

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARIA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

**INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PORTADORES
DE HEPATITE C CRÔNICA E PACIENTES EM SITUAÇÃO DE
IMUNODEPRESSÃO ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE
REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE**

Belo Horizonte – Minas Gerais

Brasil

2015

MARIA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

**INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PORTADORES
DE HEPATITE C CRÔNICA E PACIENTES EM SITUAÇÃO DE
IMUNODEPRESSÃO ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE
REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção de título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciana Cristina dos Santos Silva

Co-orientador: Dr. Ricardo Andrade Carmo

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2015

S478i Senna, Maria Camilo Ribeiro.
Infecção oculta pelo vírus da Hepatite B em portadores de Hepatite C Crônica e pacientes em situação de imunodepressão acompanhados em serviços de referência em Belo Horizonte [manuscrito]. / Maria Camilo Ribeiro Senna. - - Belo Horizonte: 2015. 82f.: il.
Orientador: Luciana Cristina dos Santos Silva.
Coorientador (a): Ricardo Andrade Carmo.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite B. 2. Vírus da Hepatite B. 3. Hepatite C Crônica. 4. Neoplasias. 5. Infecções. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Silva, Luciana Cristina dos Santos. II. Carmo, Ricardo Andrade. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : QW 700



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

REITOR

Prof. Jaime Arturo Ramírez

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Prof. Unai Tupinambás

COORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof.^a Sandhi Maria Barreto

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof.^a Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof.^a Denise Utsch Gonçalves

Representante discente

Lourena Emanuele Costa



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA MARIA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

Realizou-se, no dia 08 de maio de 2015, às 08:00 horas, Sala 062 - andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 284ª defesa de dissertação, intitulada *INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA E PACIENTES EM SITUAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSÃO ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA MÉDICA VINCULADOS AO SUS EM BELO HORIZONTE*, apresentada por MARIA CAMILO RIBEIRO DE SENNA, número de registro 2013653594, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Luciana Cristina dos Santos Silva - Orientador (UFMG), Profa. Marise Oliveira Fonseca (UFMG), Prof. Marcelo Simão Ferreira (UFU), Prof. Ricardo Andrade Carmo (Hemominas).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 08 de maio de 2015.


Profa. Luciana Cristina dos Santos Silva


Profa. Marise Oliveira Fonseca


Prof. Marcelo Simão Ferreira


Prof. Ricardo Andrade Carmo



FOLHA DE APROVAÇÃO

INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA E PACIENTES EM SITUAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSÃO ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA MÉDICA VINCULADOS AO SUS EM BELO HORIZONTE

MARIA CAMILO RIBEIRO DE SENNA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 08 de maio de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Luciana Cristina dos Santos Silva - Orientador
UFMG

Profa. Marise Oliveira Fonseca
UFMG

Prof. Marcelo Simão Ferreira
UFU

Prof. Ricardo Andrade Carmo
Hemominas

Belo Horizonte, 8 de maio de 2015.

Dedico esta Dissertação

aos pacientes que entrevistei, por compartilharem
experiências de vida que contribuíram para
o meu crescimento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Luciana Cristina dos Santos Silva, pela dedicação exemplar ao ensino, confiança, sabedoria e estímulo constante ao longo dos anos de nossa convivência. Obrigada pelos valiosos ensinamentos, pela generosa orientação e compreensão de meus limites e dificuldades.

Ao Doutor Ricardo Andrade Carmo, pelo exemplo de profissional dedicado, pela inestimável orientação, disponibilidade e empenho. Obrigada pela convivência amigável e pelas lições de cada dia.

Aos colegas reumatologistas do Ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG, em especial à Professora Doutora Rosa Weiss Telles, e às funcionárias Neusa e Vânia, pela valiosa colaboração no estudo.

À Márcia Dayrell, coordenadora da Comissão Municipal de Nefrologia e Transplantes de Belo Horizonte, pelo apoio logístico e disponibilidade, fundamentais para a execução deste trabalho. Aos colegas nefrologistas da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Núcleo de Nefrologia, Instituto Mineiro de Nefrologia, Instituto de Terapia Renal, Centro Nefrológico de Minas Gerais, Hospital Felício Rocho e Hospital São Francisco, pelas contribuições no estudo.

Aos colegas oncologistas do Hospital Borges da Costa do HC-UFMG, em especial ao Munir Murad Júnior, pela colaboração na execução do trabalho.

Às colegas e amigas Renata Lanna Maciel, Viviane Dias Cruz, Maria Tereza Siqueira e Renata Eliane Ávila, pela cumplicidade, incentivo e contribuições neste trabalho.

Aos funcionários da Fundação Hemominas e do CTR Orestes Diniz, pelo apoio logístico.

Aos acadêmicos da iniciação científica Daniela El-corab, Gabriela Santos, Elisa Vidal e João Gabriel Gamez pelo auxílio durante a coleta de dados.

Aos amigos do Rene Rachou, Projeto Horizonte e Estudo Prep, pelo enorme apoio e incentivo.

Ao Sérgio, pelo companheirismo e cumplicidade.

Aos meus amigos e familiares, que souberam compreender os momentos de ausência e que hoje se alegram com esta conquista.

À minha irmã Tatiana, pela grande amizade.

À minha mãe Virgínia e ao meu pai José, exemplos de amor e dignidade e a quem muito devo pela educação recebida.

Por fim, minha gratidão a todos que, de alguma forma, tenham colaborado para a realização deste trabalho.

RESUMO

A infecção oculta pelo vírus da hepatite B (HBV) é definida pela presença do HBV DNA na ausência do HBsAg. Ela tem sido documentada com maior frequência nos grupos com alto risco de infecção pelo HBV, em indivíduos com doença hepática prévia ou em imunodeprimidos. Sua prevalência e importância clínica permanecem indefinidas. Os objetivos deste estudo foram determinar a frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV em indivíduos portadores de hepatite C crônica, neoplasias malignas sólidas, doenças reumatológicas autoimunes, doença renal crônica (DRC) em hemodiálise, infecção pelo HIV e hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiureia e avaliar possíveis fatores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à sua ocorrência. No período de março de 2013 a setembro de 2014, pacientes adultos cadastrados em serviços de referência em Belo Horizonte, com positividade sérica para o anti-HBc total e/ou IgG e com HBsAg negativo foram investigados quanto à detecção do HBV DNA em amostra única de sangue. Foram estudados 230 pacientes e a frequência encontrada de infecção oculta pelo HBV foi de 9,7% entre portadores de hepatite C (3/31), 8,3% naqueles com neoplasias malignas sólidas (1/12), 1,1% nos portadores de DRC em hemodiálise (1/88), 8,9% em portadores do HIV (4/45) e 26,1% entre os portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiureia (6/23). Nenhum caso de infecção oculta pelo HBV foi identificado entre 31 portadores de doenças reumatológicas. Entre os portadores de hepatite C crônica, cirrose hepática tendeu a se associar à detecção do HBV DNA ($p=0,064$). Em análise univariada, ser portador de hemoglobinopatias SS/SC se associou à detecção do HBV DNA ($p=0,001$) e estar em hemodiálise se associou a não detecção do mesmo ($p=0,006$). Em análise multivariada, a infecção oculta pelo HBV mostrou-se associada à história prévia de

