidos de células CD4+ deve-se primeiro tentar restaurar a imunidade, seguindo-se o mesmo protocolo (vacina e avaliação).

Deveria também testar a presença de VHB e VHC nos pacientes HTLV infectados para uma visão real da presença destas co-infecções, assim como



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



suas conseqüências. Estes pacientes também deveriam ser vacinados para o VHB.

Constatamos, ainda que o grupo 3 (HIV/HTLV) apresentou uma alta prevalência de hepatite B (65,7%), maior que hepatite C (28,9%) que também foi alta ($p < 0,001$). Foram observadas ainda, taxas elevadas de pacientes infectados pelas duas hepatites B e C, (23,6%), quando comparado com os outros dois grupos, ratificando que a presença da co-infecção (HIV/HTLV) aumenta as chances de contaminação pelos vírus B e C, provavelmente por maior freqüência de contaminação por via parenteral facilitando a transmissão simultânea ou seqüencial desses dois agentes.

No presente estudo foi possível observar também que a via provável de aquisição das retrovírus pelos pacientes mono-infectados (HIV e HTLV) foi a sexual, seguida pelo uso de drogas injetáveis, diferentemente do grupo de co-infectados (HIV/HTLV) onde a provável via foi a parenteral através do uso de drogas injetáveis (32,3% eram usuários, desses 90% injetavam e 10% inalavam) quando comparado com os grupos de mono-infectados, estando compatíveis com os achados de Marimoto et al, (2005), que observaram que fatores risco para aquisição das retrovírus foi o contato sexual (84,8%) e o uso de droga intravenosa (11,9%), entretanto, a presença da co-infecção (HIV/HTLV) foi mais freqüente em UDIs (59,2 dos casos), além de esta fortemente associada com a presença do VHC, o que reforça novamente os nossos achados que a exposição parenteral aumenta a chance da infecção pelos três vírus. Este estudo reforça



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



também a sugestão que a via sexual é um potencial fator de risco para aquisição do HTLV, em Salvador., talvez no Brasil.

Assim, o presente estudo comprova que a co-infecção pelos vírus das hepatites B e C é elevada, em pacientes infectados com HIV em nosso meio, mas também revela que pacientes com infecção pelo HTLV podem apresentar alto risco para estas infecções, e que a co-infecção por dois retrovirus pode aumentar as chances de co-infecção por vírus hepatotrópicos. As resultantes desta tripla ou quádrupla infecção merecem novos estudos.

7 Conclusões

- ❖ A prevalência da infecção pelo VHB em pacientes de Salvador-BA, foi de 22,0% nos pacientes infectados pelo HIV, 19,2% nos pacientes infectados pelo HTLV e 63,4% nos pacientes infectados pelo HIV/HTLV;
- ❖ A prevalência da infecção do VHB foi mais elevada no sexo masculino nos três grupos estudados
- ❖ A prevalência da infecção pelo VHC foi 10,5% nos pacientes infectados pelo HIV, e desses 80,9% apresentaram viremia. A prevalência de Infecção pelo VHC foi de 4,2% nos pacientes infectados pelo HTLV, e desses 44,4%



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



apresentaram viremia. A prevalência da infecção pelo VHC foi de 28,9% nos pacientes duplamente infectados (HIV/HTLV), e desses 72,7% apresentaram viremia;

❖ Nos pacientes infectados pelo VHB a via provável de infecção foi a sexual diferentemente do VHC onde a via provável de infecção foi a parenteral, principalmente através do uso de drogas injetáveis nos três grupos estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGNELLO, V.; DE ROSA, F.G.; Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. **J. Hepatol.**, **40**: 341–352, 2004.

ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; GERIN, J.L.; GERIN, J.L.; LONDON, W.T.; KAPLAN, P.M.; MCAULIFFE, V.J.; WAGNER, J.; HOLLAND, P.V. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. **Infect. Immun.**, **16**: 928–933, 1977.

ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **New Eng. J. Med.**, **341**: 556-562, 1999.

ANÔNIMO Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. **MMWR**, **47**: 1-39, 1998

ARAUZ-RUIZ, P.; NORDER, H; ROBERTSON, B.H.; MAGNIUS, O. Genotype H: a new Ameridian genotype of hepatitis B virus in Central América. **J. Gen Virol.**, **83**: 2059-73, 2002.

