

José Rubens de Andrade

**HEPATITE B CRÔNICA E
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI:
UMA ASSOCIAÇÃO DELETÉRIA**

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Belo Horizonte
2013

José Rubens de Andrade

**HEPATITE B CRÔNICA E
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI:
UMA ASSOCIAÇÃO DELETÉRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profa. Dra. Rosângela Teixeira
Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Diniz Silva

Belo Horizonte
2013

A553h Andrade, José Rubens de.
Hepatite B e esquistossomose mansoni [manuscrito]: uma associação deletéria. / José Rubens de Andrade. -- Belo Horizonte: 2013. 64f.

Orientadora: Rosângela Teixeira.

Co-Orientadora: Luciana Diniz Silva.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite B Crônica. 2. Esquistossomose mansoni. 3. Coinfecção. 4. Cirrose Hepática. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Teixeira, Rosângela. II. Silva, Luciana Diniz. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 536

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

VICE-REITORA

Prof^a. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Dr. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Manoel Otávio Costa Rocha

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

COORDENADORA

Prof^a. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

SUBCOORDENADORA

Prof^a. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

REPRESENTANTES DOCENTES

Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof^a. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Dr. Paulo Caramelli

Prof^a. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

REPRESENTANTE DISCENTE

Andréa de Lima Bastos

BANCA EXAMINADORA

Profa. Rosângela Teixeira

Orientadora

Profa. Luciana Diniz Silva

Co-orientadora

Prof. Paulo Marcos Zech Coelho

Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso

Faculdade de Medicina da UFMG

À minha esposa Patricia,
pelo amor e companheirismo.

Aos meus pais,
Geraldo e Terezinha,
pelo estímulo e carinho.

Aos pacientes,
motivação maior deste estudo,
que, através de seu sofrimento,
contribuíram para realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Rosângela Teixeira, minha orientadora, por me abrir as portas do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG e pela oportunidade do desenvolvimento deste trabalho. Tornou-se grande amiga e aceitou a missão de me auxiliar com tanta dedicação, segurança e tranquilidade.

À Prof.^a Luciana Diniz Silva, coorientadora deste estudo, por sua imprescindível orientação, apoio, amizade e solidariedade.

Ao Dr. Luiz Otávio Cangussú, por me apresentar ao serviço de hepatites virais da UFMG, sendo pedra fundamental ao início de minhas atividades no setor, bem como estimulador do desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos médicos do Ambulatório de Hepatites Virais da UFMG, em especial Dr. Eric Bassetti Soares, Dr. Rodrigo Dias Cambraia, Dra. Erika Morais, Dr. Ronaldo Martins, Dra. Luciana Costa Faria e Dra. Erica Godinho Menezes, que muito contribuíram para meu entendimento das hepatites através de suas experiências.

Ao Geraldo Scarabelli Pereira, à enfermeira Amanda Rocha, e a todos os funcionários do Ambulatório de Hepatites Virais, pela dedicação, competência e bom humor sempre.

Aos médicos coordenadores do Ambulatório de Fígado Clínico da UFMG, Dra. Cláudia Alves Couto e Dr. Osvaldo de Melo Couto, que contribuíram na seleção de casos, importante para a formação do banco de dados.

Aos professores do curso de Pós Graduação em Saúde do Adulto pela grande contribuição que proporcionaram ao meu crescimento pessoal e intelectual.

Aos acadêmicos do curso de Medicina da UFMG, Leandro Penna, Verônica Dias e Camila Guimarães, que em tempos diferentes muito contribuíram nas revisões dos prontuários médicos.

Aos colegas da pós-graduação pela troca de conhecimentos e experiências, e em especial à Penélope Menta, pela ajuda importante no período da formatação final.

Aos meus professores Nestor Barbosa de Andrade e Marcelo Simão Ferreira, que tanto na graduação quanto na residência médica na Universidade Federal de Uberlândia, me incentivaram em procurar maiores conhecimentos na área da Hepatologia.

À minha família, pelo suporte em todos os momentos, e a todos aqueles não citados, que direta ou indiretamente contribuíram para que este estudo fosse possível.

“Quem pretende uma felicidade e uma sabedoria constante,
deverá acomodar-se a frequentes mudanças.”

Confúcio

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hepatite B crônica e a esquistossomose são prevalentes em vários países, contudo o impacto desta associação não é conhecido. Este estudo avaliou a prevalência e a morbidade desta coinfeção.

MÉTODOS: 406 adultos com hepatite B crônica (HBsAg positivo > 6 meses) foram incluídos em estudo transversal. Classificou-se a hepatite B crônica como replicativa (HBVDNA \geq 2.000 UI/ml) HBeAg positivo ou negativo, e inativa ou de baixa replicação (HBVDNA < 2.000 UI/ml). A esquistossomose foi classificada como formas hepatoesplênica (EHE) e não EHE. Biópsias hepáticas foram classificadas por METAVIR. Estimou-se o risco de fibrose acentuada (METAVIR F3-4) por análises uni e multivariada.

RESULTADOS: 263/406 (64,8%) eram masculinos, mediana de idade 45 anos (IIQ 35-54). 235/406 (57,9%) tinham hepatite B replicativa (66,4% HBeAg-negativo, 33,6% -positivo). 128 (31,5%) eram cirróticos. Confirmou-se esquistossomose em 124/406 (30,5%), sendo 81,5% homens, mediana de idade 47 anos (IIQ 39,5-54). 86/124 (69,4%) tinham EHE. 61,3% e 38,7% dos pacientes coinfectados tinham hepatite B replicativa e inativa, respectivamente. Pacientes com hepatite B replicativa e EHE apresentaram fibrose hepática e inflamação mais acentuadas quando comparados aos pacientes sem EHE (80,8% vs. 43,6% para METAVIR F3-F4, $p < 0,01$; 64,0% vs. 39,8% para METAVIR A2-A3, $p < 0,01$). Idade > 50 anos (OR=1,10, IC 95% 1,06-1,14, $p < 0,001$), sexo masculino (OR=2,61, IC 95% 1,12-6,09, $p = 0,03$), EHE (OR=4,56, IC 95%; 2,10-9,91; $p < 0,001$) e alcoolismo (OR=2,46; IC 95%; 1,16-5,19; $p = 0,02$) foram fatores independentemente associados à cirrose em pacientes com hepatite B crônica replicativa.

CONCLUSÕES: A associação de hepatite B crônica replicativa e esquistossomose mansoni, forma EHE, é fator de risco para fibrose hepática acentuada, o que pode resultar em desfechos deletérios para pacientes de áreas endêmicas.

DESCRITORES: hepatite B crônica, esquistossomose, coinfeção, fibrose hepática.

TÍTULO FUNCIONAL: Associação de hepatite B crônica e esquistossomose mansoni

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic hepatitis B (CHB) and schistosomiasis are prevalent in several countries, but the impact of this association is unknown. We aimed to investigate the prevalence and the morbidity of this coinfection.

METHODS: 406 adults with CHB (HBsAg positive > 6 months) were included in a cross-sectional study. CHB was classified as replicative (HBVDNA \geq 2,000 IU/ml) HBeAg-positive or -negative, and inactive or low replicative (HBVDNA < 2,000 IU/ml). Schistosomiasis was classified as hepatosplenic (HSS) or non-HSS. Liver biopsies were scored by METAVIR. Multivariate analysis estimated the risk of severe fibrosis (METAVIR F3-4).

RESULTS: 263/406 (64.8%) were male, median age 45 years (IQR 35-54). 235/406 (57.9%) had replicative CHB (66.4% HBeAg-negative, 33.6% -positive). 128 (31.5%) had cirrhosis. Schistosomiasis was confirmed in 124/406 (30.5%), being 81.5% male, median age 47 years (IQR 39.5-54). 86/124 (69.4%) had HSS. 61.3% and 38.7% coinfecting had replicative and inactive CHB, respectively. Patients with CHB replicative and HSS had more advanced fibrosis and severe inflammation as compared to patients without HSS (80.8% vs. 43.6% for METAVIR F3-F4, $p < 0.01$; 64.0% vs. 39.8% for METAVIR A2-A3, $p < 0.01$). In patients with replicative CHB, age > 50 years (OR=1.10; 95% CI 1.06-1.14, $p < 0.001$), male gender (OR=2.61, 95% CI 1.12-6.09, $p = 0.03$), HSS (OR=4.56, 95% CI 2.10-9.91, $p < 0.001$) and alcoholism (OR=2.46, 95% CI 1.16-5.19, $p = 0.02$) were independently associated with cirrhosis.

CONCLUSIONS: The association between replicative CHB and HSS is a risk factor for severe liver fibrosis, which can result in deleterious outcomes for patients from endemic areas.

KEY WORDS: chronic hepatitis B, schistosomiasis, coinfection, liver fibrosis.

RUNNING TITLE: Association of chronic hepatitis B and schistosomiasis mansoni.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1. Fases evolutivas da hepatite B crônica, de acordo com Lok & McMahon e Sorrell e cols., 2009.....	18
Quadro 3.1. Classificação do grau de atividade inflamatória e do estágio de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR, França, 1996.....	31
Quadro 3.2. Classificação da hepatite B crônica com base em critérios sorológicos, virológicos, bioquímicos e histológicos, de acordo com Sorrell e cols., 2009 e McMahon, 2010.....	32

LISTA DE TABELAS*

Table 1. – Characteristics of patients with HBV monoinfection and HBV/<i>S. mansoni</i> coinfection.....	40
Table 2. - Clinical and laboratorial characteristics of patients with HBV/<i>S. mansoni</i> coinfection with distinct forms of schistosomiasis.....	41
Table 3. - Clinical and laboratorial characteristics of patients with replicative chronic hepatitis B in relation to the classification of schistosomiasis.....	42
Table 4. - Clinical and laboratorial characteristics of patients with inactive chronic hepatitis B in relation to the classification of schistosomiasis.....	43

*As tabelas estão inseridas no artigo em inglês.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHEV	Ambulatório de Hepatites Virais
ALB	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AP	Atividade de protrombina
AST	Aspartato aminotransferase
BbT	Bilirrubinas totais
CHB	Hepatite B crônica, do inglês <i>chronic hepatitis B</i>
CHC	Carcinoma hepatocelular
CV	Carga viral
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
g/dl	Gramas por decilitro
HBcAg	Antígeno <i>core</i> do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B, do inglês <i>hepatitis B virus</i>
HS	Hepatoesplênica, do inglês <i>hepatosplenic</i>
HSS	Esquistossomose hepatoesplênica, do inglês <i>hepatosplenic schistosomiasis</i>
IAG/HC/UFMG	Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IIQ	Intervalo interquartil
IQR	Intervalo interquartil, do inglês <i>interquartile range</i>
mg/dl	Miligramas por decilitro
PLAQ	Plaquetas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UI/ml	Unidades internacionais por mililitro
U/l	Unidades por litro

SUMÁRIO

1.	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
1.1.	HEPATITE B – IMPORTÂNCIA CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA	15
1.2.	HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B	17
1.3.	ESQUISTOSSOMOSE MANSONI.....	19
1.4.	ASPECTOS DA COINFEÇÃO ENTRE HEPATITE B CRÔNICA E ESQUISTOSSOMOSE MANSONI.....	23
2.	OBJETIVOS	28
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	28
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3.	PACIENTES E MÉTODOS	29
3.1.	PACIENTES.....	29
3.1.1.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.1.2.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
3.2.	DELINEAMENTO DO ESTUDO	30
3.3.	EXAMES LABORATORIAIS.....	30
3.4.	ANÁLISE HISTOLÓGICA	31
3.5.	FASES EVOLUTIVAS DA HEPATITE B CRÔNICA.....	31
3.6.	DIAGNÓSTICO DE ESQUISTOSSOMOSE MANSONI	32
3.7.	CONSUMO DE ÁLCOOL	33
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
3.9.	ASPECTOS ÉTICOS	34
4.	ARTIGO: <i>CHRONIC HEPATITIS B AND LIVER SCHISTOSOMIASIS: A DELETERIOUS ASSOCIATION</i>	35
	<i>ABSTRACT</i>	36
	<i>INTRODUCTION</i>	37
	<i>METHODS</i>	38
	<i>RESULTS</i>	39
	<i>DISCUSSION</i>	43
	<i>ACKNOWLEDGEMENTS</i>	45
	<i>REFERENCES</i>	45

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
ANEXOS.....	51
ANEXO 1. CÓPIA DA APROVAÇÃO DO PROJETO PELO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA	51
ANEXO 2. CÓPIA DA APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG.....	52
ANEXO 3. CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO.....	53
ANEXO 4. FOLHA DE APROVAÇÃO.....	54
ANEXO 5. CÓPIA DA ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO.....	55
APÊNDICES.....	56
APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	56
APÊNDICE 2. PROTOCOLO CLÍNICO	61

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. HEPATITE B – IMPORTÂNCIA CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA

A hepatite B constitui um dos principais problemas de saúde pública mundial. Seu agente etiológico, o vírus da hepatite B (HBV, do inglês *hepatitis B virus*), foi identificado, em 1965, a partir das descobertas de Blumberg e colaboradores. Esses autores identificaram o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), também conhecido como antígeno Austrália, e seu anticorpo correspondente, o anti-HBs¹. Trata-se de vírus DNA pertencente à família dos hepadnavírus que consiste em partículas de 42nm de diâmetro compostas por envelope e *core* viral dentro do qual se encontra o genoma com dupla-hélice parcial, disposta em forma circular, com cerca de 3.200 pares de bases².