uso abusivo de álcool (OR 5,35; IC 95% 1,45 – 19,73) e ser portador de hemoglobinopatias SS/SC (OR 13,71; IC 95% 3,56 – 52,76). Outra análise multivariada, considerando hemotransfusão em portadores versus não portadores de hemoglobinopatias, mostrou chance sete vezes maior de infecção oculta pelo HBV no primeiro grupo (OR 13,75; IC 95% 2,83 - 66,87) quando comparado ao segundo (OR 1,83 IC 95; 0,29 - 11,62), sendo significativa somente no primeiro. Os dados sugerem que fatores relacionados à hemoglobinopatia, e não à transfusão, se associem a maior chance de detecção do HBV DNA. Este é o primeiro estudo a investigar a presença da infecção oculta pelo HBV em portadores de hemoglobinopatias SS/SC, o primeiro estudo brasileiro que avaliou esta afecção entre os portadores de doenças reumatológicas e neoplasias malignas sólidas e o primeiro a avaliar sua frequência em populações específicas localmente. A maior frequência de casos entre os portadores de hemoglobinopatias SS/SC, a maior chance de diagnóstico entre hemoglobinopatas e entre pacientes com passado de alcoolismo, e a tendência de associação com cirrose entre os portadores de hepatite C crônica sugerem que mecanismos diversos de agressão hepática possam estar implicados na detecção do HBV DNA. Estudos prospectivos com maior número de casos e dosagens seriadas do HBV DNA são necessários para definir melhor a prevalência e a relevância clínica da infecção oculta pelo HBV.

Palavras chave: Infecção oculta pelo vírus da hepatite B. HBV DNA. Hepatite C crônica. Imunodepressão. Neoplasias malignas sólidas. Doenças reumatológicas autoimunes. Doença renal crônica. HIV. Hemoglobinopatias.

ABSTRACT

Occult hepatitis B virus (HBV) infection is characterized by the presence of HBV DNA with undetectable surface antigen (HBsAg). It has been documented in groups at high risk of HBV infection, as well as in immunosuppressed individuals or patients with history of liver disease. Its prevalence and clinical relevance remain undefined. This study was conducted to determine the frequency of seropositive occult HBV infection in patients with chronic hepatitis C, solid malignancies, autoimmune rheumatic diseases, chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis, HIV infection and hemoglobinopathies SS/SC in use of hydroxyurea. The study had also the objective of identifying possible demographic, epidemiological, clinical, and laboratory factors related to its occurrence. From March 2013 to September 2014, adult patients in referral centers in Belo Horizonte, with positive results for total anti-HBc and/or IgG and negative results for HBsAg in serum were investigated for the detection of HBV DNA in a single blood sample. Two hundred and thirty patients were studied and occult hepatitis B infection was found in 9.7% of patients with hepatitis C (1/31), 8.3% of those with solid malignancies (1/12), 1.1 % of CKD patients on hemodialysis (1/88), 8.9% of HIV patients (4/45) and 26.1% of patients with hemoglobinopathies SS/SC in use of hydroxyurea (6/23). No cases of occult HBV infection were identified among the 31 carriers of rheumatic diseases. Among patients with chronic hepatitis C, liver cirrhosis showed a tendency to be associated with the detection of serum HBV DNA ($p = 0.064$). In univariate analysis, diagnosis of hemoglobinopathies SS/SC was associated with detection of HBV DNA ($p = 0.001$) and being in hemodialysis was inversely associated with it ($p = 0.006$). In multivariate analysis, occult HBV infection was associated with history of alcohol abuse (OR 5.35, 95% CI 1.45 to 19.73) and with the diagnosis of hemoglobinopathies SS/SC (OR 13,

71, 95% CI 3.56 to 52.76). Another multivariate analysis revealed that blood transfusion was related to occult HBV infection only in patients with hemoglobinopathies (OR 13.75, 95% CI 2.83 to 66.87). The association between transfusion and HBV DNA detection was not significant in patients without hemoglobinopathies (OR 95 1.83, 0.29 - 11.62). The data suggest that factors related to hemoglobinopathy, and not to blood transfusion, are associated to a increased chance of HBV DNA detection. This is the first study to investigate the presence of occult HBV infection in patients with hemoglobinopathies SS/SC, the first Brazilian study evaluating this condition among patients with rheumatic diseases and solid malignancies and the first to locally evaluate its frequency in specific populations. The highest frequency of cases among patients with hemoglobinopathies SS/SC, the greater chance of diagnosis in patients with hemoglobinopathy and it those with a history of alcohol abuse, and the trend of association with cirrhosis among patients with chronic hepatitis C suggest that different mechanisms of liver injury may be involved in the detection of HBV DNA. Further prospective studies with larger number of cases, clinical follow-up and serial measurements of HBV DNA are required to better define the prevalence and clinical relevance of occult HBV infection.