ATANASOVA, M.V.; HAYDOUCHKA I.A.; ZLATEV S.P.; STOILOVA Y.D.; ILIEV. Y.T.; MATEVA. N.G. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus and hepatitis B coinfection in healthy population in Bulgaria. A seroepidemiological study. **Minerva Gastroenterol Dietol.**, **50**: 89–96, 2004.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

BARRE-SINOUSI, F.; CHERMANN, J.C.; REY, F.; NUGEYRE, M.T.; CHARMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGET, C.; ALXER-BIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZOUX, C. W.; and MONTAGNIER L. Isolation of a T-lymphocyte retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Science** **220**: 868-871; **1983**

BARTHOLOMEW, C.; CLEGHORN, F.; BLATNER, W. A.. The clinical spectrum of HTLV-I infection in Trinidad and Tobago. IN: BLATTNER W.A. **Human Retrovirology: HTLV**, p. 237-2, 1990

BEILKE, M.A.; GREENSPAN, D.L.; THOMPSON, J.; DIDIER, P.J. Laboratory study of HIV-1 and HTLV I/II co-infection. **Journal of Medical Virology**. **44**: 132-143, 1994

BELL, J.; BATEY, R.G.; FARRELL, G.C.; CREWE, E.B.; CUNNINGHAM, A.L.; BYTH, K. Hepatitis C virus in intravenous drug users. **Med J Aust.**, **153**: 274–276, 1990.

BRITES, C.; ALENCAR, R.; GUSMÃO, R.; PEDROSO, C.; NETTO, E.; SAMPAIO, D.; BADARÓ, R. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV1-infected patients in Bahia, Brazil. **AIDS**, **15**: 2053-5, 2001.

BRITES, C.; OLIVEIRA, A.; NETTO, E. Co-infection with HIV and Human T Lymphotropic Virus Type 1: What Is the real Impact Disease? **Clin. Infect. Dis.**, **40**: 329-30, 2004.

BRITES, C.; WEYLL, M.; PEDROSO, C.; BADARÓ, R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. **AIDS**, **16**: 1292-93, 2002.

BURTON, R.; MOORE, J.P. Why do we not have vaccine and how can we make on? **Nature Medicine vaccine Supplement**, **5**: 495-498, 1998.

CARR, J.K.; FOLEY, B.T.; LEITNER, T.; SAMINEN, M.; KOBER, B.; MCCUTCHAN, F. Reference sequences representing the principal genetic diversity of HIV1 in the pandemic. In Kober B, Kuiken C, Foley B Hahn B, Mellors J and Sodroski J. **Human Retrovirus and AIDS. Theoretical Biology and Biophysics**. 87545, 1998.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



CDC. National Center for Infectious Diseases. Viral hepatitis B: fact sheet. 2001 a.

CDC. National Center for Infectious Diseases. Viral hepatitis B: fact sheet .vacine. 2001 c.

CHOO,Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, **244**: 359-362,1989.

CHU, C.M.; YEH, C.T.; LIAW, Y.F. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. **J. Clin. Microbiol.**, **36**: 2084–6, 1998.

COHEN, O.J.; WEISSMAN, D.; FAUCI, A.S. The imunopathogenesis of HIV infection. In. **Fundamental immunology**, **4**: pag., 1999.

COLOMBO, M.; MANUCCI, P.M.; BRETTLER, D.B. Hepatocellular carcinoma in hemophilia. **Journal of Hepatology**, **37**: 243-246., 1991.

COLOMBO, M.; ROMEO, R. Carcinoma Hepatocellular e virus dellepatite: C (HCV). In: il virus dellepatite C (HCV): l infezione e la malattia. **Eds Craxi A. Alamasio P, Magrin S.**, **1, 2**: 27-42, 1995.

CORTES, E.; DETELS, R.; ABOULAFIA, D.; LI XL.; MOUDGIL, T.; ALAM, M.; BONECKER, C.; GONZAGA, A.; OYAFUSO, L.; TONDO, M.; BOITE, C.; HAMMERSHLAK, N.; CAPITANI, C.; SLAMON, D.J.; HODD. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. **New England Journal of Medicine**, **320**: 953-958,1989.

CURRAN, J.W.; JAFFE, H.W.; HARDY, A.M.; MORGAN, W. M.; SELIK, R. M.; DONDERO, T.J. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. **Science**, **239**: 610-6,1988.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

DAI, C.Y.; YU, M.L.; CHUANG, W.L.; LIN, Z.Y.; CHEN, S.C.; HSIEH, M.Y.; WANG, L.Y.; TSAI, J.F.; CHANG, W.Y. Influence of hepatitis C virus on the profiles of patients with chronic hepatitis B virus infection. **J. Gastroenterol Hepatol.**, **16**: 636–40, 2001.

DE LOS ANGELES PANDO, M.; BIGLIONE, M.N.; TOSCANO, M.F.; REY, J.A.; RUSSELL, K.L.; NEGRETE, M.; GIANNI, S.; MARTINEZ –PERALTA, L.; SALOMON, H.; SOSA-ESTANI, S.; MONTANO, S.M.; OLSON, J.G.; SANCHEZ, J. L.; CARR, J.K.; ALILA, M.M. Human immunodeficiency virus type 1 and other viral co-infection among young heterosexual men and women in Argentina. **Am J Trop Med Hyg**, **71(2)**: 153-9, 2004

DEPARTMENT OF HEALTH. *Hepatitis C strategy for England*. Department of health,

DETRE, K.M.; BELLE, S.H.; LOMBARDO, M.; Liver transplantation for chronic viral hepatitis. **Viral Hep., Rev.**, **2**: 219-228, 1997.