Os principais meios de transmissão do HBV são sexual, exposição percutânea ao sangue e seus derivados e perinatal (vertical). Em países onde a hepatite B é altamente endêmica, é frequente a transmissão de mães portadoras para o recém-nascido durante a gravidez ou o parto, e na infância³.

A despeito de ser infecção passível de prevenção por vacina específica, estima-se que dois bilhões de pessoas já se infectaram pelo HBV⁴. São registradas mais de um milhão de mortes por ano associadas ao carcinoma hepatocelular (CHC) e à cirrose hepática em seus estágios finais de evolução, considerados os principais desfechos letais do HBV³. Em algumas regiões, como na China e África Subsaariana, o CHC secundário à infecção pelo HBV constitui a principal causa de câncer em homens⁵.

¹ BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*, v. 191, p. 541-6, Feb 1965.

² LIANG, T. J. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, v. 49, n. 5 Suppl, p. S13-21, May 2009.

³ DIENSTAG, J. L. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, v. 359, n. 14, p. 1486-500, Oct 2008.

⁴ WEINBAUM, C. M.; MAST, E. E.; WARD, J. W. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, v. 49, n. 5 Suppl, p. S35-44, May 2009.

⁵ KRASTEVA, Z. A. The "return" of hepatitis B. *World J Gastroenterol*, v. 12, n. 44, p. 7081-6, Nov 2006.

No Brasil, a endemicidade do HBV é heterogênea, sendo mais prevalente na região Norte. Estima-se que a prevalência média do HBV seja de 8, 2,5, 2,0 e 1,0% nas regiões da Amazônia Legal, Centro-Oeste e Nordeste, Sudeste e Sul, respectivamente^{6,7,8,9,10}. O inquérito recente de base populacional de soroprevalência das hepatites virais A, B e C nas capitais brasileiras demonstrou prevalência do HBsAg de 0,19% a 0,6% na população de 13 a 69 anos na região Sudeste¹¹. Maior prevalência do HBV é notada nas populações da Amazônia, e em outros bolsões regionais do interior do Brasil^{12,13}.

Pacientes com hepatite B crônica são, em geral, assintomáticos e sem qualquer evidência de doença ativa, ou apresentam sintomatologia inespecífica e semelhante à da hepatite B aguda, como fadiga, anorexia, náusea, dor ou desconforto no quadrante superior do abdome¹⁴. Contudo, o diagnóstico tardio da infecção é frequente na prática clínica, quando estão presentes sinais de descompensação hepática, como ascite, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta secundária à ruptura de varizes gastroesofágicas na hipertensão portal.

⁶ BERTOLINI, D. A. et al. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Paraná State, Brazil. *Braz J Med Biol Res*, v. 39, n. 8, p. 1083-90, Aug 2006.

⁷ ANDRADE, A. F. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 6, p. 673-6, Sep 2006.

⁸ BRASIL, L. M. et al. [Prevalence of hepatitis B virus markers within household contacts in the State of Amazonas]. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 36, n. 5, p. 565-70, 2003 Sep-Oct 2003.

⁹ SOUTO, F. J. et al. [Prevalence of and factors associated with hepatitis B virus markers in a rural population of central Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*, v. 10, n. 6, p. 388-94, Dec 2001.

¹⁰ DE PAULA, V. S. et al. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 96, n. 8, p. 1123-8, Nov 2001.

¹¹ PEREIRA, L. M. et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, v. 81, n. 2, p. 240-7, Aug 2009.

¹² VIANA, S. et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*, v. 73, n. 4, p. 808-14, Oct 2005.

¹³ TAVARES-NETO, J. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. *Braz J Infect Dis*, v. 8, n. 2, p. 133-9, Apr 2004.

¹⁴ MARGOLIS, H. S.; ALTER, M. J.; HADLER, S. C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis*, v. 11, n. 2, p. 84-92, May 1991.

1.2. HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B

A infecção crônica pelo HBV é dinâmica, com reativações e inativações ocorrendo indistintamente, tornando necessário o permanente acompanhamento dos pacientes e constituindo um desafio na prática clínica. O quadro clínico pode oscilar entre alta e baixa viremias, nas fases replicativas, com ou sem atividade necroinflamatória no fígado; e com pouca ou nenhuma atividade inflamatória, respectivamente¹⁵. Os principais fatores que interferem na evolução da doença são a idade do paciente em que ocorre a infecção e o seu estado imunológico, e a carga viral¹⁶.

Cerca de 90 por cento das infecções agudas pelo HBV adquiridas após os 10 anos de idade evoluem para a cura espontânea. Aproximadamente 10 por cento dos que adquirem a infecção na fase adulta tornam-se portadores crônicos do vírus, com potencial evolutivo para hepatite crônica, cirrose e CHC; e menos de dois por cento evoluem para insuficiência hepática fulminante. Por outro lado, a aquisição vertical do vírus associa-se à infecção crônica em cerca de 90 por cento dos casos¹⁷.

A hepatite B crônica, com base no conjunto de aspectos sorológicos, virológicos e histológicos, é classificada em quatro fases: imunotolerância, imunoativa (ou replicativa), inativa (portador inativo da hepatite B) e fase de resolução ou clareamento do HBsAg^{18,19}. Esta classificação, muito utilizada na prática clínica, com foco na presença do antígeno “e” do HBV (HBeAg), é de grande importância para as decisões terapêuticas (Quadro 1.1).

¹⁵ MCMAHON, B. J. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*, v. 14, n. 3, p. 381-96, Aug 2010.

¹⁶ FATTOVICH, G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*, v. 23, n. 1, p. 47-58, Feb 2003.

¹⁷ MCMAHON, B. J. et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*, v. 151, n. 4, p. 599-603, Apr 1985.

¹⁸ LOK, A. S.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, v. 50, n. 3, p. 661-2, Sep 2009.

¹⁹ SORRELL, M. F. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*, v. 150, n. 2, p. 104-10, Jan 2009.

Quadro 1.1. Fases evolutivas da hepatite B crônica, de acordo com Lok & McMahon e Sorrell e cols., 2009¹⁸⁻¹⁹

<i>Fase da hepatite B crônica</i>	<i>HBeAg</i>	<i>HBV-DNA (UI/ml)</i>	<i>Atividade inflamatória e fibrose à histologia hepática</i>
Imunotolerância	Positivo	> 200.000	Ausente ou mínima
Replicativa	Positivo ou negativo	> 2.000	Leve a acentuada
Inativa	Negativo	< 2.000	Ausente a leve*
Resolução	Negativo	< 2.000	Ausente a leve

*Pacientes na fase inativa podem apresentar fibrose moderada a acentuada, consequência da atividade prévia e que pode demorar muitos anos para reduzir.

Na evolução habitual da infecção pelo HBV, a perda de HBeAg significa parada de replicação viral e redução do processo inflamatório. No entanto, alguns indivíduos desenvolvem infecção com mutações nas regiões do genoma viral denominadas *precore* ou *core*, responsáveis pela codificação dos antígenos *core* (HBcAg) e HBeAg. Nesses casos, a despeito de não haver codificação do HBeAg, ocorre replicação viral e atividade inflamatória crônica²⁰. Dessa forma, mutantes sem apresentação do HBeAg são selecionados durante a infecção crônica, embora este antígeno seja considerado tolerógeno. Por essa razão, Milich e Liang propõem um duplo papel para o HBeAg - tolerógeno e citosólico, sendo que este pode ser alvo do sistema imunológico do hospedeiro²¹.

A tendência de maior prevalência de pacientes infectados com mutações nos genes *precore* e *core*, que implicam na ausência de codificação do HBeAg, tem sido notada em diversos países nas últimas décadas, constituindo, em algumas regiões, a maioria absoluta entre os pacientes com doença ativa e replicação viral^{22,23,24,25}.

²⁰ OKANOUE, T.; MINAMI, M. Update of research and management of hepatitis B. *J Gastroenterol*, v. 41, n. 2, p. 107-18, Feb 2006.

²¹ MILICH, D.; LIANG, T. J. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*, v. 38, n. 5, p. 1075-86, Nov 2003.

²² ZARSKI, J. P. et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol*, v. 45, n. 3, p. 355-60, Sep 2006.

²³ CADRANEL, J. F. et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 26, n. 4, p. 565-76, Aug 2007.

²⁴ RAPTOPOULOU, M. et al. Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. *J Viral Hepat*, v. 16, n. 3, p. 195-202, Mar 2009.

²⁵ TORRE, F. et al. Clinical and virological survey of patients with hepatitis B surface antigen in an Italian region: clinical considerations and disease burden. *J Med Virol*, v. 81, n. 11, p. 1882-6, Nov 2009.

1.3. ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

A esquistossomose, infecção essencialmente intravascular²⁶, acomete o ser humano há pelo menos 4000 anos²⁷. Depois da malária e das helmintíases intestinais, constitui a doença tropical mais prevalente e devastadora no mundo²⁸. Estima-se que mais de 200 milhões de pessoas no planeta estejam infectadas, sendo responsável por mais de 200 mil mortes por ano²⁹. Em escala global, uma em cada 30 pessoas teve/tem esquistossomose³⁰.

Historicamente, acredita-se que as esquistossomoses humanas se originaram nas bacias dos rios Nilo, na África, e Yangtze, na Ásia. O primeiro relato dessa doença ocorreu em 1851, quando Theodor Bilharz, ao realizar necropsia em um camponês egípcio no Cairo, encontrou, pela primeira vez, nas veias mesentéricas, os vermes que ficaram conhecidos como esquistossomos. Em referência a Theodor Bilharz, a esquistossomose passou a ser referida como "bilharziose"³¹. Apesar de haver *Schistosomas* que infectam aves e mamíferos não humanos, estes agentes não possuem importância clínica em seres humanos. Assim, as espécies que acometem o ser humano incluem o *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*³².

O *Schistosoma* é um platelminto trematódeo, da família Schistosomatídea. O termo esquistossomo significa corpo (do grego *soma*: corpo) fendido ou rasgado (do grego *schistos*:

²⁶ LENZI, H. L.; SOBRAL, A. C.; LENZI, J. A. Participation of endothelial cells in murine schistosomiasis. *Braz J Med Biol Res*, v. 21, n. 5, p. 999-1003, 1988.

²⁷ DEELDER, A. M. et al. Detection of schistosome antigen in mummies. *Lancet*, v. 335, n. 8691, p. 724-5, Mar 1990.

²⁸ NASH, T. E. et al. Schistosome infections in humans: perspectives and recent findings. NIH conference. *Ann Intern Med*, v. 97, n. 5, p. 740-54, Nov 1982.

²⁹ CHITSULO, L.; LOVERDE, P.; ENGELS, D. Schistosomiasis. *Nat Rev Microbiol*, v. 2, n. 1, p. 12-3, Jan 2004.

³⁰ ELLIOTT, D. E. Schistosomiasis. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*, v. 25, n. 3, p. 599-625, Sep 1996.

³¹ JORDAN, P. From katayama to the Dakhla Oasis: the beginning of epidemiology and control of bilharzia. *Acta Trop*, v. 77, n. 1, p. 9-40, Oct 2000.

³² BICA, I.; HAMER, D. H.; STADECKER, M. J. Hepatic schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*, v. 14, n. 3, p. 583-604, viii, Sep 2000.

fendido), referindo-se ao canal ginecóforo do macho que alberga a fêmea na fase adulta da infecção após o acasalamento. São características da família a separação dos sexos, a presença de duas ventosas e aspectos peculiares do tubo digestivo³².

As diferentes espécies do *Schistosoma* tendem a ocorrer em padrões geográficos restritos, sendo que o *S. mansoni* é mais prevalente em certas zonas tropicais e subtropicais da África Subsaariana, Oriente Médio, América do Sul e Caribe³³. No Brasil foi primeiramente identificado em 1908 por Manoel Augusto Pirajá da Silva. A sua descrição minuciosa do parasito e de seu respectivo ovo, contribuiu para a diferenciação de duas espécies, o *S. mansoni* e o *S. haematobium*, sendo apenas o primeiro encontrado no Brasil³⁴, o que lhe rendeu o tributo de nomear a esquistossomose mansoni como doença de Pirajá da Silva.

A transmissão da esquistossomose mansoni depende de moluscos hospedeiros intermediários do gênero *Biomphalaria*. No Brasil, existem 10 espécies desse molusco, mas somente três são descritas como naturalmente infectadas pelo *S. mansoni* (*B. glabrata*, *B. straminea* e a *B. tenagophila*), sendo a *B. glabrata* mais importante pela sua ampla distribuição, susceptibilidade e adaptação à infecção pelo *S. mansoni*³⁵.

O ciclo evolutivo do *S. mansoni* inicia com a oviposição diária de centenas de ovos pela fêmea do parasito. Cada ovo contém uma larva ciliada, o miracídio, que segrega enzimas responsáveis pela migração através dos vasos sanguíneos e tecidos não vasculares até a luz intestinal. Os ovos viáveis se aderem ao endotélio dos vasos mesentéricos e ocasionam resposta granulomatosa, que é necessária para translocação para o lúmen intestinal e para excreção nas fezes³⁶. Após a eliminação fecal, os miracídios ciliados são liberados quando os ovos têm contato com a água, e, nestes casos, eles nadam ativamente durante 24 a 36 horas em busca do hospedeiro intermediário adequado. Após penetrar no molusco, os miracídios transformam-se em esporocistos primários ou maternos. As células germinativas dos miracídios produzem 200

³³ The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser, v. 830, p. 1-86, 1993.

³⁴ KATZ, N. The discovery of Schistosomiasis in Brazil. Acta Trop, v. 108, p. 69-71, 2008.