Keywords: Occult hepatitis B virus infection. HBV DNA. Chronic hepatitis C. Immunosuppression. Solid malignancies. Autoimmune rheumatic diseases. Chronic kidney disease. HIV infection. Hemoglobinopathies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de replicação do vírus da hepatite B.....	7
Figura 2. Distribuição geográfica da frequência da infecção crônica pelo HBV e seus principais genótipos	8
Figura 3. Marcadores do HBV durante o curso da infecção aguda resolvida (A) e da infecção crônica (B).....	11
Figura 4. Seleção dos pacientes.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Interpretação clínica dos marcadores sorológicos e de biologia molecular da infecção pelo vírus da hepatite B	10
Tabela 2. Frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV e resultado quantitativo do HBV DNA nos 230 pacientes estudados. Belo Horizonte, MG. 2013-2014	42
Tabela 3. Características sociodemográficas dos 230 pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014	51
Tabela 4. Características comportamentais e epidemiológicas dos 230 pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014	52
Tabela 5. Características clínicas e laboratoriais dos 230 pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.....	53
Tabela 6. Análise univariada de variáveis selecionadas segundo a detecção do HBV DNA em pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.....	55
Tabela 7. Fatores associados à presença do HBV DNA sérico nos pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS, de acordo com o modelo de regressão logística múltipla. Belo Horizonte, MG. 2013-2014.....	58
Tabela 8. Avaliação da associação entre hemotransusão e detecção do HBV DNA, de acordo com o diagnóstico de hemoglobinopatias SS/SC por modelo de regressão logística múltipla.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do core do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno e do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana
BH	Belo Horizonte
cccDNA	Ácido desoxirribonucleico super helicoidal do vírus da hepatite B
Core	Nucleocapsídeo de simetria icosaédrica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRC	Doença renal crônica
EASL	Associação Européia de Estudo do Fígado
EUA	Estados Unidos da América
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
Grande BH	Belo Horizonte e Região Metropolitana
HAART	Terapia antirretroviral de alta potência
HBcAg	Antígeno do core do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBxAg	Antígeno x do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HC - UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
Log	Logaritmo
MG	Minas Gerais
NAT	Teste de amplificação do ácido nucléico
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico - UFMG
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RMMG	Região Metropolitana de Minas Gerais
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
SMSA - BH	Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Tabela
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
UI	Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	5
2.1 O vírus da hepatite B.....	5
2.2 Infecção oculta pelo HBV	11
2.2.1 Definição e classificação	11
2.2.2 Epidemiologia.....	12
2.2.3 Patogênese	18
2.2.4 Diagnóstico.....	20
2.2.5 Implicações clínicas da infecção oculta pelo HBV.....	21
3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo geral	28
3.2 Objetivos específicos	28
4 PACIENTES E MÉTODOS	29
4.1 Desenho.....	29
4.2 Pacientes	29
4.2.1 Critérios de elegibilidade	29
4.2.2 Seleção dos pacientes e locais do estudo.....	31
4.3 Métodos	35
4.4 Variáveis estudadas	36
4.5 Análise estatística	39
4.6 Considerações éticas	40
5 RESULTADOS	41
5.1 Frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV.....	41
5.2 Características sociodemográficas, comportamentais, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais.....	43
5.2.1 Portadores de hepatite C crônica	43
5.2.2 Portadores de neoplasias malignas sólidas	44
5.2.3 Portadores de doenças reumatológicas autoimunes.....	46
5.2.4 Portadores de DRC em hemodiálise	47
5.2.5 Portadores de infecção pelo HIV	48
5.2.6 Portadores de hemoglobinopatias SS/SC	49
5.3 Avaliação dos fatores associados à detecção do HBV DNA	54
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÕES	68
8 PROPOSIÇÕES	69

9 BIBLIOGRAFIA	70
10 ANEXOS E APÊNDICES.....	79

1 INTRODUÇÃO

A hepatite causada pelo vírus B (HBV) persiste como uma doença infecciosa com elevada morbidade e mortalidade no mundo. Aproximadamente dois bilhões de pessoas em todo o mundo já foram infectados pelo HBV e em torno de 400 milhões apresentam infecção crônica, com risco de graves complicações (WHO, 2014). O HBV pode ser transmitido por via parenteral, sexual, vertical e horizontal no núcleo familiar (MS, 2011).

A infecção crônica pelo HBV é caracterizada pela positividade do antígeno de superfície, o HBsAg, por no mínimo seis meses. Até recentemente, a ausência de detecção do HBsAg em portadores de hepatite B crônica era sinônimo de remissão da doença e desaparecimento do HBV DNA. Com o surgimento de técnicas mais sensíveis de detecção do material genético viral através do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR), foi identificada a quinta fase da história natural da infecção crônica pelo HBV, também reconhecida como infecção oculta pelo HBV, definida pela presença do HBV DNA na ausência do HBsAg (Torbenon e Thomas, 2002; Liver, 2012; Kwak e Kim, 2014).

A infecção oculta pelo HBV tem sido documentada com maior frequência nos grupos com alto risco de infecção pelo HBV, em indivíduos com doença hepática prévia, como os portadores de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), cirrose criptogênica avançada e hepatocarcinoma ou em populações imunodeprimidas, tais como portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e insuficiência renal crônica dialítica (Torbenon e Thomas, 2002; Minuk *et al.*, 2004; Raimondo *et al.*, 2008; Gutiérrez-García *et al.*, 2011).

A intensa supressão da atividade de replicação viral e da expressão gênica do HBV pelo sistema imune do hospedeiro parecem explicar a evolução para

a infecção oculta (Raimondo *et al.*, 2008; Lledó *et al.*, 2011). Outras teorias incluem a presença de coinfeção com agentes infecciosos, principalmente com o HCV (Raimondo *et al.*, 2007), e a infecção por vírus com mutações no gene P ou no gene S, gerando cepas com defeitos na atividade de replicação ou na síntese de proteínas S, respectivamente (Raimondo *et al.*, 2008; Lledó *et al.*, 2011).

A prevalência e a importância clínica da infecção oculta pelo HBV permanecem indefinidas. Ela já foi relacionada à transmissão do HBV em receptores de transplante hepático (Shetty *et al.*, 2008), em doadores de sangue (Candotti e Allain, 2009) e em pacientes submetidos à hemodiálise (Minuk *et al.*, 2004; Kanbay *et al.*, 2006; Motta *et al.*, 2010). Alguns estudos demonstraram a associação entre infecção oculta pelo HBV e episódios de elevação das transaminases, progressão para cirrose hepática e aumento dos casos de hepatocarcinoma em portadores de infecção crônica pelo HCV e outras doenças hepáticas de causa desconhecida (Torbenson e Thomas, 2002; Branco *et al.*, 2007; Shetty *et al.*, 2008; Shi *et al.*, 2012; Squadrito *et al.*, 2013). Também foi descrita a associação entre infecção oculta pelo HBV e pior resposta ao tratamento com interferon em portadores de infecção crônica pelo HCV (Cacciola *et al.*, 1999; Mrani *et al.*, 2007).

Vários relatos de casos e alguns estudos prospectivos evidenciaram que pacientes portadores da infecção oculta pelo HBV podem apresentar reativação da replicação viral na vigência de doenças ou de terapias que induzam supressão do sistema imune, podendo desenvolver até mesmo quadro de hepatite fulminante (Madonia *et al.*, 2007; Montiel *et al.*, 2008; Bloquel *et al.*, 2010; Dong *et al.*, 2013; Ikeda, 2013; Yeo e Chan, 2013; Sagnelli *et al.*, 2014; Squadrito, Spinella e Raimondo, 2014).

As indicações para investigação da infecção oculta pelo HBV divergem na literatura atual. Torbenson e Thomas (2002) recomendaram investigação nos

seguintes casos: 1) pacientes infectados pelo HCV que têm o HCV RNA negativado pelo tratamento, mas apresentam elevações da alanina aminotransferase (ALT) não atribuíveis a outras agressões hepáticas (esteatohepatite, medicamentos...); 2) pacientes em risco de infecção pelo HBV nos quais se espera imunossupressão (quimioterapia, transplantes), pois exacerbações agudas do HBV oculto são descritas nestas condições e podem ser tratadas adequadamente com antivirais; 3) pacientes com doença hepática de etiologia não definida; 4) pacientes exclusivamente com anti-HBc positivo nos quais a presença de infecção oculta afetaria as decisões clínicas (doações de órgãos, consideração quanto à vacinação para hepatite B em portadores de DRC dialítica) (Torbenson e Thomas, 2002).