DIETERICH, D.T.; KAPLOWITZ, N.; BECKER, S. Hepatic safety and HAART. **Clin. Infect. Dis.**, **2**: 43–113, 2004.

DOURADO, I.; ALCANTARA, C. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **J. Acquir. Immune**, **34**: 5, 527-31, 2003.

DUTRA, R. L.; HAAS, P. Hepatite B no Estado de Santa Catarina. **News. Lab.**, **7(35)**: 102–104, 1999.

EDLICH, R.F.; ARNETTE, J.A. et al. Global epidemic of human T- cell lymphotropic virus type I. (HTLV-I). **J Emerg Med.**, **8**: 109-19, 2000

FATTOVICH, G. Natural history and prognosis of hepatitis B. **Semin. Liver Dis.**, **23**: 47–58, 2003

FAUCI, A.S. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease; implications for therapy. **Science**, **262**: 1011-1018, 1993.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



FERREIRA, O.C.; PLANELLES, V.; ROSENBLATT, J.D. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. **Blood. Rev.**, **11**: 91-104, 1997.

Filho, H.P. S. Aplicabilidade dos genes pré-S e S do vírus da hepatite B (VHB) nos estudos de diversidade genômica, Dissertação de mestrado, 2005

FUKUSHIMA, Y.; TAKAHASHI, H.; NAKASONO, T. Extraordinary high seropositivity rates on human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) in intravenous drug abusers in South Vietnan. **AIDS. Res. Hum. Retrovir**, **11**: 637-44, 1995.

FUNASA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: **Ministério da saúde**, 2002.

GABBAI A.A, BORDIN JO, VIEIRA-FILHO JBP, KURODA A, OLIVEIRA ABS, CRUZ MY, RIBEIRO AAF, DELANEY SR, HENRARD DR, ROSARIO J, ROMAN GC. Selectivity of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. **American Journal of Tropical Medical Hygiene**, **49**: 664-671, 1993.

GAETA, G.B.; STORNAIUOL, O.G.; PRECONE, D.F.; LOBELLO, S.; CHIARAMONTE. M.; STROFFOLINI, T.; COLUCCI, G.; RIZZETTO, M. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. **J. Hepatol.**, **39**: 1036–41, 2003.

GALVÃO-CASTRO, B.; IVO-DOS-SANTOS, J.; COUTO-FERNANDEZ, J.C.; BONGERTZ, V.; CHEQUER-BOUHABIB, D.; SION, F.S.; BARTH, °M.; PEREIRA, M.S. Isolation and antigenic characterization of human immunodeficiency virus (HIV) in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, **82**: 453-6, 1987.

GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIGUES, L.G.; SERENO, A.; FERREIRA, JUNIOR, O.C.; FRANCO, L.G. Distribution of human T-



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

lymphotropic virus type I among blood donors; a nationwide Brazilian study.

Transfusion, **37**: 242-3, 1997.

GELDERBLOM, H.R.; HAUSMAMM. E.S.H.; OZEL, M.; PAULI, G.; KOCH, M.A. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins. **Virology**, **156**: 171-6, 1987.

GESSAIN, A.; BARIN, F.; VERNANT, J.C.; GOUT, O.; MARUS, L.; CALENDER, A. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet**, **2**: 407-10, 1985.

GHANY, M.G.; KLEINER, D.E.; ALTER, H. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, **124**: 97–104, 2003.

GOTUZZO, E.; ESCAMILA, J.; PHILIPS, I.A.; SANCHEZ, J.; WIGNALL, S.; ANTIGONI, J. The impact of human T-lymphotropic virus type I/II infection on the prognosis of sexually acquired cases of acquired immunodeficiency syndrome. **Archives of internal Medicine**, **152**: 14296-1432, 1992

GOTTLIEB, M.D.; SHOROFF, R.; SCHNKER, H.M.; WEISMAN, J.D.; FAN P.T.; WOLF, R.A.; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. **N Engl. J. Med.**, **305**: 1425-1431, 1981.

GUTLER, L.G.; ZEKENG, L.T.; SAGUE, J.M.; VVN BRUNN, A.; AFANE, Z.E.; EBERLE, J.; KAPTURE, L. HIV 1 subtype O: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and perspectives of evolution of HIV, **Arch Virol Suppl**, **11**: 195-202; 1996

HALL, W.W.; KUBO, T.; LIJICHI, S.; TAKAHASHI, H.; ZHU, S.W.; Human T cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): emergence of an important newly recognized pathogen. **Sem Virol.**, **5**: 165-78, 1994.