³⁵ SCHOLTE, R. G. et al. Spatial distribution of *Biomphalaria* spp., the intermediate host snails of *Schistosoma mansoni*, in Brazil. Geospat Health, v. 6, n. 3, p. S95-S101, Sep 2012.

³⁶ DE FRANCO, A.; LOCKSLEY, R.; ROBERTSON, M. Immunity: The immune response in infectious and inflammatory disease. Northants, UK: New Sciences Press Ltd, 2007.

a 400 esporocistos secundários que migram para os espaços linfáticos que cercam a glândula digestiva e formam as cercárias. Ao fim de 20 a 30 dias, as cercárias deixam os esporocistos, preferencialmente entre 11 e 17 horas, estimuladas pela luminosidade e temperatura ótimas e mantêm poder infectante por cerca de 10 horas. No ser humano, elas penetram através da pele ou mucosas, perdem a cauda e migram como esquistossômulos pela corrente sanguínea até vários órgãos, como coração, pulmões e fígado. No sistema porta, os parasitos amadurecem, acasalam e migram contra a corrente sanguínea até o seu destino final, nas veias mesentéricas, onde o ciclo recomeça³⁷.

A maioria dos pacientes infectados é assintomática. O quadro clínico tem características distintas entre indivíduos de zonas endêmicas e não endêmicas, e tem relação com a frequência de exposição, imunidade do hospedeiro ao parasito, e com a intensidade da infecção^{38,39,40}.

A doença tem uma fase aguda e outra crônica. Na fase aguda pré-postural pode surgir exantema máculo-papular pruriginoso no local da penetração das cercárias, e ser acompanhado por febre, inapetência, tosse, diarreia, náusea, vômitos e emagrecimento. O segundo estágio da infecção, pós-postural, é definido pelo agravamento dos eventos anteriores. É caracterizada pelo início da oviposição, sendo as alterações patológicas devidas principalmente à deposição dos ovos nos tecidos, dando origem às formas fundamentais da doença: aguda (toxêmica ou sintomática), seguida cerca de 180 dias após a infecção inicial à intestinal, hepática, pulmonar e ectópicas⁴¹.

As complicações crônicas relacionadas à esquistossomose são mais comuns em áreas endêmicas, onde os indivíduos estão expostos a reinfeções e aquisição de alta carga parasitária. A gravidade da doença tem relação com o número de ovos nos tecidos, sua distribuição

³⁷ GRYSEELS, B. et al. Human schistosomiasis. *Lancet*, v. 368, n. 9541, p. 1106-18, Sep 23 2006.

³⁸ CORACHAN, M. Schistosomiasis and international travel. *Clin Infect Dis*, v. 35, n. 4, p. 446-50, Aug 15 2002.

³⁹ GROBUSCH, M. P. et al. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *J Travel Med*, v. 10, n. 3, p. 164-9, 2003 May-Jun 2003.

⁴⁰ BOGGILD, A. K. et al. Prospective analysis of parasitic infections in Canadian travelers and immigrants. *J Travel Med*, v. 13, n. 3, p. 138-44, 2006 May-Jun 2006.

⁴¹ NEVES, J; RASO, P. Estudo crítico do tratamento da forma toxêmica da esquistossomose mansoni. Considerações anatomo-clínicas. *O Hospital*. v. 64, p. 167-212, 1963.

anatômica, com a duração e a intensidade da infecção, e à resposta imunoinflamatória do hospedeiro³⁷.

A sintomatologia da infecção crônica em indivíduos não tratados é, em geral, insidiosa e progressiva, particularmente naqueles com alta carga parasitária. As manifestações variam de acordo com as espécies infectantes. Os vermes adultos, em geral, causam poucos danos ao hospedeiro. Os ovos do parasito liberados na corrente sanguínea podem invadir tecidos locais, onde liberam toxinas e enzimas que provocam resposta imunológica do tipo Th2^{42,43}, resultando na ativação de células estreladas hepáticas, mediadoras da fibrose⁴⁴. O desenvolvimento de inflamação e formação dos granulomas ocorre em torno de ovos depositados, resultando em cicatrização por fibrose⁴⁵.

Em áreas endêmicas, a maioria dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni* é assintomática e apresenta geralmente a forma intestinal. Com base em critérios clínicos (presença de hepatomegalia, consistência aumentada do lobo hepático direito, esplenomegalia), a doença pode ser classificada como forma intestinal (hepatimetria normal), hepatintestinal (hepatimetria aumentada) e forma hepatoesplênica (EHE), de maior morbidade^{46,47,48}.

O acometimento hepático pelos *Schistosomas* ocorre como duas síndromes distintas: esquistossomose hepática inflamatória, que causa hepatomegalia e esplenomegalia acentuadas em crianças e adolescentes, com gravidade relacionada à intensidade da infecção, e a forma

⁴² COUTINHO, H. M. et al. Th2 cytokines are associated with persistent hepatic fibrosis in human *Schistosoma japonicum* infection. *J Infect Dis*, v. 195, n. 2, p. 288-95, Jan 2007.

⁴³ WILSON, M. S. et al. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol Cell Biol*, v. 85, n. 2, p. 148-54, 2007 Feb-Mar 2007.

⁴⁴ BARTLEY, P. B. et al. A contributory role for activated hepatic stellate cells in the dynamics of *Schistosoma japonicum* egg-induced fibrosis. *Int J Parasitol*, v. 36, n. 9, p. 993-1001, Aug 2006.

⁴⁵ CHEEVER, A. W.; HOFFMANN, K. F.; WYNN, T. A. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and men. *Immunol Today*, v. 21, n. 9, p. 465-6, Sep 2000.

⁴⁶ BOGLIOLO, L. [Grants to study the pathology of acute toxemic form of schistosomiasis mansoni]. 1958. (PhD). Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

⁴⁷ WARREN, K. S. The pathogenesis of hepatosplenic schistosomiasis: from man to monkey to mouse to molecule. *Prog Liver Dis*, v. 6, p. 439-55, 1979.

⁴⁸ ANDRADE, Z. A. Schistosomal hepatopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 99, n. 5 Suppl 1, p. 51-7, 2004.

hepática crônica, que surge anos após a infecção aguda em adultos jovens e em pessoas de meia idade com longa duração de infecção ativa. Nessa segunda síndrome, ocorre deposição de colágeno difusamente nos espaços periportais, levando à fibrose periportal, patognomônica da clássica descrição da fibrose de Symmers-Bogliolo, associada à esplenomegalia e à hipertensão portal. No entanto, a função hepatocelular permanece normal. A formação de ascite e hemorragia por varizes de esôfago constituem as principais causas de morbidade e mortalidade, tem relação com a fase tardia da infecção e com a presença de comorbidades associadas, como as hepatites virais B ou C e o alcoolismo³⁷.

1.4. ASPECTOS DA COINFEÇÃO ENTRE HEPATITE B CRÔNICA E ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

Por muito tempo, conjecturou-se que a alta frequência de marcadores de hepatites virais em pacientes com EHE poderia estar relacionada às medidas de tratamento para controle populacional dessa helmintíase através de medicamentos injetáveis^{49,50}, ou à maior frequência de intervenções terapêuticas hospitalares em indivíduos com complicações da hipertensão portal, como os procedimentos endoscópicos de repetição, cirúrgicos e as transfusões sanguíneas repetitivas em razão de episódios recorrentes de hemorragia digestiva alta^{51,52}.

Estudos realizados em pacientes hospitalizados de áreas endêmicas têm demonstrado maior prevalência de marcadores sorológicos do HBV em pacientes com EHE comparados a controles

⁴⁹ MADWAR, M. A.; EL TAHAWY, M.; STRICKLAND, G. T. The relationship between uncomplicated schistosomiasis and hepatitis B infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 83, n. 2, p. 233-6, 1989 Mar-Apr 1989.

⁵⁰ HYAMS, K. C. et al. Risk of hepatitis B infection among Egyptians infected with *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg*, v. 35, n. 5, p. 1035-9, Sep 1986.

⁵¹ NELSON, D. B. Infectious disease complications of GI endoscopy: part II, exogenous infections. *Gastrointest Endosc*, v. 57, n. 6, p. 695-711, May 2003.

⁵² SERUFO, J. C.; LAMBERTUCCI, J. R. [Schistosomiasis and viral hepatitis: a review]. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 30, n. 4, p. 313-22, 1997 Jul-Aug 1997.

saudáveis⁵³ ou doadores de sangue⁵⁴. Diferentemente dos estudos citados anteriormente, reduzido número de investigações de base populacional não observaram diferenças na prevalência de infecção pelo HBV entre indivíduos infectados pelo *S. mansoni*^{50,55}.

Antes da identificação do HBV, alguns estudos já haviam constatado, por meio de análise histológica, a presença de processo inflamatório ativo em pacientes com EHE e, a partir da identificação deste vírus, esta associação de infecções passou a ser mais cogitada⁵⁶. O Egito, um dos países com maior prevalência mundial de esquistossomose, foi o primeiro a identificar a associação entre a EHE e as hepatites virais e, em seguida, outros estudos, naquele país, defenderam essa hipótese^{49,57,58,59}.

No Brasil, os primeiros relatos da associação entre a esquistossomose e a hepatite B datam da década de 1970 do século passado. Assim, um estudo que incluiu pacientes hospitalizados constatou a presença de marcadores do HBV em 7,8, 1,5 e 1,3% indivíduos com EHE,

⁵³ HAMMAD, H. A. et al. Study on some hepatic functions and prevalence of hepatitis B surface antigenaemia in Egyptian children with schistosomal hepatic fibrosis. *J Trop Pediatr*, v. 36, n. 3, p. 126-7, Jun 1990.

⁵⁴ AQUINO, R. T. et al. Hepatitis B and C virus markers among patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, v. 42, n. 6, p. 313-20, 2000 Nov-Dec 2000.

⁵⁵ ELTOUM, I. A. et al. Lack of association between schistosomiasis and hepatitis B virus infection in Gezira-Managil area, Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 85, n. 1, p. 81-2, 1991 Jan-Feb 1991.

⁵⁶ DUSEK, J. et al. Needle biopsy of the liver in schistosomiasis mansoni: the value of histological examination. *J Trop Med Hyg*, v. 68, p. 189-95, Aug 1965.

⁵⁷ DARWISH, M. A. et al. Hepatitis B & D viral infections among schistosomal patients in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*, v. 67, n. 5-6, p. 549-63, 1992.

⁵⁸ GHAFFAR, Y. A. et al. The impact of endemic schistosomiasis on acute viral hepatitis. *Am J Trop Med Hyg*, v. 45, n. 6, p. 743-50, Dec 1991.

⁵⁹ EL-RAZIKY, E. H. et al. Prevalence of HBs-Ag in schistosomiasis. (A) general aspects. *Egypt J Bilharz*, v. 6, n. 1-2, p. 1-10, 1979.

hepatintestinal e sujeitos saudáveis (doadores de sangue), respectivamente⁶⁰. Contudo, outros autores relataram resultados discordantes⁵⁴ ou nenhuma relação^{61,62}.

A despeito de a maioria dos autores não demonstrarem maior prevalência de marcadores de hepatite B em pacientes com esquistossomose mansoni, algumas observações oriundas desses estudos devem ser ressaltadas. Assim, há que se analisarem as causas da maior frequência de hepatopatia avançada em pacientes com EHE e HBV comparados a indivíduos com a forma intestinal ou aqueles com esquistossomose e sem infecção viral. Os eventos que sugerem maior gravidade da hepatopatia têm sido níveis mais elevados de alanina aminotransferase (ALT)^{61,63}, maior frequência de hemorragia digestiva e descompensação da cirrose hepática em pacientes com EHE e hepatite B crônica⁶².

Em 2007, uma importante investigação realizada na Etiópia, que incluiu crianças em idade escolar, analisou os fatores determinantes da doença hepática relacionada ao *S. mansoni*. Os autores constataram, através de análise multivariada, associação entre maior espessamento/fibrose periportal e maior quantidade de ovos do parasito nas fezes, presença de marcadores da infecção pelo HBV, idade mais avançada e o sexo masculino⁶⁴.

No Brasil, um estudo caso-controle visando a comparar a associação da hepatite B em populações de áreas endêmicas e não endêmicas para esquistossomose não encontrou relação de interferência de uma doença sobre a outra. A prevalência de portadores crônicos de HBsAg

⁶⁰ LYRA, L. G.; REBOUÇAS, G.; ANDRADE, Z. A. Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic schistosomiasis. *Gastroenterology*, v. 71, n. 4, p. 641-5, Oct 1976.

⁶¹ PEREIRA, L. M. et al. Hepatitis B virus infection in schistosomiasis mansoni. *J Med Virol*, v. 42, n. 2, p. 203-6, Feb 1994.

⁶² CONCEIÇÃO, M. J. et al. Prognosis of schistosomiasis mansoni patients infected with hepatitis B virus. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 93 Suppl 1, p. 255-8, 1998.

⁶³ AL-FREIHI, H. M. Prevalence of hepatitis B surface antigenemia among patients with schistosoma mansoni. *Ann Saudi Med*, v. 13, n. 2, p. 121-5, Mar 1993.

⁶⁴ BERHE, N.; MYRVANG, B.; GUNDERSEN, S. G. Intensity of *Schistosoma mansoni*, hepatitis B, age, and sex predict levels of hepatic periportal thickening/fibrosis (PPT/F): a large-scale community-based study in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*, v. 77, n. 6, p. 1079-86, Dec 2007.

foi semelhante entre pessoas com ou sem esquistossomose da área endêmica, e o índice de cronicidade da hepatite B não foi diferente entre áreas endêmica e não endêmica⁶⁵.