As justificativas para a realização deste trabalho foram: necessidade de estudos para se chegar a um consenso quanto às indicações de investigação habitual da infecção oculta pelo HBV e o baixo número de estudos brasileiros que avaliaram a prevalência desta afecção e suas implicações. No Brasil, a maioria dos estudos publicados avaliou a presença de infecção oculta pelo HBV em doadores de sangue, portadores do HIV, HCV, doença renal crônica (DRC) dialítica e receptores de transplante hepático (Gonçales *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2006; Branco *et al.*, 2007; Alencar *et al.*, 2008; Jardim *et al.*, 2008; Lisboa Neto *et al.*, 2010; Motta *et al.*, 2010; Ferrari *et al.*, 2014). A investigação da infecção entre portadores de neoplasias malignas sólidas, doenças reumatológicas e hemoglobinopatias ainda é um campo a ser explorado no Brasil.

O presente estudo avaliou a presença do DNA do HBV em amostra de sangue de portadores de hepatite C crônica, neoplasias malignas sólidas, doenças reumatológicas autoimunes, DRC em hemodiálise, infecção pelo HIV e hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia. Todos apresentavam sorologia

reagente para anti-HBc total e/ou IgG e HBsAg negativo e eram acompanhados em serviços de referência vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) em Belo Horizonte. Objetivou-se determinar a frequência da infecção oculta pelo HBV nestes grupos e avaliar possíveis fatores sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à sua ocorrência. O conhecimento gerado a partir deste estudo poderá contribuir para o melhor entendimento da infecção oculta pelo HBV em pacientes coinfectados pelo HCV e/ou em situação de imunodepressão.

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 O vírus da hepatite B

A hepatite viral B é causada por um vírus DNA pertencente à família dos *hepadnaviridae*. Este vírus é constituído por envoltório lipídico externo que contém três antígenos de superfície (HBsAg ou proteína S, proteína préS1 e proteína préS2) e por nucleocapsídeo de simetria icosaédrica (core). Na região central do core encontra-se o HBV DNA, que possui cadeia parcialmente dupla disposta circularmente e contém 3.200 nucleotídeos (Ganem e Prince, 2004; Gonçalves Jr., 2009; Trépo, Chan e Lok, 2014). O HBV DNA possui quatro fases de leitura aberta (ORF – *open reading frames*): S, C, P e X. A região S codifica as proteínas de superfície do envelope do vírus. A fase de leitura aberta C contém a região C e pré-C que codificam o RNA mensageiro (RNAm) pré-genômico e o RNAm pré-core. O RNAm pré-genômico é traduzido na proteína do core (HBcAg) e o RNAm pré-core é traduzido na proteína pré-core, que depois de processada é secretada como o antígeno “e” (HBeAg), que induz a formação do anticorpo anti-HBe. O gene P codifica a DNA polimerase, essencial para a replicação viral. O gene X codifica o antígeno HBxAg, que parece estar envolvido nos processos de carcinogênese através de transativação de promotores celulares e virais. O HBcAg, por características de solubilidade e pelas dificuldades técnicas envolvidas, não é rotineiramente dosado. O anti-HBc pode ser detectado por meio de suas duas frações, IgM e IgG (Ganem e Prince, 2004; Gonçalves Jr., 2009; Balmasova *et al.*, 2014).

O HBV se liga, através de um peptídeo codificado pela região preS1, a um receptor específico localizado na membrana do hepatócito, quando então perde seu envoltório e é introduzido na célula hepática. Ao chegar ao núcleo do hepatócito,

o HBV DNA perde sua disposição circular através da ação da DNA polimerase e se converte em DNA super helicoidal (cccDNA), que servirá de molde para a síntese do RNA viral. Através da transcrição se produzirá um RNA pré-genômico que será transportado para dentro do citoplasma, para ser encapsulado junto com a DNA polimerase pelas proteínas do core. Em seguida, ocorre a transcrição reversa do RNA pré-genômico, sendo então sintetizada uma cadeia longa de DNA viral. O RNA pré-genômico é destruído por ação enzimática. A cadeia longa produzirá uma cadeia curta de DNA viral através da ação da DNA polimerase. No retículo endoplasmático o nucleocapsídeo é então envolvido pelo envelope externo e esta estrutura viral completa deixa a célula. O nucleocapsídeo também pode retornar ao núcleo do hepatócito para aumentar o número de cópias do cccDNA (Ganem e Prince, 2004; Beck e Nassal, 2007; Gonçalves Jr., 2009; Balmasova *et al.*, 2014; Busch e Thimme, 2014; Pollicino e Saitta, 2014), conforme demonstrado na FIGURA 1. Durante o ciclo replicativo do HBV, segmentos do genoma viral podem também integrar-se ao DNA do hepatócito e este fenômeno pode estar associado ao risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma (Raimondo *et al.*, 2013; Balmasova *et al.*, 2014).