HANH, B.H.; SHAW, G.M.; TAYLOR, M.E.; REDEFIELD, R.R.; MARKHAM, T.; SALAHUDDIN, S.Z.; WONG-STAAAL, F.; PARKS, W.P. Genetic variation in HTLV-II/LAV over time in patient with AIDS or at risk for AIDS. **Science**, **232**: 1848-53, 1986.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**

HERNDIER, B.G.; KAPLAN L.D.; MCGRATH M.S. Pathogenesis of AIDS lymphomas. **AIDS**, **8**: 1025-49, 1994.

HOLLINGER, B.T.; LIANG, J.T.; Hepatitis B virus. Vol 2 **Philadelphia Lippincott Williams**, 2001.

JAECKEL, E.; CORNBERG, M.; WEDEMEYER, H. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. **N. Engl. J. Med.**, **345**: 1452–1457, 2001.

JAFFE, H. W.; BREGMAN, D.J.; ELIK, R.M. Acquired deficiency syndrome in United States: the first 1,000 cases. **J. infect. Dis.**, **148**: 339-345, 1983.

JARDI, R.; RODRIGUEZ, F.; BUTI M.; COSTA, X.; COTRINA, M.; GALIMANY, R.; ESTEBAN, R.; GUARDIA, J. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. **Hepatology**, **34**: 404–10, 2001.

JUÁREZ-FIGUEROA, L.A.; URIBE-SALES, F.J.; CONDE-GLEZ C.J.; HERMÁNDEZ-AVILA M.; HERMÁNDEZ-NEVÁREZ P.; URIBE-ZÚÑIGA P.; del RÍO-CHIRIBOGA C. Hepatitis B markers in men seeking human immunodeficiency virus antibody testing in Mexico City. **Sex Transm Dis.**, **24**: 211-7, 1997

KAJIYAMA, W.; KASHIWAGI, S.; IKEMATSU, H.; HAYASHI, J.; NOMURA, H.; OKOCHI, K. et al. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. **J Infect Dis.**, **154**: 851-7, 1986.

KALYANARAMAN, V.S.; SARNGADHARAN, M.G.; ROBER-GUROFF, M.; MIYOSHI, I.; GOLDE, D.; GALLO, R.C. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, **218**: 571-3, 1982 .

KANAL, K.; KAKO, M.; OKAMOTO, H. HCV genotypes in chronic hepatitis and response to interferon. **Lancet**, **339**: 1543, 1992.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



KANE, M. Global programme for control of hepatitis B infection. **Vaccine**, **13** (1): 47-49, 1995

KAPLAN, J.E.; LHABBAZ, R.F.; MURPHY, E.L.; HERMANSEN, S.; ROBERTS, C.; LAL, R., et al. Male to female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. **J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol.**, **12**: 193-201, 1996

KHABBAZ, R.F.; ONORATO, I.M.; CANNON, R.O.; HARTLEY, T.M.; ROBERTS, B.; HOSEIN, B.; KAPLAN, J.E. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. **N Engl J Med.**, **326**: 375–380, 1992.

KOFF, R. S. Viral /hepatitis in: SCHIFF. L; SCHIFF ER (Ed). Diseases of the liver Philadelphia. **J B. Lippincott.**, **21**: 492-577, 1993

KOTWAL, G.J. Microorganisms and their interaction with the immune system. **J. Leukoc. Biol.**, **6** :415-29, 1997.

KUMAR, D.; FARRELL, G.C.; FUNG, C., et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes. Genotype-specific reversal of hepatic steatosis after sustained response to antiviral therapy. **Hepatology**. **36**: 1266-1272, 2002.

LAGRENADE, L.; HANCHARD, B., et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV I infection. **Lancet**, **336**: 1345-7, 1990.

LAIRMORE, M.D.; JACOBSON, S.; GRACIA, F.; DE B.K.; CASTILLA, L.; LARREATEGUI, M.; ROBERTO, B.D.; LEVINE, P.H.; BLATTNER, W.A.; KAPLAN, J.E.; Isolation of human T-cell lymphotropic virus type 2 from Guaymí Indians in Panama. **Proc Natl Acad Sci USA.**, **87**: 8840–8844, 1990.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

LAMDEN, K.H.; KENNEDY, N.; BEECHING, N.J., LOWE, D.; MORRISON, C.L.; MALLINSON, H.; MUTTON, K.J.; SYED, Q.; Hepatitis B and hepatitis C virus infections: risk factors among drug users in Northwest England. **J Infec.**, **37**: 260–269.,1998

LASARTE, J.J.; SAROBE, P.; BOYA, P., et al. A recombinant adenovirus encoding hepatitis C core and E1 proteins protects mice against cytokine induced liver damage. **Hepatology**. **37**: 461–470, 2003

LEE, W. M. Hepatitis B vírus infection. **N.Engl J Med.**, **24**: 1733-45, 1997

LEE, W. M. Hepatitis b virus infection. **N Engl J Med.**, **337**:1733-45, 1997.