A partir de diversas suposições científicas sobre a influência da esquistossomose na patogenia da hepatite B e vice-versa, foram realizados estudos experimentais utilizando marmotas ou ratos transgênicos para simular o processo infeccioso em seres humanos. O primeiro estudo, publicado em 2000, analisou ratos transgênicos infectados pelo HBV que foram expostos ao *S. mansoni*. Os autores demonstraram inibição do processo inflamatório causado pelo HBV, possivelmente relacionada a mecanismos imunológicos desencadeados pela infecção esquistossomótica⁶⁶. Outra investigação realizada no Brasil utilizou marmotas como modelo experimental por serem esses animais suscetíveis tanto à infecção pelo *S. mansoni*, quanto ao vírus da hepatite da marmota (VHM), similar ao HBV e pertencente à mesma família (hepadnavírus). Os autores concluíram que esquistossomose e hepatite viral em marmotas apresentam cursos paralelos, sem nenhuma distinção histológica, imunológica ou de replicação viral⁶⁷.

A despeito de tratar-se de assunto controverso, estudos que avaliaram o impacto da associação da esquistossomose com outras doenças^{68,69,70}, ou mesmo com os vírus hepatotrópicos⁵¹, sugerem que a esquistossomose pode modular a resposta imunológica, no caso das helmintíases intestinais, ou exacerbar a resposta imune, no caso de infecções bacterianas, virais e por protozoários. Nesses casos, o curso das infecções pode ter relação com o perfil de resposta imunológica desencadeada pelo parasito.

⁶⁵ SERUFO, J. C. et al. Chronic carriers of hepatitis B surface antigen in an endemic area for schistosomiasis mansoni in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 93 Suppl 1, p. 249-53, 1998.

⁶⁶ MCCLARY, H. et al. Inhibition of hepatitis B virus replication during schistosoma mansoni infection in transgenic mice. J Exp Med, v. 192, n. 2, p. 289-94, Jul 2000.

⁶⁷ ANDRADE, Z. A. et al. Schistosomiasis mansoni and viral B hepatitis in woodchucks. J Hepatol, v. 34, n. 1, p. 134-9, Jan 2001.

⁶⁸ CHIEFFI, P. P. Interrelationship between schistosomiasis and concomitant diseases. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 87 Suppl 4, p. 291-6, 1992.

⁶⁹ LAMBERTUCCI, J. R. et al. Schistosomiasis and associated infections. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 93 Suppl 1, p. 135-9, 1998.

⁷⁰ OSADA, Y.; KANAZAWA, T. Schistosome: its benefit and harm in patients suffering from concomitant diseases. J Biomed Biotechnol, v. 2011, p. 264173, 2011.

Trata-se, portanto, de intrigante lacuna do conhecimento científico. Os estudos, a despeito de contribuírem para esclarecer aspectos relevantes dessas infecções, são, muitas vezes, contraditórios. Além disso, há entraves metodológicos que limitam a comparação de resultados. Outro aspecto relevante, diz respeito à falta de modelo experimental adequado para o estudo dessas coinfeções.

Com base no descrito acima, e pelo fato de Minas Gerais ser considerada região de alta prevalência de esquistossomose mansoni até os dias atuais, esse estudo propôs investigar esta associação de doenças buscando contribuir para a maior compreensão da prevalência e morbidade dessa possível e intrigante interação de agravos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar, com base em informações clínicas e propedêutica complementar obtidas em prontuários hospitalares de pacientes com hepatite B crônica, atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG (AHEV/IAG/HC/UFMG) - Centro de Referência em Hepatites Virais de Minas Gerais, a prevalência e a morbidade da coinfeção entre o vírus da hepatite B e a esquistossomose mansoni.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes em relação à idade, sexo, função hepática, hábitos (alcoolismo, tabagismo), frequência de cirrose e CHC da população de estudo.
2. Classificar a infecção crônica pelo HBV (hepatite B crônica replicativa, HBeAg positiva ou negativa, infecção inativa ou baixa replicação viral) com base em resultados de exames sorológicos, bioquímicos e virológicos.
3. Classificar a esquistossomose mansoni (hepatesplênica e não hepatesplênica) com base em resultados laboratoriais, biópsia hepática e métodos de imagem.
4. Analisar as características clínicas e laboratoriais de pacientes com hepatite B crônica e com distintas formas de infecção esquistossomótica (hepatesplênica e não hepatesplênica).
5. Comparar as características clínicas, laboratoriais e o estágio da hepatopatia crônica dos pacientes com hepatite B crônica, replicativa ou inativa, e esquistossomose mansoni, forma hepatesplênica ou não.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. PACIENTES

Selecionaram-se os prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatite B em acompanhamento no AHEV/IAG/HV/UFMG e no Ambulatório de Fígado Clínico do IAG/HC/UFMG admitidos no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2011. As informações foram compiladas em protocolo específico para finalidade do estudo (em anexo) e constituíram o banco de dados com identificação numérica correspondendo ao registro hospitalar dos pacientes.

3.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica: HBsAg positivo por mais de seis meses e anticorpo contra o antígeno *core* da hepatite B (anti-HBc) da classe de imunoglobulina G (IgG) positivo, na ausência de tratamento antiviral específico;
- b) Idade igual ou superior a 18 anos;
- c) Disponibilidade de informações necessárias ao estudo nos prontuários hospitalares antes do tratamento da hepatite B.

3.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Coinfecção com os vírus da imunodeficiência humana (HIV), da hepatite C (HCV) e/ou da hepatite Delta (HDV) (quando pesquisado).
- b) Associação com outras doenças hepáticas crônicas: autoimunes (hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, síndromes de sobreposição) e metabólicas (hemossideroses primária e secundária, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, esteatohepatite não alcoólica), excluídas conforme avaliação clínico-laboratorial do protocolo do serviço. Pacientes com risco para doença hepática alcoólica pelo consumo abusivo de etanol não foram excluídos, contudo essa variável foi ajustada em vários modelos de regressão logística.
- c) Pacientes transplantados de órgãos sólidos;
- d) Indisponibilidade de informações necessárias para o estudo nos prontuários hospitalares.

Com base nos critérios de inclusão, a casuística inicial foi composta de 480 pacientes. Contudo, 74 foram excluídos conforme os critérios de exclusão estabelecidos para a pesquisa e, portanto, a amostra final foi constituída por 406 pacientes.

3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo clínico transversal em amostra de conveniência constituída por pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica.

3.3. EXAMES LABORATORIAIS

Consideraram-se, para análise, os exames laboratoriais hematológicos, sorológicos e bioquímicos de função hepática realizados no período mais próximo ao exame de biologia molecular de quantificação da carga viral (CV) do vírus B, dando-se preferência, para maior normatização, aos exames realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG. Os seguintes testes foram prioritários para o estudo: alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), albumina sérica (ALB), bilirrubina total (BbT), atividade de protrombina (AP) e plaquetas (PLAQ), e os seus respectivos valores de referência: ALT: 13 a 45 U/l; AST: 15 a 46 U/l; ALB: 3,5 a 5,0 g/dl; BbT: 0,2 a 1,3 mg/dl; AP acima de 70%; e PLAQ: 150.000 a 450.000 UI/ml.

As técnicas de quantificação da carga viral desenvolvidas nas duas últimas décadas compreendem a contagem de cópias de vírus por mililitro (cópias/ml) e unidades internacionais por mililitro (UI/ml), sendo que 1UI/ml equivale a 5,4 cópias/ml⁷¹. Nesse trabalho, padronizou-se a carga viral do HBV em UI/ml quantificada em unidades logarítmicas na base 10 (log₁₀ UI/ml).

⁷¹ SALDANHA, J. et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*, v. 80, n. 1, p. 63-71, Jan 2001.

3.4. ANÁLISE HISTOLÓGICA

Considerou-se, para a análise histológica, a classificação das biópsias pelo escore METAVIR⁷², amplamente utilizado na prática clínica e em pesquisas, que categoriza o grau de atividade inflamatória e o estágio de fibrose hepática, conforme se segue:

Quadro 3.1. Classificação do grau de atividade inflamatória e do estágio de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR, França, 1996⁷²:

<i>Grau de atividade inflamatória</i>	<i>Estágio de Fibrose</i>
A0: sem atividade	F0: sem fibrose
A1: atividade leve	F1: fibrose periportal
A2: atividade moderada	F2: fibrose periportal e raros septos porta-porta
A3: atividade acentuada	F3: fibrose periportal e muitos septos porta-porta
	F4: cirrose hepática

3.5. FASES EVOLUTIVAS DA HEPATITE B CRÔNICA

As fases evolutivas da hepatite B são determinadas com base na análise conjunta de informações laboratoriais e histológicas^{15,19}, de acordo com o Quadro 3.2.

Os critérios diagnósticos de cirrose hepática foram clínicos (sinais de descompensação hepática, como hipotrofia muscular, telangiectasias, ascite, encefalopatia hepática, hipertensão portal com ou sem evidências atuais ou prévias de hemorragia digestiva alta), laboratoriais (plaquetopenia, coagulopatia, hipoalbuminemia e relação AST/ALT > 1), associados a exames de imagem e/ou classificação histológica METAVIR F4.

O diagnóstico de CHC foi confirmado pela associação de informações clínicas, laboratoriais e métodos de imagem, conforme critérios propostos pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), em 2012⁷³.

⁷² BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, v. 24, n. 2, p. 289-93, Aug 1996.

⁷³ LIVER, E. A. F. T. S. O. T.; CANCER, E. O. F. R. A. T. O. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, v. 56, n. 4, p. 908-43, Apr 2012.

Quadro 3.2 – Classificação da hepatite B crônica com base em critérios sorológicos, virológicos, bioquímicos e histológicos, de acordo com Sorrell e cols., 2009 e McMahon, 2010^{15,19}

Classificação da hepatite B crônica	Características
Imunotolerância	HBsAg+ e HBeAg+, HBV-DNA > 200.000 UI/ml, discretas alterações histológicas (METAVIR A < 2 e F < 2). Fortes evidências de transmissão vertical ou infecção adquirida nos primeiros anos de vida.
Hepatite B crônica replicativa	
• HBeAg positivo	HBsAg+ e HBeAg+, HBVDNA > 2.000 UI/ml, presença de alterações histológicas (METAVIR A > 1 e/ou F > 1) ou aminotransferases elevadas.
• HBeAg negativo	HBsAg+, HBeAg-, HBVDNA > 2.000 UI/ml e/ou alterações histológicas (METAVIR A > 1 e/ou F > 1) e/ou elevação de aminotransferases.
Portador inativo do HBV	HBsAg+, HBeAg-, HBVDNA < 2.000 UI/ml e/ou mínimas alterações histológicas em exames de imagem e/ou métodos laboratoriais.

3.6. DIAGNÓSTICO DE ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

As informações que corroboraram o diagnóstico de esquistossomose foram os históricos de procedência de zona endêmica de *S. mansoni*, de contato curto ou prolongado, atual ou prévio, com águas naturais potencialmente contaminadas, e de tratamento prévio com esquistossomicidas (oxamniquine ou praziquantel) em regiões endêmicas, centros de saúde ou em campanhas governamentais. Informações clínicas e laboratoriais compiladas foram: a) presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes ou mucosa retal (biópsia retal), b) hepatoesplenomegalia ao exame físico na ausência de outros fatores, c) evidências de hipertensão portal (varizes esofágicas e/ou gástricas), d) descrição de fibrose periportal em biópsias hepáticas (Symmers-Bogliolo)⁷⁴ e/ou sugerido à ultrassonografia abdominal⁷⁵.

A alta prevalência de esquistossomose mansoni em Minas Gerais e, particularmente, na região metropolitana de Belo Horizonte, tem contribuído de forma extraordinária para que diversos profissionais especialistas em ultrassonografia sejam altamente qualificados para diagnosticar

⁷⁴ BOGLIOLO, L. [Anatomical aspect of the liver in hepato-splenic form of Manson's schistosomiasis]. Hospital (Rio J), v. 45, n. 3, p. 283-306, Mar 1954.

⁷⁵ PINTO-SILVA, R. A. et al. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 105, n. 4, p. 479-84, Jul 2010.

as alterações hepatoesplênicas características dessa infecção. Dessa forma, a ultrassonografia abdominal constitui, no nosso meio, ferramenta valiosa para o diagnóstico da fibrose hepática esquistossomótica, razão pela qual essa suspeita ultrassonográfica, quando presente, foi considerada.

Os achados ultrassonográficos que definem a fibrose de Symmers-Bogliolo consistem em espessamento periportal, espessamento ecogênico da parede da vesícula biliar, redução do lobo hepático direito, aumento do lobo hepático esquerdo, esplenomegalia, dilatação dos vasos do trato portal, circulação colateral hepatofuga, e, em alguns casos, trombose de ramos da veia porta^{74,76,77}.

3.7. CONSUMO DE ÁLCOOL

Para caracterização do risco de doença hepática alcoólica secundária ao consumo abusivo do álcool foram consideradas as ingestões diárias superiores a 20 e 30 gramas de álcool para mulheres e homens, respectivamente^{78,79}, por período mínimo de 12 meses.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher foram empregados para análise de variáveis categóricas. A distribuição das variáveis contínuas (normais, não normais) foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para comparar as medianas das amostras independentes (variáveis de distribuição não normal) empregaram-se os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Wilcoxon. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 17.0 (SPSS Inc.,

⁷⁶ LAMBERTUCCI, J. R. et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 37, n. 4, p. 333-7, 2004 Jul-Aug 2004.

⁷⁷ LAMBERTUCCI, J. R. et al. Imaging techniques in the evaluation of morbidity in schistosomiasis mansoni. *Acta Trop*, v. 108, n. 2-3, p. 209-17, 2008 Nov-Dec 2008.