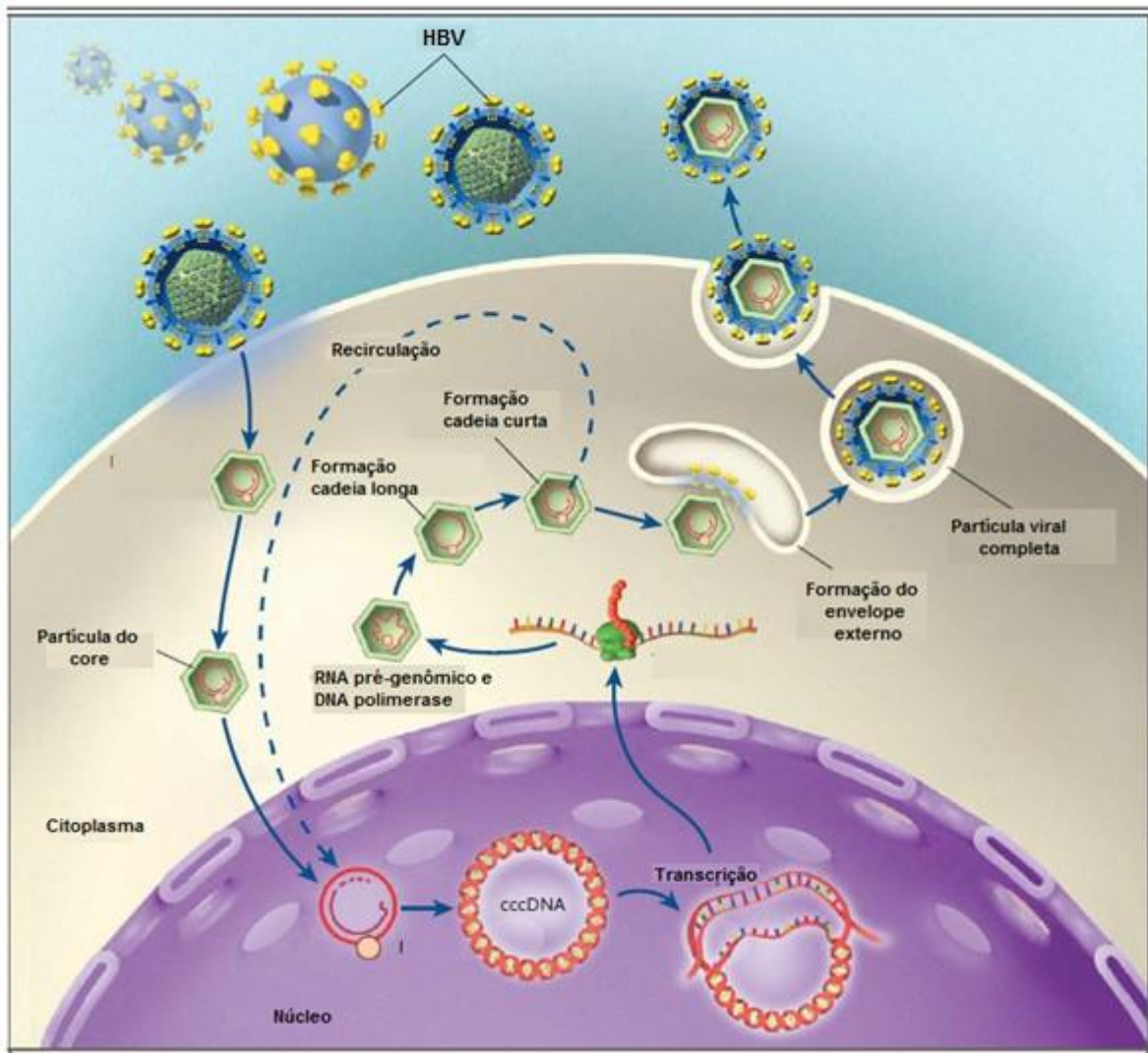


Figura 1. Ciclo de replicação do vírus da hepatite B

HBV: vírus da hepatite B
(adaptado de Ganem, D.; Prince, A.M., NEJM, 2004)

O genoma do HBV apresenta divergência entre os nucleotídeos, sendo possível distinguir pelo menos oito genótipos (A-H), com prevalência variando entre diferentes regiões geográficas (Balmasova *et al.*, 2014; Busch e Thimme, 2014; Trépo, Chan e Lok, 2014), conforme demonstrado na FIGURA 2.

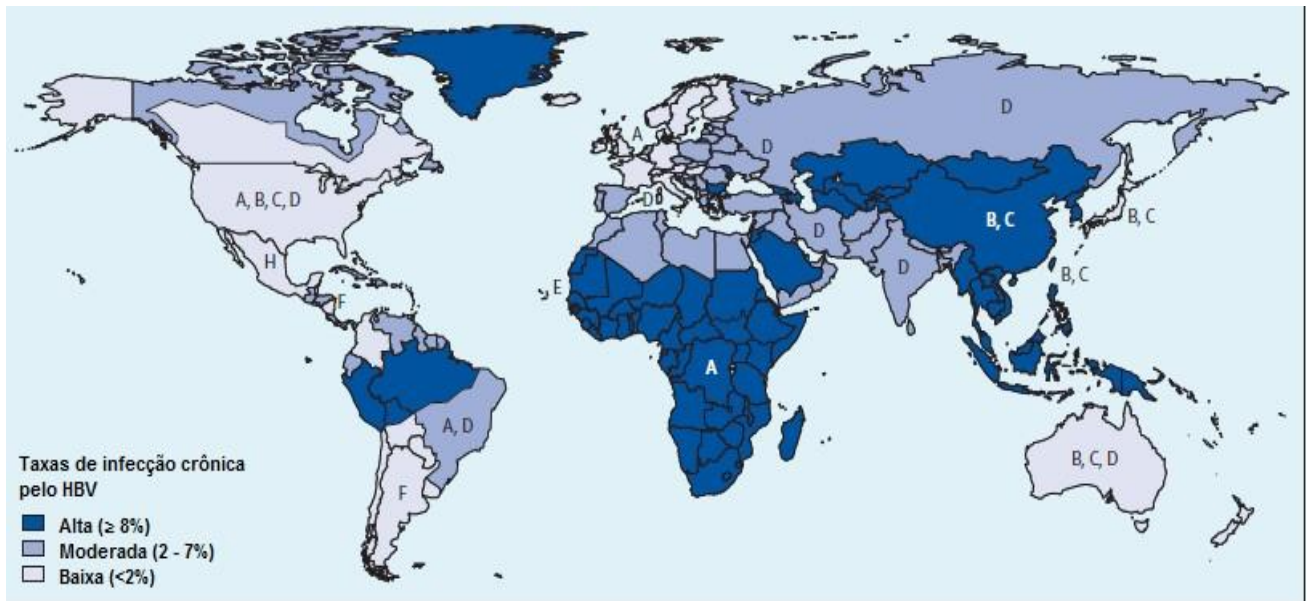


Figura 2. Distribuição geográfica da frequência da infecção crônica pelo HBV e seus principais genótipos

HBV: vírus da hepatite B

(adaptado de Trépo, C.; Chan, HLY.; Lok, A. Lancet, 2014)

O risco de evolução da infecção aguda pelo HBV para infecção crônica é inversamente proporcional à idade do indivíduo, sendo 95% nos neonatos, 20 a 30% nas crianças com idade entre 1 a 5 anos e em torno de 5% nos adultos (Trépo, Chan e Lok, 2014). A implementação da vacinação universal para o HBV nas crianças resultou em queda na prevalência da infecção em todo mundo. Porém, a cobertura vacinal varia de 90% na região oeste do Pacífico e Américas a 56% no sudoeste asiático (Trépo, Chan e Lok, 2014).

O HBV não exerce efeito citopático direto na célula hepática (Baumert, Thimme e Von Weizsäcker, 2007; Balmasova *et al.*, 2014). O desfecho clínico da

infecção é dependente de uma complexa interação entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro (Baumert, Thimme e Von Weizsäcker, 2007; Balmasova *et al.*, 2014; Trépo, Chan e Lok, 2014). Na infecção aguda, a resposta imune inata é fraca e incapaz de conter a replicação do HBV. Por outro lado, a resposta adaptativa é eficiente e imediatamente induzida após o início da replicação viral. Na infecção autolimitada, há uma intensa produção de linfócitos T CD8 que são capazes de reduzir em mais de 90% a concentração hepática do HBV DNA, duas a três semanas após o pico da replicação viral, mas antes da detecção do dano hepático, indicada pelo aumento da ALT. Posteriormente, os linfócitos T citotóxicos HBV específicos promovem a destruição dos hepatócitos infectados. Para evitar um dano hepático intenso, os hepatócitos destruídos eliminam fatores, como a arginase, que são capazes de inibir temporariamente a função dos linfócitos T CD8 HBV específicos. A resolução da infecção ocorre após a maturação da resposta exercida pelas células T de memória, que são estimuladas por partículas virais ocultas remanescentes, que não são totalmente eliminadas do hospedeiro (Ferrari, 2015).