LEVY, J.A.; KAMINSKY, L.S.; MORROW, M.J.; STEIMER, K.; LUCIW, P.; DINA, D.; HOXIE, J.; OSHIRO, L. Infection by retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical biological, and molecular features. **Ann Intern Med.**, **103**: 694-9,1985

LIAW, Y.F. Concurrent hepatitis B and C virus infection: Is hepatitis C virus stronger? **J Gastroenterol Hepatol.**, **16**: 597–598, 2001

LIAW, Y.F. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. **Hepatology**. **22**: 1101–8, 1995

LINKE, H.I.L.; MILLER, M.F.; PETTERSON, D.A., et al. Documentation of hepatocellular carcinoma in an chimpanzee with non-A, non-B hepatitis. **Hepadna Viruses**, 357-370,1987.

LOK, A.S.B.J. MCMAHON. [AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B;update of therapeutic guidelines]. **Rom J Gastroenterol.**, **13**: 1504, 2004.

MAHONEY; F. J. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus. **Clin Microbio Rev.**, **12**: 351-66, 1999.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



MANNS, A.; BLATTNER, W.A. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. **Transfusion**, **31**: 67-75, 1991.

MARGOLIS, H.S.; ALTER, M.J.; HADLER, S.C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. **Semin Liver Dis.**, **11**: 84–92, 1991.

MAUCLÉRE, P.; LE HESHAN J.Y.; MAHIEUX, R.; SLLA, R.; MFOUPOUENDOUN, J.; ABADA, E.T., et al. Demographic, ethnic and geographic differences between human T-cell lymphotropic virus (HTLV) type I seropositive carriers and persons with human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I Gag indeterminate Western blots in Central Africa. **J Infect Dis.**, **176**: 505-9, 1997.

MC OMISH, F.; YAP, P.I.; DOW, B.C., et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotype in blood donors: an international collaborative survey. **Journal of Clinical Microbiology**, **32**: 884- 892, 1994.

MEMON, M.I.; MEMON, M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. **J Viral Hepat.**, **9**: 84-100, 2002.

MIES, S.; LOSCHER H. Hepatite e carcinoma hepático Celular. In: Silva; LC. Hepatites Agudas e Crônicas. **Savir**, **18**: 179-185, 1986.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – Brasília. AIDS Boletim epidemiológico. Ano I Nº 01-01ª a 26ª semanas epidemiológicas , 1980-2004, 2005

MOCHIZUKI, M.; WATANABE, T.. et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. **Am J Ophthalmol.**, **15**: 123-9., 1992

MOHSEN, A.H. Trent HCV Study Group. The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. **Gut.**, **48**: 707–713, 2001



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



MONTAGNIER, L. Isolation of a t-lymphocyte retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Science**, **220**: 868-871, 1983.

MORGADO, M.G.; GUIMARAES, M.L.; GRIPP, C.B.; COSTA, C.I.; NEVES, J.R.; VELOSO, V.G.; LINHARES-CARVALHO, M.I.; CASTELLO-BRANCO, L.R.; BASTOS, F.I.; KUIKEN, C.; Castilho, E.A.; GALVAO-CASTRO, B.; BONGERTZ, V. Molecular epidemiology of HIV-1 in Brazil: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of an HIV-1 subtype D infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. Evandro Chagas Hospital AIDS Clinical Research Group. **J AIDS and Human Retrovirology** **18**:488-494, 1998

MORGADO, M.G.; GUIMARAES, M.L.; GRIPP, C.B.; NEVES, J.R.; COSTA, C.I.; VELOSO DOS SANTOS, V.G.; LINHARES-DE-CARVALHO, M.I.; GALVAO-CASTRO, B.; BONGERTZ, V. Polymorphism of the predictive antigenic sites on the V3 loop of Brazilian HIV-1 subtype B strains. HEC/FIOCRUZ AIDS Clinical Research Group. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, **91**(3):339-42, 1996.

MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P., et al. HTLV I and polyomyelitis in Jamaica. **Lancet**, **2**:1184-7, 1989

MORIMOTO, H.K.; CATERINO-De-ARAUJO, A.; MORIMOTO, A.A.; REICHE, E.M.; UEDA, L.T.; MATSUO, T.; STEGMANN, J.W.; REICHE, F.V. Soroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS. **AIDS Res Hum retroviruses**, **21**(4): 256-62, 2005

MORIUCHI, M.; INOUE, H.; MORIUCHI, H. Reciprocal interaction between human T lymphotropic virus type 1 and prostaglandin implications for viral transmission. **J virol**, **75**: 1,192-8, 2001

MOROFUJI-HIDRATA, M.; KAJIYAMA, W.; NAKASHIMA, K.; NOGUCHI, A.; HAYASHI, J.; KASHIWAGI, S. Prevalence of antibody to human T cell lymphotropic virus type 1 in Okinawa, Japan, after interval of 9 years. **Am Epidemiol**, **137**: 43-48, 1993.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



MUELLER, N. The epidemiology of HTLV-I infection. **Cancer Causes Control**, **2**: 37-52, 1991.