⁷⁸ BELLENTANI, S. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, v. 41, n. 6, p. 845-50, Dec 1997.

⁷⁹ LI, Y. M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of alcoholic liver disease: update 2010: (published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18: 167-170). *J Dig Dis*, v. 12, n. 1, p. 45-50, Feb 2011.

Chicago, USA). Foram criados vários modelos logísticos para identificar fatores de risco (variáveis independentes) associados à presença de cirrose (variável dependente), pois foi verificada a sobreposição de diversos cofatores. As variáveis independentes foram dicotomizadas em presentes e ausentes. Os seguintes cofatores foram avaliados como independentes: idade, sexo, EHE e etilismo. Variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada. As diferenças foram estatisticamente significativas quando $p \leq 0,05$. Calcularam-se as razões de chance e intervalos de confiança de 95%. O teste de *Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit* foi usado para avaliar a adequabilidade dos modelos.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Departamento de Clínica Médica da UFMG (Parecer CLM-008-11) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 28 de junho de 2011 (ETIC 0135.0.203.000-11).

4. ARTIGO: *CHRONIC HEPATITIS B AND LIVER SCHISTOSOMIASIS: A DELETERIOUS ASSOCIATION*

José Rubens de Andrade,

Luciana Diniz Silva,

Camila Mendes Guimarães,

Eric Bassetti-Soares,

Oswaldo Flávio de Melo Couto,

Rodrigo Dias Cambraia,

Rosângela Teixeira¹

Viral Hepatitis Center, Gastroenterology Unit, Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

¹Corresponding author:

Prof.^a Rosângela Teixeira

Email: teixeira@medicina.ufmg.br

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Departamento de Clínica Médica

Avenida Alfredo Balena, 190 sala 246

CEP: 30.130-100

Belo Horizonte - MG – Brasil

Electronic Word count: abstract: 248 words; main text: 1646 words

Running head: Association of chronic hepatitis B and schistosomiasis mansoni

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest

Financial support: Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic hepatitis B (CHB) and schistosomiasis are prevalent in several countries, but the impact of this association is unknown. We aimed to investigate the prevalence and the morbidity of this coinfection.

METHODS: 406 adults with CHB (HBsAg positive > 6 months) were included in a cross-sectional study. CHB was classified as replicative (HBVDNA \geq 2,000 IU/ml) HBeAg-positive or -negative, and inactive or low replicative (HBVDNA < 2,000 IU/ml). Schistosomiasis was classified as hepatosplenic (HSS) or non-HSS. Liver biopsies were scored by METAVIR. Multivariate analysis estimated the risk of severe fibrosis (METAVIR F3-4).

RESULTS: 263/406 (64.8%) were male, median age 45 years (IQR 35-54). 235/406 (57.9%) had replicative CHB (66.4% HBeAg-negative, 33.6% -positive). 128 (31.5%) had cirrhosis. Schistosomiasis was confirmed in 124/406 (30.5%), being 81.5% male, median age 47 years (IQR 39.5-54). 86/124 (69.4%) had HSS. 61.3% and 38.7% coinfecting had replicative and inactive CHB, respectively. Patients with CHB replicative and HSS had more advanced fibrosis and severe inflammation as compared to patients without HSS (80.8% vs. 43.6% for METAVIR F3-F4, $p < 0.01$; 64.0% vs. 39.8% for METAVIR A2-A3, $p < 0.01$). In patients with replicative CHB, age > 50 years (OR=1.10; 95% CI 1.06-1.14, $p < 0.001$), male gender (OR=2.61, 95% CI 1.12-6.09, $p = 0.03$), HSS (OR=4.56, 95% CI 2.10-9.91, $p < 0.001$) and alcoholism (OR=2.46, 95% CI 1.16-5.19, $p = 0.02$) were independently associated with cirrhosis.

CONCLUSIONS: The association between replicative CHB and HSS is a risk factor for severe liver fibrosis, which can result in deleterious outcomes for patients from endemic areas.

KEY WORDS: chronic hepatitis B, schistosomiasis, coinfection, liver fibrosis.

RUNNING TITLE: Association of chronic hepatitis B and schistosomiasis mansoni.

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious public health problem. About one third of the world's population has serological evidence of past or present HBV infection, and 350–400 million people are chronic hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers [1]. It is estimated that more than one million deaths per year are associated with complications of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) resulting from chronic hepatitis B (CHB) [2,3].

Schistosomiasis is a complex tropical disease caused by five species of the trematode blood flukes of the genus *Schistosoma* [4]. Despite the apparent reduction in transmission observed in the last decade, the infection affects almost 240 million people in 77 countries [5], being Africa and Brazil the most important endemic focus [6,7]. Brazil has estimated six to eight million people infected and about 30 million living in risk areas, mainly in the northeastern of the country and in the State of Minas Gerais [8]. The risk of infection in endemic areas continues mostly in poor rural regions and periphery of cities with inadequate sewerage system [9,10]. Hepatosplenic schistosomiasis (HSS) caused by *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*) is the leading cause of morbidity and mortality. It consists of severe periportal fibrosis and related portal hypertension complications, as rupture of esophagogastric varices. Liver failure can occur in advanced disease especially with HCV or HBV coinfection and/or alcohol abuse [11,12].

High prevalence of HBV or HCV and *S. mansoni* coinfection has been described in endemic countries for both diseases as in Egypt, ranging from 19.6 to 64% for HBV/*S. mansoni* and 10.3% to 67% for HCV/*S. mansoni* [13,14]. In Brazil, the prevalence of coinfection based on population surveys is unknown. However, in hospitalized patients, it is as high as 10.2% to 15.8% for HBV/*S. mansoni* and 0.5% to 19.7% for HCV/*S. mansoni* [15-18].

Although the pathogenesis of *S. mansoni* and HBV coinfection is still controversial, harmful effects of the *S. mansoni* and concomitant HCV infection on liver fibrosis have been clearly demonstrated in Egyptian patients [14,19,20]. Thus, we investigated the prevalence of schistosomiasis in patients with (CHB living in Brazil. In addition, we examined the aspects of liver fibrosis and related complications of HBV/*S. mansoni* coinfection.

METHODS

Records from 406 outpatients with confirmed CHB (HBsAg positive for more than six months) admitted from 1999 to 2011 at the Viral Hepatitis Reference Center, Gastroenterology Unit, Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil) were thoroughly reviewed in a cross-sectional study. Patients with other liver diseases than schistosomiasis (metabolic, autoimmune, HCV, HDV or HIV) or on HBV treatment were not included.

HBV serological (HBsAg, HBeAg, anti-HBe) and virological (HBVDNA by PCR) tests, and hematological and biochemical liver profile exams were considered for analysis. CHB was classified as replicative (HBVDNA \geq 2,000 IU/ml by PCR) HBeAg-positive or -negative (pre-core/core promoter HBV mutation), and non-replicative/with low replication or inactive hepatitis B carrier (HBVDNA $<$ 2,000 IU/ml by PCR), as previously described [11,21].

Alcohol consumption above 20g and 30g daily for women and men, respectively, was considered a risk factor for alcoholic liver disease [22,23]. Liver biopsies were scored by METAVIR [24].

The diagnosis of schistosomiasis mansoni was established by epidemiological and clinical records (professional or casual contact with potentially contaminated water in endemic areas for *S. mansoni*, previous treatment of *S. mansoni*, and/or presence of eggs of *S. mansoni* in stools or rectal mucosa). The criteria for hepatosplenic schistosomiasis (HSS) was the finding of hepatosplenomegaly on physical examination and evidences of portal hypertension (esophageal or gastric varices), together with hepatic periportal fibrosis disclosed on liver biopsy (Symmers-Bogliolo) [25] or suggested by abdominal ultrasound performed by expertise physicians [26] according to Cairo/WHO classification [27].

Categorical and continuous variables were analyzed by chi-square or Fisher's exact and Mann-Whitney U or Wilcoxon tests, respectively. Variables with p value \leq 0.20 in univariate analysis were included in multivariate analysis and $p \leq 0.05$ were considered significant. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were used to estimate the risk. Data were analyzed with SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) version 17.0.

The protocol was approved by the Federal University of Minas Gerais Ethical Board (Nr. 0135.0.203.000-11).

RESULTS

The median age of 406 patients was 45 years (IQR 35-54), and 263 (64.8%) were male. 235/406 (57.9%) patients had replicative CHB (66.4% and 33.6% HBeAg negative and positive, respectively). 128 (31.5%) were cirrhotic and 25 (6.2%) presented with HCC at inclusion. Alcoholism and smoking were confirmed in 25.4% and 38.6% patients, respectively.

S. mansoni was confirmed in 124/406 (30.5%) patients. 101/124 (81.5%) were male and the median age was 47 years (IQR 39.5-54). 76/124 (61.3%) had replicative CHB (69.7% and 30.3% HBeAg negative and positive, respectively) and 48/124 (38.7%) were inactive hepatitis B carriers. The diagnosis of HSS was established in 86/124 (69.4%). 55/124 (44.4%) and 11/124 (8.9%) coinfecting patients had cirrhosis and HCC, respectively, at inclusion. Further clinical and epidemiological characteristics of patients are presented in Table 1.

Table 1. – Characteristics of patients with HBV monoinfection and HBV/*S. mansoni* coinfection (n=406)

Characteristics	HBV (n=282)	HBV/ <i>S. mansoni</i> (n=124)
Median age years (IQR)*	43.5 (33.0-53.0)	47.0 (39.5-54.0)
Male gender (n, %)**	162 (57.4)	101 (81.5)
Laboratory tests [median (IQR)]		
• ALT (U/l)	40.5 (28.0-68.0)	45.0 (32.0-68.5)
• AST (U/l)**	36.0 (26.0-56.0)	48.0 (31.0-77.5)
• Bilirubin (mg/dl)**	0.7 (0.5-1.0)	0.9 (0.6-1.6)
• Albumin (g/dl)	4.2 (3.9-4.5)	4.1 (3.5-4.5)
• Prothrombin activity (%)**	86 (71-98)	78 (63-91)
• Platelets (.10 ³ /mm ³)**	191.0 (134.0-233.0)	131.0 (81.5-194.5)
Inactive hepatitis B carrier (n, %)	123 (43.6)	48 (38.7)
CHB replicative (n, %)	159 (56.4)	76 (61.3)
• HBeAg positive	56 (19.9)	23 (18.6)
• HBeAg negative	103 (36.5)	53 (42.7)
HBVDNA (log ₁₀ UI/ml) [median (IQR)]	4.95 (4.03-6.60)	4.88 (4.04-6.48)
• HBeAg positive	6.85 (6.18-7.97)	6.82 (5.73-7.41)
• HBeAg negative	4.46 (3.72-5.49)	4.56 (3.93-5.71)
Alcoholism (n, %)	58 (20.6)	37 (29.8)
Smoking (n, %)	85 (30.1)	47 (37.9)
Cirrhosis (n, %)**	73 (25.9)	55 (44.4)
Hepatocellular carcinoma (n, %)	14 (5.0)	11 (8.9)

ALT, alanine aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; IQR, interquartile range; n, number of patients.

*p<0.05; **p<0.001

Although coinfecting HBV/*S. mansoni* patients with distinct clinical presentations (HSS and non HSS forms) did not differ in age, alcohol consumption or HBV viremia, significant differences could be observed in liver function tests and stages of liver fibrosis when comparing both groups. In addition, several clinical and laboratorial differences among HBV patients with *S. mansoni* could be observed according to presence or not of HSS (Table 2).

Table 2 – Clinical and laboratorial characteristics of patients with HBV/S. mansoni coinfection with distinct forms of schistosomiasis (n=124)

Characteristics	HSS (n=86)	Non HSS (n=38)
Median age years (IQR)	46.0 (39-54)	47.5 (40-54)
Male gender (n, %)**	77 (89.5)	24 (63.2)
Laboratory tests [median (IQR)]		
• ALT (U/l)	45.5 (34-69)	41.0 (23-67)
• AST (U/l)**	54.0 (38-90)	34.5 (26-54)
• Albumin (g/dl)**	3.9 (3.2-4.4)	4.4 (4.1-4.6)
• Prothrombin activity (%)**	72 (56-85)	89 (80-100)
• Bilirubin (mg/dl)**	1.1 (0.7-1.8)	0.6 (0.5-0.8)
• Platelets ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)**	103 (72-165)	186 (162-219)
Replicative CHB (n, %)*	58 (67.4)	18 (47.4)
• HBeAg +	21 (36.2)	2 (11.1)
• HBeAg -	37 (63.8)	16 (88.9)
Inactive carrier state (n, %)*	28 (32.6)	20 (52.6)
HBVDNA (\log_{10} IU/ml) [median (IQR)]	3.92 (2.33-5.38)	3.23 (2.25-5.04)
Cirrhosis (n, %)**	51 (59.3)	4 (10.5)
HCC (n, %)	9 (10.5)	2 (5.3)
Alcoholism (n, %)	28 (34.1)	9 (23.7)
Smoking (n, %)	31 (42.5)	16 (43.2)

HSS: hepatosplenic schistosomiasis; ALT, alanine aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; HCC, hepatocellular carcinoma; IQR, interquartile range; n, number of patients.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

When comparing patients with and without HSS from HBV replicative group, although the predominance of male patients with hepatosplenic schistosomiasis was observed, they did not differ in age, ALT levels, HBeAg status and HBV DNA load. However, high AST levels, low serum albumin, low prothrombin activity and reduced platelet count were noted in patients with HSS. In addition, these patients had higher grades of inflammation (METAVIR A2-A3) and higher frequency of advanced fibrosis/cirrhosis (METAVIR F3-F4) on liver biopsies or clinically diagnosed, independently of the HBeAg status or the frequency of alcoholism (Table 3).