Na infecção crônica pelo HBV não há maturação das células T de memória e a resposta celular exercida pelos linfócitos T CD8 é fraca e deficiente no combate viral. Está associada à baixa produção de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) e interferon γ e elevada produção de interleucina 10. As células *natural killers*, por outro lado, mantêm a atividade citotóxica perpetuando a inflamação hepática e o dano celular (Ferrari, 2015).

A produção de anticorpos pelos linfócitos B ocorre tanto na infecção aguda pelo HBV, quanto na crônica. A resposta humoral isolada, porém, é ineficaz em combater o HBV devido sua localização intracelular. (Ganem e Prince, 2004; Busch e Thimme, 2014).

O diagnóstico da infecção aguda ou crônica pelo HBV pode ser realizado através da dosagem dos marcadores sorológicos e por exames de biologia molecular conforme demonstrado na TABELA 1 e na FIGURA 3.

Tabela 1. Interpretação clínica dos marcadores sorológicos e de biologia molecular da infecção pelo vírus da hepatite B

Interpretação Clínica	
HBsAg	Indica infecção pelo HBV. É o primeiro marcador a aparecer no soro precedendo a sintomatologia. Aparece em torno de 4 a 10 semanas após exposição ao HBV e sua persistência por mais de seis meses indica infecção crônica.
Anti-HBs	Representa imunidade ao HBV, seja pela vacinação ou após quadro de infecção resolvida.
HBeAg	Aparece no soro poucos dias após a detecção do HBsAg e geralmente associa-se a presença de elevada carga viral.
Anti-HBe	Geralmente indica fase de baixa replicação viral, exceto em portadores de mutação da região pré-core, que pode estar associado à elevada carga viral.
Anti-HBc IgM	Está presente na infecção aguda. Aparece no soro uma a duas semanas após a positividade do HBsAg. Pode se tornar positivo após quadro de exacerbação da infecção crônica.
Anti-HBc IgG	Indica exposição ao HBV. Na infecção crônica está associado à positividade do HBsAg. Pode estar presente junto com o anti-HBs após recuperação de um quadro de infecção aguda, ou mais raramente, de infecção crônica. Sua presença isolada pode ser indício de infecção oculta pelo HBV.
HBV DNA	É a medida direta da carga viral e sua presença pode ser detectada no soro a partir da positividade do HBsAg. Pode variar de indetectável a mais de 10^9 UI/ml.

HBV: vírus da hepatite B

(adaptado de Trepó, C.; Chan, HLY.; Lok, A. Lancet, 2014)

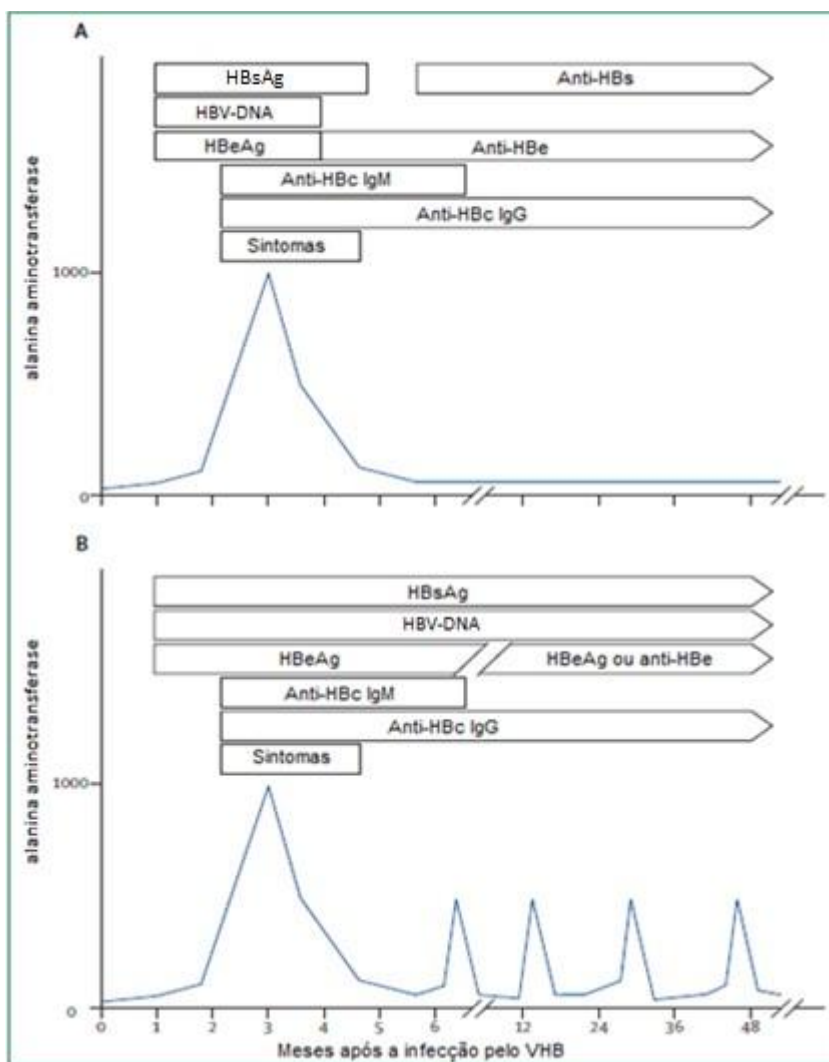


Figura 3. Marcadores do HBV durante o curso da infecção aguda resolvida (A) e da infecção crônica (B)

HBV: vírus da hepatite B
(adaptado de Trepó, C.; Chan, HLY.; Lok, A. Lancet, 2014)

2.2 Infecção oculta pelo HBV

2.2.1 Definição e classificação

A infecção oculta pelo HBV foi descrita, pela primeira vez, no final da década de 70 após casos de transmissão do HBV através de doadores de sangue com positividade para o anti-HBc na ausência do HBsAg (citado por (Said, 2011; Kwak e Kim, 2014)).

Várias definições para infecção oculta pelo HBV já foram descritas. Em 2008, após conferência internacional promovida por especialistas para discutir o assunto na cidade de Taormina, Itália, a infecção oculta pelo HBV ficou definida como **“a presença do HBV DNA no fígado, podendo ser detectado também no soro, em indivíduos com ausência do HBsAg, dosado pelos testes atualmente disponíveis. Quando detectado no soro, o HBV DNA é encontrado em baixas concentrações, usualmente menores do que 200 UI/ml”** (Raimondo *et al.*, 2008).

Em razão da dificuldade técnica de se obter amostras de tecido hepático por biópsia, muitos estudos clínicos optaram por definir infecção oculta pelo HBV como a presença do HBV DNA no soro, na ausência do HBsAg (Raimondo *et al.*, 2008; Hollinger e Sood, 2010; Kwak e Kim, 2014).