MURPHY, E.L.; GLYNN, S.A.; FRIDEY, J.; SMITH, J.N.; SACHER, R.A.; NASS, C.C., et al. increased Incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II and I - infected blood donors. **Arch Intern Med**, **159**: 1485-91, 1999

NAGAI, M.; BRENNAN, M.B., et al. CD8+ T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. **Blood**, **98**: 1858-61, 2001a

NELSON, M.; MATTHEWS, G.; BROOK, M., et al. BHIVA guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis C virus. **HIV Med.**, **4**: 52–62, 2003.

NOMURA, H.; SUKETO, S.; TANIMOTO, H., et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. **Hepatology**, **39**: 1213-1219, 2004

NOVOA, P.; GRANATO, G.F.H.; BARUZZI, R.G.; HALL, W.W. Evidence for and the rate of mother-to-child transmission of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type II among Kaiafo Indians, Brazil. In: **8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV**; June 9-13, Rio de Janeiro, Brazil., 1997

OHKAWA, K.; HAYASHI, N.; YUKI, N.; MASUZAWA, M.; KATO, M.; YAMAMOTO, K.; HOSOTSUBO, H.; DEGUCHI, M.; KATAYAMA, K.; KASAHARA, A.; et al. Long-term follow-up of hepatitis B virus and hepatitis C virus replicative levels in chronic hepatitis patients coinfecting with both viruses. **J Med Virol**, **46**: 258–64, 1995.

OSAME, M.; USUKU, K.; ISUMO, S.; IJICHI, N.; AMITANI, H.; IGATA, A. et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma Virus type I associated myelopathy, a new clinical entity [letter]. **Lancet**, **1**: 1031-2., 1986

PANTALEO, G. and FAUCI, A.S. Immunopathogenesis of HIV infection. **Ann Rev Microbiol.**, **50**: 825-54, 1996.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



PANTALEO, G.; DEMAREST, J.F.; SOUDEYNS, H. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. **Nature**, **370**: 463-467, 1994.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; GAZDAR, A.F.; BUNN, P.A.; MINNA, J.D.; GALLO, R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci USA**, **77**: 7415-9, 1980.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S.; MATUTES, E.; FAMADAS, L.C.; SCHULTZ, T.F.; CALABRO M.L.; NUCCI, M., et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. **Lancet**, **336**:987, 1990.

PONTISSO, P.; RUVOLETTA, M.G.; FATTOVICH, G.; CHEMELLO, L.; GALLORINI, A.; RUOL, A.; ALBERTI, A. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. **Gastroenterology**, **105**: 1529-33, 1993.

POPOVIC, M.; SARNGADHARAN, M.G.; READ, E.; GALLO, R.C. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLVIII) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, **224**: 497-500, 1983.

POULSEN, A.G.; GALLO, D.; BIGGAR, R.J.; et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II in Guinea-Bissau, a portuguese speaking country of West Africa: risk factors and impact on survival. In: **8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV**; June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil, 1997.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P., et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, **349**: 825-832, 1997.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

PROIETTI, F.A.; LIMA-MARTINS, M.V.C.; PASSOS, V.M.A.; BRENER, S.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brazil. **Vox Sanguinis**, **67**: 77, 1994.

RICHARDSON, J.H.; EDWARDS, A.J., et al. In vivo cellular tropism of human T- cell leukemia virus type 1. **J Virol.**, **64**: 5682-7, 1990

ROSENBERG, S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. **J Mol Biol.**, **313**:451–464, 2001.

SCHECHTER, M.; MOULTON, L.; HARRISON, L. HIV viral and CD4+lymphocyte counts in subjects coinfectd with HTLV-1 and HIV-1. **J acquirImmune Defic Synde Human Retrovirol.**, **15**: 308-311, 1997

SEGURADO, A; BRAGA, P.; ETZEL, A.; CARDOSO, M.R. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. **AIDS**, **18(3)**: 135-45, 2004

SCHUTTLER, C.G.; FIEDLER, N.; SCHMIDT, K.; REPP, R.; GERLICH, W.H.; SCHAEFER, S. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. **J Hepatol.**, **37**:855–62, 2002

SEEFF, L. B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology** **36**: 35–36 , 2002.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Disease of the liver and billiary system. **Black well Science**, **16**: 274-294, 1997.

SIMMONDS P, ALBERTI A. ALTER HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genomes. **Hepatology** **19**: 1321-1324. 1994.