Table 3- Clinical and laboratorial characteristics of patients with replicative chronic hepatitis B in relation to the classification of schistosomiasis (n=235)

Characteristics	Without HSS (n=177)	With HSS (n=58)
Median age years (IQR)	45 (35-54)	43 (39-50)
Gender male (n, %)**	115 (65.0)	54 (93.1)
Laboratory tests [median (IQR)]		
• ALT (U/l)	54 (36-95)	54.5 (38-97)
• AST (U/l)**	49 (35-90)	61 (49-102)
• Albumin (g/dl)**	4.2 (3.6-4.5)	3.7 (2.9-4.3)
• Prothrombin activity (%)**	82 (64.5-93)	68.0 (55.5-84.5)
• Platelets ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)**	170 (116-222)	92 (68-127)
HBeAg-negative (n, %)	119 (67.2)	37 (63.8)
HBVDNA (\log_{10} IU/ml) [median (IQR)]	4.97 (4.01-6.62)	4.77 (4.03-6.26)
METAVIR (n, %)		
• A0-A1*	53 (60.2)	9 (36.0)
• A2-A3*	35 (39.8)	16 (64.0)
• F0-F2**	53 (56.4)	5 (19.2)
• F3-F4**	41 (43.6)	21 (80.8)
Cirrhosis (n, %)**	65 (36.7)	41 (70.7)
HCC (n, %)	12 (6.8)	7 (12.1)
Alcoholism (n, %)	45 (27.1)	16 (28.6)

A, grade of inflammation; ALT, alanine aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; F, stage of fibrosis; HCC, hepatocellular carcinoma; HSS, hepatosplenic schistosomiasis; IQR, interquartile range; n, number of patients.

*p<0.05; **p<0.001

Inactive hepatitis B carriers with HSS patients were also older, had higher frequency of cirrhosis, higher AST levels, low prothrombin activity, and reduced platelets count than patients without HSS. Nevertheless, alcoholism was also more prevalent in HSS patients, which could be an additional risk to more severe liver fibrosis in that specific group (Table 4).

In multivariate analysis, age > 50 years (OR=1.10; 95% CI 1.06-1.14, p<0.001), male gender (OR=2.61, 95% CI 1.12-6.09, p=0.03), HSS (OR=4.56, 95% CI 2.10-9.91, p<0.001) and alcoholism (OR=2.46, 95% CI 1.16-5.19, p=0.02) were independently associated with cirrhosis.

Table 4- Clinical and laboratorial characteristics of patients with inactive chronic hepatitis B in relation to the classification of schistosomiasis (n=171)

Characteristics	Without HSS (n=143)	With HSS (n=28)
Median age years (IQR)*	44 (33-53)	53.5 (42-58)
Gender male (n, %)*	71 (49.7)	23 (82.1)
Laboratory tests [median (IQR)]		
• ALT (U/l)	31 (23-42)	34 (27-46.5)
• AST (U/l)*	28 (23-34)	36 (26.5-48.5)
• Albumin (g/dl)	4.3 (4.0-4.6)	4.2 (3.7-4.5)
• Prothrombin activity (%)*	93 (80-100)	76.5 (55-87)
• Platelets ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)*	203 (167-240)	114.5 (74-226.5)
HBVDNA (\log_{10} IU/ml) [median (IQR)]	2.32 (1.49-2.81)	1.82 (1.06-2.64)
METAVIR (n, %)		
• A0-A1	30 (96.8)	3 (100.0)
• A2-A3	1 (3.2)	0
• F0-F2	27 (84.4)	2 (66.7)
• F3-F4	5 (15.6)	1 (33.3)
Cirrhosis (n, %)*	12 (8.4)	10 (35.7)
HCC (n, %)	4 (2.8)	2 (7.1)
Alcoholism (n, %)*	22 (17.5)	12 (46.2)

A, grade of inflammation; ALT, alanine aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; F, stage of fibrosis; HCC, hepatocellular carcinoma; HSS, hepatosplenic schistosomiasis; IQR, interquartile range; n, number of patients.

*p<0.001

DISCUSSION

The outcome of patients with chronic hepatitis B and schistosomiasis is a matter of debate. Reports addressing the prevalence and morbidity of this association are very scarce, mostly are hospital-based studies with different methodologies, [14-17,28-32] and only a few investigations have focused on the pathogenesis of the HBV/*S. mansoni* coinfection [33-35]. Our interest in studying this coinfection comes from the fact that hepatosplenic schistosomiasis has been continually observed in patients with CHB in clinical practice. Indeed, we confirmed that 124 out of 406 (30.5%) patients with CHB were infected with *S. mansoni*, being 69.4% with hepatosplenic schistosomiasis (HSS). Therefore, we investigated if that association confers higher risk of morbidity. As demonstrated here, after controlling for alcoholism and

HBV viral load, coinfecting HBV/*S. mansoni* patients had significantly more severe liver fibrosis than HBV monoinfected patients (44.4% vs. 25.9%, $p < 0.01$). This result supports the hypothesis that coinfecting HBV/*S. mansoni* patients can develop more severe liver disease.

HBV/*S. mansoni* coinfection predominated in men in their fifties. In general, men have higher exposure to risk factors for each disease, as HBV infection and contact with *S. mansoni* in contaminated water secondary to the countryside work [36-39]. As liver fibrosis develops in decades [40], it was expected that coinfecting patients presented with more advanced fibrosis in their fifties, denoting prolonged time of both infections.

The higher prevalence of HBeAg-negative CHB in Brazil is in accordance with a recent study [41], following the global trend of CHB with pre-core/core promoter mutant HBV [42-45].

Inactive hepatitis B carriers with HSS had higher prevalence of cirrhosis as compared to patients without HSS (35.7% vs. 8.4%, $p < 0.05$), but alcoholism could be an additional factor to more severe fibrosis as it was more frequent in the former group. Nevertheless, despite similar frequency of alcoholism, patients with replicative CHB and HSS had more severe advanced liver fibrosis (METAVIR F3-4) and clinically diagnosed cirrhosis as compared to patients without HSS (80.8% vs. 43.6% for METAVIR F3-F4 [$p < 0.01$] and 70.7% vs. 36.7% [$p < 0.01$] for cirrhosis in HSS versus non HSS patients, respectively), regardless the HBeAg status. Of note is the finding of higher prevalence of more severe grades of inflammation observed on liver biopsies of patients with HSS and replicative CHB as compared to patients without HSS. Hence, this data suggest that the association of replicative CHB and *S. mansoni*, particularly in patients with HSS, can increase the inflammatory activity and accelerate the liver fibrosis, independently of alcoholism and HBeAg status.

An original aspect of our study was the attention given to the influence of schistosomiasis in CHB in two different evolutionary phases of HBV disease, as inactive hepatitis B carrier or replicative hepatitis B and distinct HBeAg status. In addition, we focused on a reverse situation as most authors reported the influence of HBV on *S. mansoni* infection [32,33,46].

The point in time of HBV or *S. mansoni* infection is difficult to predict in clinical practice. However, even considering the limitations of a cross-sectional investigation, our study can be considered truly analytical since the exposure of both infections was not influenced by time.

In summary, data presented here suggest that the association between replicative CHB and HSS is a risk factor for more severe forms of chronic liver disease, which can result in deleterious outcomes for patients from endemic areas. Further studies are guaranteed to corroborate our findings. Considering this potentially deleterious association, the treatment of HBV infection and *S. mansoni* should not be neglected worldwide.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Dr. Scoth Friedman, from Mount Sinai Hospital (New York), for his kind revision of the manuscript. CMG is in receipt of a fellowship from FAPEMIG. RT and LDS acknowledge the Instituto Alfa de Gastroenterologia, Federal University of Minas Gerais, Brazil, for the logistical support to clinical research.

REFERENCES

1. Liver EAFTSOT (2012) EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 57: 167-185.
2. Ganem D, Prince AM (2004) Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350: 1118-1129.
3. Dienstag JL (2008) Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 359: 1486-1500.
4. Bica I, Hamer DH, Stadecker MJ (2000) Hepatic schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am* 14: 583-604, viii.
5. WHO (2012) Schistosomiasis. Switzerland: World Health Organization.
6. (2012) Schistosomiasis: population requiring preventive chemotherapy and number of people treated in 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 87: 37-44.
7. Amarir F, El Mansouri B, Fellah H, Sebti F, Mohammed L, et al. (2011) National serologic survey of *Haematobium schistosomiasis* in Morocco: evidence for elimination. *Am J Trop Med Hyg* 84: 15-19.
8. Pordeus LC, Aguiar LR, Quirino LRM, Barbosa CS (2008) [The occurrence of acute and chronic forms of schistosomiasis in Brazil from 1997 to 2006: a literature review]. *Epidemiol Serv Saúde* 17: 163-175.
9. Sarvel AK, Oliveira AA, Silva AR, Lima AC, Katz N (2011) Evaluation of a 25-year-program for the control of schistosomiasis mansoni in an endemic area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e990.
10. (2011) Schistosomiasis: number of people treated in 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 86: 73-80.
11. Lok AS, McMahon BJ (2009) Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 50: 661-662.

12. (1993) The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 830: 1-86.
13. Angelico M, Renganathan E, Gandin C, Fathy M, Profili MC, et al. (1997) Chronic liver disease in the Alexandria governorate, Egypt: contribution of schistosomiasis and hepatitis virus infections. *J Hepatol* 26: 236-243.
14. el-Sayed HF, Abaza SM, Mehanna S, Winch PJ (1997) The prevalence of hepatitis B and C infections among immigrants to a newly reclaimed area endemic for *Schistosoma mansoni* in Sinai, Egypt. *Acta Trop* 68: 229-237.
15. Aquino RT, Chieffi PP, Catunda SM, Araújo MF, Ribeiro MC, et al. (2000) Hepatitis B and C virus markers among patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42: 313-320.
16. Conceição MJ, Argento CA, Chagas VL, Takiya CM, Moura DC, et al. (1998) Prognosis of schistosomiasis mansoni patients infected with hepatitis B virus. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93 Suppl 1: 255-258.
17. Pereira LM, Melo MC, Lacerda C, Spinelli V, Domingues AL, et al. (1994) Hepatitis B virus infection in schistosomiasis mansoni. *J Med Virol* 42: 203-206.
18. Pereira LM, Melo MC, Saleh MG, Massarolo P, Koskinas J, et al. (1995) Hepatitis C virus infection in Schistosomiasis mansoni in Brazil. *J Med Virol* 45: 423-428.
19. Kamal S, Madwar M, Bianchi L, Tawil AE, Fawzy R, et al. (2000) Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C co-infected with *S. mansoni*. *Liver* 20: 281-289.
20. Kamal SM, Rasenack JW, Bianchi L, Al Tawil A, El Sayed Khalifa K, et al. (2001) Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology* 121: 646-656.
21. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK (2008) Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 15: 434-441.
22. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, et al. (2008) Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 48: 1451-1459.
23. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, et al. (1997) Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 41: 845-850.
24. Bedossa P, Poynard T (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24: 289-293.
25. Bogliolo L (1954) [Anatomical aspect of the liver in hepato-splenic form of Manson's schistosomiasis]. *Hospital (Rio J)* 45: 283-306.
26. Pinto-Silva RA, Queiroz LC, Azeredo LM, Silva LC, Lambertucci JR (2010) Ultrasound in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 105: 479-484.
27. (1992) The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis--attempts at standardization of methodology. Cairo Working Group. *Acta Trop* 51: 45-63.
28. Lyra LG, Rebouças G, Andrade ZA (1976) Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic schistosomiasis. *Gastroenterology* 71: 641-645.
29. Silva JL, de Souza VS, Vilella TA, Domingues AL, Coêlho MR (2011) HBV and HCV serological markers in patients with the hepatosplenic form of mansonic schistosomiasis. *Arq Gastroenterol* 48: 124-130.