A infecção oculta pelo HBV pode ser classificada em soropositiva, se houver presença do anti-HBs e/ou anti-HBc, ou em soronegativa, se ausência destes marcadores sorológicos. A maior parte dos casos são classificados como infecções soropositivas. Porém, até 20% dos portadores de infecção oculta pelo HBV são negativos para todos os marcadores sorológicos (Torbenon e Thomas, 2002; Raimondo *et al.*, 2008; Kwak e Kim, 2014).

2.2.2 Epidemiologia

Apesar de ser mundialmente difundida, a prevalência da infecção oculta pelo HBV parece ser maior nos locais com altas taxas de infecção pelo HBV e em populações com fatores de risco para aquisição do HBV, como os portadores do HCV e HIV, que compartilham as mesmas vias de transmissão (Bréchet *et al.*, 2001; Silva *et al.*, 2004; Alencar *et al.*, 2008; Fernandez-Rodriguez *et al.*, 2011; Gutiérrez-García *et al.*, 2011). Sua prevalência também varia de acordo com as diferenças de sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos usados para detecção do

HBV DNA e do HBsAg e do tipo de amostra utilizada, sendo maior quando investigada em tecido hepático quando comparada à pesquisa do material genético viral no soro. (Kwak e Kim, 2014). Fatores que podem subestimar a prevalência da infecção oculta pelo HBV são o baixo número de estudos longitudinais com dosagens seriadas do HBV DNA e a ausência de investigação em tecido hepático, na maioria dos estudos publicados (Fernandez-Rodriguez *et al.*, 2011; Raimondo *et al.*, 2013).

Estudos que avaliaram a prevalência da infecção oculta pelo HBV em portadores de hepatite C crônica encontraram valores muito discrepantes, variando entre 0 e 95% (Torbenon e Thomas, 2002; Kannangai *et al.*, 2007). Diferenças na seleção dos pacientes, incluindo características sociodemográficas e comportamentais e nos materiais e técnicas utilizados para a detecção do HBV DNA são alguns dos fatores que podem ter influenciado nas prevalências descritas. Cacciola e colaboradores (1999) publicaram o primeiro estudo de prevalência da infecção oculta pelo HBV em portadores de hepatite C crônica. Os pesquisadores realizaram dosagem única do HBV DNA no tecido hepático de 200 portadores de hepatite C crônica e de 50 pacientes com doença hepática de outra etiologia, todos com ausência do HBsAg e encontraram infecção oculta pelo HBV em 33% e 14%, respectivamente. No grupo dos portadores de hepatite C crônica, dos 66 pacientes que tiveram o HBV DNA detectado, 20 (30%) eram negativos para todos os marcadores sorológicos para o HBV (Cacciola *et al.*, 1999).

Shetty e colaboradores (2008), em estudo prospectivo, avaliaram a prevalência da infecção oculta pelo HBV em portadores de hepatite C crônica norte-americanos submetidos ao transplante hepático. A pesquisa do HBV DNA foi realizada no soro dos pacientes antes do transplante, na 8ª e 24ª semanas após o transplante, bem como no fígado extraído. O HBV DNA foi encontrado no soro de

28% dos 56 pacientes avaliados antes do transplante hepático e no fígado de 50% dos 44 pacientes submetidos ao transplante. Dois pacientes tiveram o HBV DNA detectado no soro na 24^a. semana após o transplante hepático mesmo sem detecção do HBV DNA no fígado extraído. Nenhuma correlação foi estabelecida com este desfecho clínico (Shetty *et al.*, 2008).

Em um estudo brasileiro realizado no estado de São Paulo, Alencar e colaboradores (2008) encontraram um caso (2%) de infecção oculta pelo HBV entre 50 portadores de cirrose hepática pelo HCV. A investigação do HBV DNA foi feita no soro no momento do transplante hepático. O paciente em questão também era portador de hepatocarcinoma. O HBV DNA não foi identificado em nenhuma amostra de tecido hepático destes pacientes. Os autores associaram este achado à baixa prevalência de infecção pelo HBV no estado de São Paulo e ao uso de fragmentos hepáticos em blocos de parafina, ao invés de amostras frescas, fator que pode ter contribuído para a menor sensibilidade do PCR (Alencar *et al.*, 2008).

A prevalência da infecção oculta pelo HBV em portadores de hepatite criptogênica, entidade também associada a esta afecção, tem variado entre 17 e 31% nos estudos publicados (Barros Júnior *et al.*, 2008a; Gutiérrez-García *et al.*, 2011). Barros Júnior e colaboradores (2008), por exemplo, em estudo de série de casos de caráter prospectivo, encontraram 17% de positividade para o HBV DNA em amostras de soro de 51 portadores de hepatite crônica de etiologia desconhecida na Amazônia brasileira (Barros Júnior *et al.*, 2008b).

A prevalência da reativação da infecção oculta pelo HBV em portadores de neoplasias hematológicas variou de 3 a 45% nos estudos publicados (Sagnelli *et al.*, 2014). Hui e colaboradores (2006) realizaram o primeiro estudo prospectivo nesta população e encontraram 3,3% de reativação da infecção pelo HBV em 244 portadores de infecção oculta com diagnóstico de linfoma em tratamento

quimioterápico. O risco foi maior naqueles indivíduos em tratamento com rituximabe associado ao uso de corticosteroides. A carga viral para o HBV DNA antes do tratamento imunossupressor variou entre 22 a 84 cópias/ml. Três dos oito pacientes que cursaram com reativação da infecção pelo HBV apresentaram hepatite fulminante. Porém, dos 236 pacientes que não apresentaram a reativação, seis também evoluíram para falência hepática (Hui *et al.*, 2006). A prevalência de infecção oculta pelo HBV em portadores de neoplasias malignas sólidas foi descrita somente em um estudo publicado até o momento. Saitta e colaboradores (2013), em estudo prospectivo italiano, avaliaram 44 pacientes com diferentes tipos de neoplasias sólidas em tratamento quimioterápico e encontraram 9% de positividade para o HBV DNA sérico. Nenhum paciente apresentou elevação das transaminases ou positividade para o HBsAg durante o seguimento neste estudo (Saitta *et al.*, 2013).

Poucos estudos avaliaram a prevalência da infecção oculta pelo HBV em portadores de doenças reumatológicas autoimunes. O estudo prospectivo de Kato e colaboradores (2011), realizado no Japão, encontrou 17% de positividade para o HBV DNA sérico em 35 portadores de doenças reumatológicas autoimunes com positividade para o anti-HBc IgG na ausência do HBsAg. O HBV DNA tornou-se positivo após quatro semanas do início da terapia imunossupressora (Kato *et al.*, 2011). Caporali e colaboradores (2010), na Itália, realizaram dosagens semestrais do HBV DNA sérico de 67 portadores de artropatia inflamatória em uso de inibidores do TNF com o mesmo perfil sorológico para o HBV do estudo anterior e não encontraram nenhum caso de infecção oculta pelo HBV após média de 42 meses de seguimento (Caporali *et al.*, 2010). Giannitti e colaboradores (2011) encontraram resultado similar ao anterior em outro estudo prospectivo também conduzido na Itália. (Giannitti *et al.*, 2011).