SIMON, F.; MAUCLÉRE, P.; ROQUES, P.; LOUSSERT-AJAKA, I.; MULLER-TRUTWMN, M.C.; SARAGOST, S.; GEOGES-COURBOT, M.C; BARRÉ-SINOUSI, F.; BRUN-VEZINET, F. Identificaton of a new human immudeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. **Nature Med.**, **4**: 1032-1037, 1998.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

SKIPPER, C.; GUY, J.M.; PARKES, J.; RODERICK, P.; ROSENBERG, W.M. Evaluation of a prison outreach clinic for the diagnosis and prevention of hepatitis C: implications for the national strategy. **Gut**, **52**: 1500-1504, 2003.

SODROSKI, J.; PATARCA, R.; PERKINS, D.; BRIGGS, D.; LEE, T.H.; ESSEX, M.; COLLIGAN, J.; WONG-STAAAL, F.; GALLO, R. C.; HASELTINE, W. A. Sequence of envelope glycoprotein gene of type II human T lymphotropic virus. **Science**, **225**: 421-424, 1984

SOLDAN, K.; BARBARA, J.A.; RAMSAY, M.E.; HALL, A.J. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993–2001. **Vox Sanguinis**, **84**: 274-286, 2003

STERLING, R.K.; SULKOWSKI, M.S. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. **Semin Liver Dis**, **2**: 61-8, 2004

STROFFOLINI, T.; LORENZONI, U.; MENNITI-IPPOLITO, F.; INFANTOLINO, D.; CHIARAMONTE, M. Hepatitis C virus infection in spouses: sexual transmission or common exposure to the same risk factors? **Am J Gastroenterol**, **96**: 3138-3141, 2001.

STUYVER, L.; DE GENDT, S.; VAN GEYT, C.; ZOULIM, F.; FRIED, R.; SCHINAZIR ROSSAU, F. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. **J Gen Virol**, **81**: 67-74, 2000.

TEDALDI, E.M.; HULLSIEK, K.H.; MALVESTUTTO, C.D.; ARDUINO, R.C.; FISHER, E.J.; GAGLIO, P.J.; JENNY-AVITAL, E.R.; MCGOWAN, J.P.; PEREZ, G. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group. **Clin Infect Dis**, **36(10)**: 1313-7, 2003



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA

TERADA, K.; KATAMINE, S. et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV- I in Sjogren's Syndrome. **Lancet**, **344**: 1116-9, 1994.

THIO, C.L. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology virus, natural history and treatment. **Semin liver Dis.**, **23**: 125-36, 2003.

TINDALL, B. and COOPER, D.A. Primary HIV infection; host response and intervention strategies. **AIDS**, **5**:1-14, 1991

TONG, M.J.; EL-FARRA, N.S.; REIKES, A.R. et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **Ne Engl J Med.**, **332**: 1463-1466, 1995.

UCHIYAMA, T.; YODOI, J.; SAGAWA, K.; TAKATSUKI, K.; UCHINO, H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases. **Blood** . **50**: 481-92, 1977.

UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic. 2005

VANDELLI, C.; Renzo, F.; Romano, L., et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10 year prospective follow-up study. **Am J Gastroenterol**. **99**: 855–859, 2004.

VERUCCHI, G.; CALDA, L.; MANFREDI, R.; CHIODO, F. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology natural history, therapeutic options and clinical management. **Infection.**, **32(1)**: 33-46, 2004

WASLEY, A.; ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Semin liver dis.**, **20**: 1-16, 2000.

WEINER, A.J.; GEYSEN, H.M.; CHRISTOPHERSON, C., et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infection. *Proceeding of the National Academy Sciences of the USA* **89**: 346-3070, 1992.

WHO/OMS. Hepatitis B vaccines: **79**: 255-263, 2004.

WHO/OMS Organização Mundial de Saúde, 1989



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



WHO/OMS Organização Mundial de Saúde, 2004

YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proc Natl Acad Sci USA.**, **79**: 2031-5, 1982.

ZAFIRE, M.A.; SILVA, L.K.; SILVA, M.B.; BARRETO, G.L.; REIS, M.G. Prevalence of Hepatitis C virus (HCV) in the Northeastern of Brazil; a population-based study. Submetido à publicação, 2003

ZANETTI, A. R.; GALLI, C. Soroprevalence of HTLV I and HTLV II. **N Engl. J. Med.**, **326**: 783-1784, 1992

ZARSKI, J.P.; BOHN, B.; BASTIE, A.; PAWLOTSKY, J.M., BAUD, M., BOST-BEZEUX, F.; TRAN VAN NHIEU, J.; SEIGNEURIN, J.M.; BUFFET, C.; DHUMEAUX, D. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. **J Hepatol.**, **28**: 27–3, 1998

ZEICHNER, S.L. The molecular biology of HIV. **Clinics Perinat.** **21**: 39-73, 1994

ZHU, T.; KOEBER, B.T.; NAHMIAS, A.J.; HOOPER, E.; SHARP P.M.; HO, D.D. An african HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. **Nature**, **395**: 594-597;1998