30. Madwar MA, el Tahawy M, Strickland GT (1989) The relationship between uncomplicated schistosomiasis and hepatitis B infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83: 233-236.
31. Hyams KC, el Alamy MA, Pazzaglia G, el Ghorab NM, Sidhom O, et al. (1986) Risk of hepatitis B infection among Egyptians infected with *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 35: 1035-1039.
32. Al-Freihi HM (1993) Prevalence of hepatitis B surface antigenemia among patients with schistosoma mansoni. *Ann Saudi Med* 13: 121-125.
33. Chieffi PP (1992) Interrelationship between schistosomiasis and concomitant diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 87 Suppl 4: 291-296.
34. Lambertucci JR, Rayes AA, Serufo JC, Gerspacher-Lara R, Brasileiro Filho G, et al. (1998) Schistosomiasis and associated infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93 Suppl 1: 135-139.
35. Osada Y, Kanazawa T (2011) Schistosome: its benefit and harm in patients suffering from concomitant diseases. *J Biomed Biotechnol* 2011: 264173.
36. Kabatereine NB, Kemijumbi J, Ouma JH, Kariuki HC, Richter J, et al. (2004) Epidemiology and morbidity of *Schistosoma mansoni* infection in a fishing community along Lake Albert in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98: 711-718.
37. de Lima e Costa MF, Rocha RS, Coura Filho P, Katz N (1993) A 13-year follow-up of treatment and snail control in an area endemic for *Schistosoma mansoni* in Brazil: incidence of infection and reinfection. *Bull World Health Organ* 71: 197-205.
38. Pinot de Moira A, Fulford AJ, Kabatereine NB, Ouma JH, Booth M, et al. (2010) Analysis of complex patterns of human exposure and immunity to *Schistosomiasis mansoni*: the influence of age, sex, ethnicity and IgE. *PLoS Negl Trop Dis* 4.
39. Tsay PK, Tai DI, Chen YM, Yu CP, Wan SY, et al. (2009) Impact of gender, viral transmission and aging in the prevalence of hepatitis B surface antigen. *Chang Gung Med J* 32: 155-164.
40. Friedman SL (2008) Hepatic fibrosis -- overview. *Toxicology* 254: 120-129.
41. Andrade JR, Silva LD, Bassetti-Soares E, Guimarães CM, Gomes-Gouvêa MS, et al. (2012) Clinical and virological characterization of chronic hepatitis B in the State of Minas Gerais, Brazil. *Hepatology* 56: 419A.
42. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, et al. (2006) Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 45: 355-360.
43. Cadranel JF, Lahmek P, Causse X, Bellaïche G, Bettan L, et al. (2007) Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 565-576.
44. Raptopoulou M, Papatheodoridis G, Antoniou A, Ketikoglou J, Tzourmakliotis D, et al. (2009) Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. *J Viral Hepat* 16: 195-202.
45. Torre F, Basso M, Giannini EG, Feasi M, Boni S, et al. (2009) Clinical and virological survey of patients with hepatitis B surface antigen in an Italian region: clinical considerations and disease burden. *J Med Virol* 81: 1882-1886.
46. Hammad HA, el Fattah MM, Moris M, Madina EH, el Abbasy AA, et al. (1990) Study on some hepatic functions and prevalence of hepatitis B surface antigenaemia in Egyptian children with schistosomal hepatic fibrosis. *J Trop Pediatr* 36: 126-127.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da coinfeção entre a hepatite B e a esquistossomose foi motivado pela observação clínica de que essa associação de agravos é frequentemente observada na prática clínica em um serviço de referência para hepatites virais em Minas Gerais (Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG - AHEV/IAG/HC/UFMG). Além disso, as observações clínicas advertem para maior morbidade em pacientes coinfectados. Contudo, informações sobre a prevalência e a morbidade da coinfeção são escassas na literatura. A maioria dos trabalhos diz respeito a pacientes com diagnóstico de esquistossomose e infecção concomitante pelo HBV e as diferenças metodológicas dificultam comparar resultados. Portanto, o mérito desse estudo é a análise clínica inversa, ou seja, prevalência e morbidade da esquistossomose em pacientes com hepatite B crônica, em estudo transversal que buscou investigar a morbidade pela análise comparativa de pacientes com hepatite B crônica nos distintos estágios da hepatite B crônica (replicativa ou inativa) e formas da esquistossomose mansoni associada (hepatosplênica e não hepatesplênica).

Os resultados revelaram que pacientes com hepatite B crônica e esquistossomose mansoni, particularmente com a forma hepatesplênica, apresentaram evidências clínico-laboratoriais de maior comprometimento da função hepática (níveis mais elevados de AST, baixos níveis de albumina sérica, menor atividade de protrombina e redução numérica de plaquetas, $p < 0,01$).

A despeito da escassez de evidências científicas sobre o possível aumento da atividade inflamatória em pacientes coinfectados pelo vírus B e *S. mansoni*, como descrito na coinfeção entre o vírus C e esse agente^{80,81,82}, os resultados revelaram que os pacientes com hepatite B crônica replicativa e esquistossomose hepatesplênica apresentaram altos graus de inflamação hepática, classificada pelo escore METAVIR, quando comparados àqueles sem esquistossomose hepatesplênica. Assim, observou-se que a frequência de graus de inflamação

⁸⁰ KAMAL, S. et al. Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C co-infected with *S. mansoni*. *Liver*, v. 20, n. 4, p. 281-9, Jul 2000.

⁸¹ KAMAL, S. M. et al. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology*, v. 121, n. 3, p. 646-56, Sep 2001.

⁸² MORAIS, C. N. et al. Preliminary evaluation of cytokines in the hepatitis C-schistosomiasis co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 101 Suppl 1, p. 353-4, Sep 2006.

A2-3 classificada pelo escore METAVIR foi 64% em pacientes com hepatite B crônica replicativa e esquistossomose hepatoesplênica e 39,8% em pacientes sem essa manifestação ($p < 0,01$), independentemente da viremia do HBV ou do consumo de bebida alcoólica.

Estes dados sugerem que há maior risco de evolução da hepatopatia crônica em pacientes com associação da hepatite B crônica replicativa e esquistossomose hepatoesplênica. Corrobora essa suposição o fato de os pacientes com hepatite B crônica replicativa e outras formas de esquistossomose não terem apresentado evidências clínico-laboratoriais de doença hepática mais avançada. Contudo, este resultado deve ser analisado com cautela, visto que somente a minoria dos pacientes apresentava outras formas de esquistossomose, como a intestinal, por exemplo. Assim, sugere-se que esta hipótese seja reavaliada em estudos que incluam maior número de pacientes com hepatite B crônica e formas distintas de esquistossomose mansoni.

A fisiopatologia da coinfeção HBV/*S. mansoni* tem sido, ainda, pouco investigada. Sabe-se que a infecção esquistossomótica modifica a resposta imune do hospedeiro na vigência de outras infecções associadas. Essas mudanças no perfil de resposta imune do hospedeiro têm relação com a carga parasitária, estágio da doença, duração da infecção e estado geral do hospedeiro^{69,70}.

Estudos experimentais não confirmam aumento da susceptibilidade à infecção pelo HBV em animais com esquistossomose. Assim, não houve maior impacto da infecção esquistossomótica em marmotas infectadas concomitantemente por *Schistosoma* e o vírus da hepatite da marmota (VHM)⁶⁷. Em ratos transgênicos esquistossomóticos já se descreveu inibição da replicação do HBV durante infecção esquistossomótica, atribuída a eventuais efeitos antivirais do IFN- γ e óxido nítrico⁶⁶. Portanto, os resultados desses poucos experimentos animais não nos permitem concluir a respeito da influência positiva ou negativa da infecção esquistossomótica sobre a infecção pelo HBV. Além disso, não se pode afirmar, com base no conhecimento atual, que as alterações da função imune que ocorrem na esquistossomose têm relação com o risco de adquirir a infecção pelo HBV ou com mais inflamação hepática em humanos, à semelhança do descrito na infecção pelo vírus C^{80,81}.

Há evidências de que a resposta imune na fase crônica da esquistossomose possa inibir a produção contínua de mediadores inflamatórios que poderiam agravar a hepatopatia

crônica^{83,84}. No entanto, a patogênese da doença hepática causada pelo vírus B é, em grande parte, imunomediada. Assim, pacientes com hepatite B crônica sem replicação viral (HBeAg negativo) apresentam níveis mais elevados de interleucina-12 (promotora da diferenciação de células Th1 e proliferação de linfócitos T citotóxicos), quando comparados a pacientes com replicação viral (HBeAg positivo)⁸⁵. É possível que esses mecanismos estejam envolvidos na atividade da doença hepática em pacientes com hepatite B crônica replicativa e esquistossomose hepatoesplênica, como observado nesse estudo. Contudo, investigações mais específicas com foco na resposta imune são necessárias para esclarecer essas dúvidas.

Do nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo clínico que buscou desvendar a influência da esquistossomose mansoni na infecção crônica pelo HBV. Há inegável escassez de estudos sobre a possível interação entre os vírus hepatotrópicos e a esquistossomose, podendo-se constatar que a maioria dos estudos realizados nos últimos anos foram inconclusivos a respeito da influência do HBV no curso da infecção esquistossomótica^{53,63,68}.

Em síntese, os resultados apresentados nesse estudo revelaram que pacientes com hepatite B crônica replicativa e esquistossomose mansoni, particularmente a forma hepatoesplênica, apresentam maior risco de inflamação e cirrose hepática. Assim, conclui-se que esta associação de doenças pode resultar em evolução deletéria para pacientes coinfetados, especialmente os residentes ou oriundos de áreas endêmicas, como é o caso de Minas Gerais. Dessa forma, as medidas preventivas, a identificação dos portadores desses agravos e o acesso ao tratamento adequado dos pacientes não deverá ser negligenciado pelas autoridades públicas de saúde.

⁸³ PEARCE, E. J. et al. The initiation and function of Th2 responses during infection with *Schistosoma mansoni*. *Adv Exp Med Biol*, v. 452, p. 67-73, 1998.

⁸⁴ FALLON, P. G. Immunopathology of schistosomiasis: a cautionary tale of mice and men. *Immunol Today*, v. 21, n. 1, p. 29-35, Jan 2000.

⁸⁵ LOK, A. S. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol*, v. 32, n. 1 Suppl, p. 89-97, 2000.

ANEXOS

ANEXO 1. CÓPIA DA APROVAÇÃO DO PROJETO PELO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

	FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 246 Bairro: Funcionários – CEP 30130-100 - BH FONE: 3409-9746 – FAX 3409-9745 Email: clm@medicina.ufmg.br	
--	--	--

PARECER CLM-008-11

PARECER

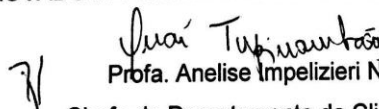
Ref.: Projeto de Pesquisa "Características clínicas e epidemiológicas da hepatite B crônica em um centro de referências para hepatites virais em Belo Horizonte, Minas Gerais", de interesse das professoras Rosângela Teixeira e Luciana Diniz Silva.

HISTÓRICO – Trata-se de projeto de pesquisa intitulado "Características clínicas e epidemiológicas da hepatite B crônica em um centro de referências para hepatites virais em Belo Horizonte, Minas Gerais", a ser desenvolvido sob coordenação das professoras Rosângela Teixeira e Luciana Diniz Silva, encaminhado para avaliação departamental juntamente com: a)- Carta de anuência do chefe do Instituto Alfa de Gastroenterologia.

MÉRITO – Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, local, com levantamento de dados dos pacientes com hepatite B crônica do ambulatório de hepatites virais do instituto Alfa/HC/UFMG com objetivo de avaliar o perfil clínico e aspectos epidemiológicos dos mesmos. Estima-se avaliar 500 pacientes atendidos nos últimos 12 anos. O estudo apresenta TCLE claro e completo. Os pacientes serão contactados para assinar o TCLE. Para os casos onde o paciente não puder ser comunicado sobre a utilização de seus dados o estudo apresenta um termo de isenção de TCLE solicitado ao COEP.

PARECER: O estudo é relevante, bem fundamentado e poderá trazer informações objetivas e importantes sobre a hepatite B crônica. Recomendo a aprovação

PARECER APROVADO PELA CAMARA DEPARTAMENTAL DO CLM EM 16/03/2011


 Prof. Anelise Impelizeri Nogueira
 Chefe do Departamento de Clínica Médica
 Presidente da Câmara Departamental

Prof. Unai Tupinambás
 Chefe do Departamento de Clínica Médica
 FASC UFMG 193496 SIAPE 6467325-4

ANEXO 2. CÓPIA DA APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0135.0.203.000-11

Interessado(a): Profa. Rosângela Teixeira
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de junho de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Características clínicas e epidemiológicas da hepatite B crônica em um centro de referência para hepatites virais em Belo Horizonte (MG)"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is positioned above the printed name.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 3. CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



Ata do exame de qualificação a que se submeteu o mestrando JOSÉ RUBENS DE ANDRADE

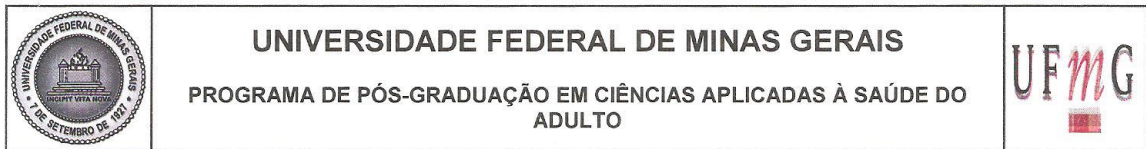
Aos treze dias do mês de junho do ano de dois mil e treze, convocado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto – Área de Concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo – compareceu o mestrando **JOSÉ RUBENS DE ANDRADE** para submeter-se ao exame de qualificação com a dissertação intitulada: **“HEPATITE B CRÔNICA E ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: UMA ASSOCIAÇÃO DELETÉRIA”**, perante a comissão examinadora composta pelos professores: Silvana Maria Elói Santos – UFMG e Teresa Cristina de Abreu Ferrari – UFMG. A sessão iniciou-se às quatorze horas e constou da exposição oral e projeção de vídeo com a presença dos professores acima citados. Após a exposição do candidato, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação, o material didático utilizado e o conteúdo do trabalho. Após a arguição a banca examinadora do exame de qualificação considerou o aluno APTO a se submeter à defesa de dissertação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela comissão examinadora. Belo Horizonte, 13 de junho de 2013.

Profa. Silvana Maria Elói Santos

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora

ANEXO 4. FOLHA DE APROVAÇÃO




FOLHA DE APROVAÇÃO

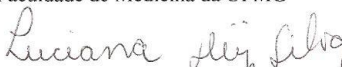
Hepatite B e esquistossomose mansoni: uma associação deletéria

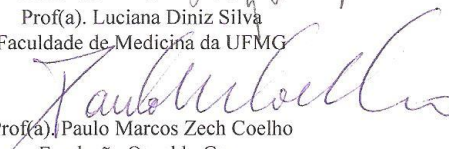
JOSÉ RUBENS DE ANDRADE

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS AO APARELHO DIGESTIVO.

Aprovada em 01 de agosto de 2013, pela banca constituída pelos membros:


 Prof(a). Rosângela Teixeira - Orientador
 Faculdade de Medicina da UFMG

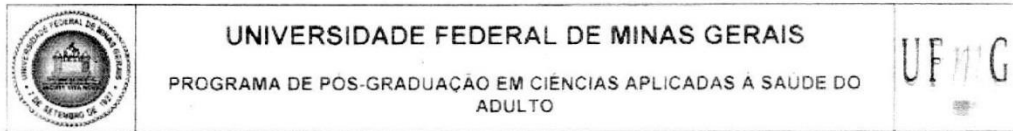

 Prof(a). Luciana Diniz Silva
 Faculdade de Medicina da UFMG


 Prof(a). Paulo Marcos Zech Coelho
 Fundação Osvaldo Cruz


 Prof(a). Enio Roberto Pietra Pedroso
 Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte, 1 de agosto de 2013.

ANEXO 5. CÓPIA DA ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO JOSÉ RUBENS DE ANDRADE

Realizou-se, no dia 01 de agosto de 2013, às 14:00 horas, Anfiteatro Romeu Cançado Instituto Alfa de Gastroenterologia Hospital das Clínicas 2 andar da Universidade Federal de Minas Gerais a defesa de dissertação, intitulada **HEPATITE B E ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: UMA ASSOCIAÇÃO DELETÉRIA**, apresentada por **JOSÉ RUBENS DE ANDRADE**, número de registro 2011657088, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a) Rosângela Teixeira - Orientador (Faculdade de Medicina da UFMG), Prof(a) Luciana Diniz Silva (Faculdade de Medicina da UFMG), Prof(a) Paulo Marcos Zech Coelho (Fundação Osvaldo Cruz), Prof(a) Enio Roberto Pietra Pedrosa (Faculdade de Medicina da UFMG).

A Comissão considerou a dissertação

- Aprovada
 Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações conforme folha de modificações, anexa
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão
 Belo Horizonte, 01 de agosto de 2013

Prof(a) Rosângela Teixeira
 Doutora - Faculdade de Medicina da UFMG

Prof(a) Luciana Diniz Silva
 Doutora - Faculdade de Medicina da UFMG

Prof(a) Paulo Marcos Zech Coelho
 Doutor - UFMG

Prof(a) Enio Roberto Pietra Pedrosa
 Doutor - UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG

APÊNDICES

APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Formulário de Informação ao Paciente

Título: *CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA HEPATITE B CRÔNICA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HEPATITES VIRAIS EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS.*

Nome da Instituição: *Faculdade de Medicina da UFMG*

Endereço: *Avenida Alfredo Balena, 190 sala 255 CEP: 30.130-100 Belo Horizonte (MG).*

Nome do Paciente: _____
(Primeiro nome) (Sobrenome)

Número de Identificação: _____

Endereço e Tel. do paciente: _____

Prezado Sr (a) _____

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa por ter hepatite B crônica e ter sido atendido no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia a partir de 1998.

Esta pesquisa tem por objetivo coletar informações do seu prontuário médico do Hospital das Clínicas da UFMG para saber como você se apresentava no início do acompanhamento e como tem evoluído ao longo dos anos. As informações sobre tratamento ou não também serão coletadas, bem como a resposta ao tratamento ou se não houve necessidade de tratar.

Não será necessário que você tome qualquer medicação adicional às que já faz uso, fazer outros exames ou ter que comparecer em consultas extras para participar do estudo. De fato, precisamos apenas que você autorize que suas informações do prontuário médico sejam coletadas.

Antes de decidir se você quer participar deste estudo, é importante que você leia e entenda este Termo. Se quiser, você pode discutir com seus parentes e/ou amigos, de forma que possa contar com alguém ao seu lado quando estiver recebendo explicações deste estudo.

Se você aceitar, deve assinar este termo (na última página) para dar sua autorização para que os dados do seu prontuário médico, que está neste serviço, possam ser analisados.

Se você decidir não participar, o tratamento que você está recebendo agora ou receberá no futuro não será alterado de qualquer forma e você continuará normalmente como paciente do ambulatório.

Caso você decida participar deste estudo você será considerado sujeito de pesquisa, que é como são chamados os participantes de um estudo clínico. Temos a intenção de incluir aproximadamente 500 pacientes do nosso ambulatório.

2. Objetivo do Estudo

O objetivo deste estudo é coletar os dados dos pacientes, analisá-los e ajudar os cientistas e médicos a conhecerem mais sobre a evolução natural da hepatite B crônica, bem como a eficácia e segurança dos tratamentos instituídos até o presente momento.

3. Informações sobre a pesquisa e sua participação

Será feita uma revisão no seu prontuário médico, para verificar como ficaram seus exames de sangue, de imagem e de anatomia patológica (análise histológica de biópsias hepáticas), bem como se houve indicação de tratamento e como evoluiu sua doença após a instituição do mesmo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) que é uma comissão formada por diversos profissionais e representantes da comunidade que analisaram a segurança deste estudo.

4. Descrição do estudo

Serão coletados os seguintes dados de seu prontuário médico:

- *Dados de sua história médica: idade, sexo, raça e possível modo de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV); medicações que eram tomadas por você; consumo de álcool, hábito de fumar e uso de drogas.*
- *Dados (exames) sobre a sua infecção antes do início do tratamento;*
- *Grau da doença no fígado (resultados de biópsia de fígado e outros exames que você fez);*
- *Exames que mostram como o seu fígado estava funcionando (função hepática);*
- *Tipo e quantidade de vírus da hepatite B em seu sangue;*
- *Se você tem ou teve infecção por outros vírus (hepatite C ou da AIDS);*
- *Certos anticorpos (tipos de proteína de defesa) relacionados às doenças do fígado;*
- *Resultados dos exames que fizeram parte do tratamento de rotina da infecção pelo HBV*
- *Dados sobre sua infecção pelo HBV durante o tratamento e após o término do mesmo se for o caso:*
 - *Quantidade do vírus em seu sangue;*
 - *Exames que mostravam como o seu fígado estava funcionando (função hepática);*
 - *Doses das medicações do tratamento e se houve combinação indicada pelo seu médico;*
 - *Resultados dos exames que faziam parte do tratamento de rotina da infecção pelo HBV.*

5. Riscos da Participação no estudo

Por se tratar de um estudo que vai apenas coletar informações anteriores, dos prontuários médicos dos pacientes, não existem riscos ou danos pessoais que possam ser causados por esta pesquisa. Todas essas informações já ficam normalmente no seu prontuário.

6. Benefícios e Compensação

Você não terá nenhum benefício direto em participar deste estudo, mas participando desta pesquisa, você colabora para que, através de um melhor entendimento da evolução da hepatite B crônica, os médicos possam tratar melhor a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) no futuro. Você tem o direito de saber e ser atualizado sobre os resultados parciais e finais deste estudo. Você não receberá nenhum pagamento pela sua participação neste estudo.

7. Despesas do estudo

Sua participação neste estudo não acarretará em nenhuma despesa para você.

8. Participação do paciente

Você tem garantida a liberdade de retirar seu consentimento de participar neste estudo em qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento neste serviço.

Os motivos de sua saída da pesquisa serão documentados, caso você permita.

9. Compromisso de confidencialidade

Seus dados, durante sua participação neste estudo, serão mantidos confidencialmente, ou seja, seu nome nunca será usado em nenhum relatório deste estudo. Durante o estudo você será identificado apenas pelas suas iniciais e por um número. O investigador irá analisar os dados de todos os pacientes do estudo em conjunto para determinar a eficácia e a segurança das medicações utilizadas no estudo, assim como obter informações gerais sobre sua doença.

Para garantir que tudo neste estudo está sendo feito da maneira correta, as informações sobre sua saúde, relativas ao estudo, precisam ser consultadas por profissionais de saúde das equipes do investigador (ou seus representantes) ou ainda, se necessário, por profissionais de agências regulatórias como a ANVISA ou Comitês de Ética.

O médico do estudo e suas equipes garantem o cumprimento da legislação brasileira sobre a confidencialidade de seus dados.

10. Obtenção de Informação Adicional

Se você precisar de outras informações, você poderá falar com os profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são os doutores Rosângela Teixeira, Luciana Diniz Silva, e José Rubens de Andrade que podem ser encontrados no Ambulatório Bias Fortes que fica na Alameda Álvaro Celso, 240, sala 529, as terças à tarde ou quintas e sextas pela manhã.

Se você tiver perguntas a fazer sobre seus direitos como paciente nesse estudo, você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais que é o órgão institucional da UFMG que visa proteger o bem-estar dos indivíduos participantes em pesquisas realizadas no âmbito da Universidade. Ele funciona na Unidade Administrativa II (prédio da

Fundep) do Campus da UFMG, 2º andar, sala 2005. O número de telefone é: 3409-4592 e é coordenado pela Prof.ª Maria Teresa Marques Amaral.

11. Assinaturas

Eu li as informações acima e entendi o objetivo do estudo. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as perguntas foram respondidas. Ao assinar este documento eu dou meu consentimento para ser um participante desta pesquisa. Eu assinei e datei este documento em duas vias e recebi uma via.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA:

(Deve ser assinado e datado pessoalmente pelo sujeito de pesquisa, em escrita manual).

NOME DO REPRESENTANTE

ASSINATURA

DATA:

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste projeto para o paciente e lhe forneci uma via assinada e datada deste documento.

INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA:

TESTEMUNHA (*)

ASSINATURA

DATA:

**A assinatura da testemunha só é necessária se o sujeito de pesquisa for incapaz de ler e/ou fornecer consentimento por escrito.*

Termo de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Estudo: Características clínicas e epidemiológicas da hepatite B crônica em um Centro de Referência para Hepatites Virais em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Prezado (a) _____

Tendo em vista que o estudo acima, sob minha responsabilidade, é um estudo retrospectivo, observacional, não controlado, sem randomização, onde serão apenas coletados dados dos prontuários de pacientes adultos homens e mulheres com hepatite B crônica submetidos ou não a tratamento específico contra a doença, acompanhados no Ambulatório de Hepatites Virais da UFMG desde 1998, venho solicitar a este Comitê de Ética em Pesquisa conforme Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, IV- Consentimento Livre e Esclarecido (IV. 3- “Nos casos em que qualquer restrição à liberdade ou esclarecimento necessário para o adequado consentimento, deve-se ainda observar: Item c: nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicações das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa”) a isenção da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos que após tentativa de contato ou localização não seja possível ou que não estiverem mais em acompanhamento nesta Instituição.

A privacidade e o sigilo da identidade dos pacientes e dos seus dados serão assegurados por mim, de acordo com a legislação local. Para isto a identificação dos sujeitos será feita apenas através de iniciais e data de nascimento e as informações obtidas serão analisadas em conjunto, não sendo divulgados dados em separado de nenhum paciente.

Os dados de todos os pacientes do estudo serão analisados em conjunto para se obter informações gerais sobre sua doença.

Para garantir que tudo neste estudo esteja sendo feito da maneira correta, as informações sobre o paciente, relativas ao estudo, precisam ser consultadas por profissionais de saúde das equipes do patrocinador e do investigador (ou seus representantes) ou ainda, se necessário, por profissionais de agências regulatórias como a ANVISA ou Comitês de Ética.

Atenciosamente,

APÊNDICE 2. PROTOCOLO CLÍNICO**AMBULATÓRIO HEPATITES VIRAIS IAG/UFMG**
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE VIRAL B CRÔNICA

NOME: _____

REGISTRO HC-UFMG: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____

CIDADE NATAL: _____

ENDEREÇO: _____

PROFISSÃO: _____ ESTADO CIVIL: _____

SEXO: _____ COR: _____ TELEFONE: _____

DATA DA PRIMEIRA CONSULTA NO AMBULATÓRIO: _____

IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA: _____

MODO DE AQUISIÇÃO DA INFECÇÃO: _____

INVESTIGAÇÃO SOROLÓGICA, OUTRAS HEPATOPATIAS:

HBsAg		F. reumatoide	
Anti-HBs		Ferritina	
Anti-HBc IgM		Ferro	
Anti-HBc IgG		IST	
HBeAg		TSH	
Anti-HBe		T4 livre	
Anti-HAV IgG		Anti-TPO	
Anti-HCV		Crioglobulina	
Anti-HDV		Colesterol	
Anti-HIV		HDL	
Ceruloplasmina		LDL	
Alfa1-		Triglicérides	
FAN		Ácido úrico	
AMA		Na	
ASMA		K	
AKLM1		Ca	

Parasitológico de fezes (___/___/___): _____

BIÓPSIA HEPÁTICA: Laboratório: _____

Nº: _____ Data: ___/___/___ METAVIR: A ___ F ___ Números de tratos portais: _____

Outras alterações:

OUTRAS BIÓPIAS:

HBV-DNA Quantitativo

Data	UI/ml	Log (UI/ml)	Cópias/ml	Log (Cópias/ml)

Ultrassonografia de abdome total:

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

(__/__/____): _____

Genotipagem: _____ **Data:** __/__/____

Pesquisa de mutações genéticas: _____

Endoscopia digestiva alta (__/__/____): _____

Tratamentos já realizados para hepatite B:

Droga	Início	Fim

Etilismo: _____

Tabagismo: _____

Outras doenças associadas ou procedimentos realizados: _____

Outras medicações que já fez ou faz uso: _____

Outras informações: _____

Epidemiologia: Sorologia de contactuantes

Parentesco	Nome	HBsAg	AntiHBc-IgG	AntiHBs
Mãe				
Pai				
Cônjuge				
Filhos				
Filhos				
Filhos				