ZIGNEGO, A.L.; FONTANA, R.; PULIT, S.; BARBAGLI, S., MONTI, M.; CARECCIA, G.; GIANNELLI, F.; GIANNINI, C.; BUZZELLI, G.; BRUNETTO, M.R., et al. Relevance of inapparent coinfection by hepatitis B virus in alpha interferon-treated patients with hepatitis C virus chronic hepatitis. **J Med Virol.**, **51**: 313–8, 1997



Anexo 2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**



Universidade Federal da Bahia

Hospital Universitário Prof. Edgard Santos

**Serviço de Infectologia/Laboratório de
Retrovírus**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Trata-se de um projeto de pesquisa cujo objetivo é verificar a prevalência Hepatite B e Hepatite C nos pacientes infectados com HIV, HTLV, HIV/HTLV, com ou sem tratamento. A princípio neste estudo você não vai tomar nenhum medicamento especial e toda a pesquisa será desenvolvida no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (HUPES) sob a orientação do Dr. Carlos Brites.

É de extrema importância estabelecer a prevalência Hepatite B e Hepatite C nos pacientes infectados com HIV, HTLV, HIV/HTLV, para que seja possível conhecer a população e a evolução de sua doença, e as prováveis complicações.

As coletas serão realizadas no Laboratório de Retrovírus – HUPES, onde você já coleta normalmente. Você poderá optar por não participar deste estudo e também deixar este estudo em qualquer etapa sem comprometimento de seu tratamento. Você não terá nenhum benefício direto pela sua participação no estudo, entretanto, poderá haver benefícios futuros para um melhor monitoramento e tratamento da sua doença.

Os riscos associados a esta coleta de sangue são limitados a pequenos desconfortos no local da punção sanguínea ou uma eventual mancha roxa.

O sigilo e a confiabilidade dos dados serão garantidos pelo investigador.

Seu consentimento permitirá aos pesquisadores a revisão de seu prontuário médico. Em nenhum momento seu nome será vinculado a estas informações. Se tiver alguma dúvida você poderá contatar a mim, Dr. Carlos Brites no telefone (71)-3245-1903. Se ainda tiver mais dúvidas você poderá falar com a Dra. Antônio dos Santos Barata, presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da UFBA, no telefone (71) 3203-2740.

Eu li este termo de consentimento e concordei em participar desta pesquisa.

Nome do Paciente: _____ Telefone _____

Salvador, ____/____/____

Assinatura do Paciente

Salvador, ____/____/____

Assinatura da Testemunha



Anexo 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Universidade Federal da Bahia
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Serviço de Infectologia / Núcleo de Pesquisa Clínica
Rua João Botas, s/n – Canela 40110-160 Salvador – Bahia.
Tel.:(55 71) 235-4866/339-6289 FAX: (55 71) 247-2576

“Projeto Prevalência de hepatite B e C”

Identificação

1. Nome _____ Código _____
2. Data de Nascimento ____/____/____. Idade ____/____ Sexo (M) (F)
3. Estado Civil _____
4. Endereço _____
5. Ponto de Referência _____
6. Telefones _____
7. Telefone de vizinho / amigo _____
8. Nome do Médico _____

1. Já fez exame de Hepatite B? (S) (N) (NS)

Quando? _____ Onde? _____ Resultado? _____

2. Já fez exame de Hepatite C? (S) (N) (NS)

Quando? _____ Onde? _____ Resultado? _____

3. Já fez exame para HIV ? (S) (N) (NS)

Quando? _____ Onde? _____ Resultado? _____

4. Já fez exame para HTLV? (S) (N) (NS)

Quando? _____ Onde? _____ Resultado? _____

	() múltiplos parceiros () usuários de drogas
--	---



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA



Comportamento de risco para HIV	☐ Sexo desprotegido com usuário de drogas endovenosas ☐ portador de HIV ☐ parceiro com múltiplos parceiros
---------------------------------	---

Ficha Epidemiológica:

Nos últimos 6 meses você

1. Recebeu transfusão de sangue ou derivados? (S) (N)
2. Quanto sua atividade sexual, você tem relação com?
() homens () mulheres () homens e mulheres () não tem
3. Quantos parceiros você teve nos últimos 6 meses?
() 1 () 2 a 3 () 3 a 5 () 5 a 10 () mais de 10 () nenhum
4. Desses algum era garoto (a) de programa (S) (N) (NS)
5. Já usou droga na veia? (S) (N)
6. Utiliza outro tipo de droga? (S) (N) Qual? _____
7. Já teve alguma doença sexualmente transmissível? (S) (N) (NS) Qual? _____
8. Você já se feriu com instrumento que pudesse estar contaminado com sangue e / ou secreção? (S) (N) (NS) Quando?
9. Tem relação sexual com portador de HIV? (S) (N) (NS) Quando?
10. Usava camisinha nas relações sexuais? () Sempre () às vezes () Nunca E hoje?
11. Usa camisinha para ? () sexo oral () sexo vaginal () anal _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)