Nos portadores do HIV, a prevalência da infecção oculta pelo HBV ainda não está bem definida. Estudos publicados relataram prevalência variando de 0 a 89% (Filippini *et al.*, 2006; Raimondo *et al.*, 2007; Cohen Stuart *et al.*, 2009; Bloquel *et al.*, 2010; Gutiérrez-García *et al.*, 2011). Diferenças nos critérios de seleção incluindo sexo, idade, fatores de risco para aquisição do HBV e graus de imunodepressão, além de inclusão de pacientes em uso de terapia antirretroviral de alta potência (HAART) contendo tenofovir e/ou lamivudina são fatores que podem contribuir para o achado de valores tão discrepantes (Filippini *et al.*, 2006; Cohen Stuart *et al.*, 2009). Os fatores de risco associados à ocorrência de infecção oculta pelo HBV nesta população, assim como a influência da HAART também são desconhecidos (Sagnelli *et al.*, 2014).

Estudos que investigaram a presença de infecção oculta pelo HBV em portadores de DRC dialítica também apresentam divergências nos resultados, as quais não podem ser justificadas pela prevalência da infecção pelo HBV por área geográfica (Raimondo *et al.*, 2007). Estudos publicaram prevalências variando entre 0 e 58% (Raimondo *et al.*, 2007; Gutiérrez-García *et al.*, 2011). Nenhum estudo avaliou o HBV DNA em tecido hepático em função do risco de complicações da biópsia hepática nestes pacientes (Gutiérrez-García *et al.*, 2011). Em estudo realizado na Turquia, 15% dos 138 pacientes em hemodiálise com ausência do HBsAg apresentaram positividade para o HBV DNA no soro, sem associação com a presença do HCV (Kanbay *et al.*, 2006). Em uma coorte italiana conduzida por Fabrizi e colaboradores (2005), foram investigados 585 pacientes em hemodiálise. Destes, 36,9% apresentaram positividade para o anti-HBc IgG e ausência do HBsAg. A presença do HBV DNA no soro não foi identificada nestes pacientes (Fabrizi *et al.*, 2005). Jardim e colaboradores (2008) também não encontraram casos de infecção oculta pelo HBV em 34 pacientes em hemodiálise com sorologia

negativa para o HIV (Jardim *et al.*, 2008). A prevalência da infecção oculta pelo HBV parece ser baixa nos transplantados renais e seu impacto clínico ainda é desconhecido (Peres *et al.*, 2005).

A infecção oculta pelo HBV é uma das causas da persistência de transmissão do HBV através das transfusões de sangue, principalmente nos locais onde a prevalência da infecção viral é superior a oito por cento da população (Dow *et al.*, 2001; Allain, 2004; Raimondo *et al.*, 2007; Candotti e Allain, 2009; Capezzuto *et al.*, 2010; Hollinger e Sood, 2010). A prevalência da infecção oculta pelo HBV em doadores de sangue é difícil de ser estimada, pois a maior parte das bolsas de sangue com positividade para o HBV DNA na ausência do HBsAg são de indivíduos que estão na janela imunológica da infecção pelo HBV (Dow *et al.*, 2001; Candotti e Allain, 2009). Silva e colaboradores (2004), em estudo realizado no estado de São Paulo, avaliaram 150 doadores de sangue com positividade para o anti-HBc IgG e negativos para o HBsAg e encontraram 4% de positividade para o HBV DNA (Silva *et al.*, 2004). Pereira e colaboradores (2006), também no estado de São Paulo, encontraram 6% de prevalência em 100 doadores de sangue com o mesmo perfil sorológico do estudo anterior (Pereira *et al.*, 2006). O estudo de Moresco e colaboradores (2014), realizado no interior do estado do Amazonas, mostrou resultados semelhantes, com 2,7% de positividade para o HBV DNA em 290 doadores de sangue também negativos para o HBsAg e positivos para o anti-HBc. A maior prevalência da infecção pelo HBV na região norte do país não influenciou na frequência da infecção oculta pelo HBV quando comparado aos estudos da região sudeste brasileira (Moresco *et al.*, 2014).

Os dados na literatura sobre a prevalência da infecção oculta pelo HBV em portadores de hemoglobinopatias são raros. Os estudos publicados avaliaram apenas portadores de β -talassemia. Singh e colaboradores (2003), em estudo

realizado na Índia, encontraram 30% de infecção oculta pelo HBV em 70 crianças portadoras de β -talassemia, sendo mais frequente naquelas que receberam múltiplas transfusões de sangue. A frequência da infecção pelo HBV foi similar entre os respondedores ou não da vacina para hepatite B (Singh *et al.*, 2003). Outro estudo conduzido na Índia avaliou 171 portadores de β -talassemia com mediana de sete anos de idade. A presença do HBV DNA no soro foi encontrada em oito dos 37 pacientes (21,6%) com positividade para o anti-HBc e ausência do HBsAg; destes, cinco pacientes também apresentaram positividade para o anti-HBs (Sabat *et al.*, 2014).

2.2.3 Patogênese

Os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da infecção oculta pelo HBV ainda não foram totalmente esclarecidos. Diferentes fatores já foram associados à supressão da replicação viral e controle da infecção, entre eles, fatores do hospedeiro, virais e coinfeção com outros agentes, especialmente o HCV e o vírus delta (Raimondo *et al.*, 2013).

Evidências indicam que a infecção oculta pelo HBV está relacionada à forte supressão da replicação viral e da expressão gênica do HBV exercida principalmente por citocinas como o TNF α e o interferon γ (Bréchet *et al.*, 2001; Raimondo *et al.*, 2007). Condições que induzem imunossupressão, e por consequência, inibição dessas citocinas, como quimioterapia para câncer, infecção pelo HIV ou transplante de medula óssea, podem levar à reativação da infecção oculta pelo HBV e o reaparecimento do HBsAg (Torbenson e Thomas, 2002; Raimondo *et al.*, 2007).

Estudos *in vitro* demonstraram a presença de resposta celular exercida por células T de memória HBV específicas, anos após quadro de hepatite B aguda,

indicando persistência de partículas virais ocultas capazes de manter uma eficiente resposta antiviral pelas células T (De La Fuente *et al.*, 2011; Kwak e Kim, 2014). Estes achados enfatizam, indiretamente, o papel do sistema imune no desenvolvimento e manutenção da infecção oculta pelo HBV (Kwak e Kim, 2014).

Entre os fatores virais, a persistência do cccDNA no núcleo do hepatócito parece ser a base molecular para reativação viral (Raimondo *et al.*, 2007). A estabilidade do cccDNA associada à meia vida longa do hepatócito implica que, uma vez ocorrida a infecção pelo HBV, é provável que ela continue por toda a vida (Zoulim, 2005; De La Fuente *et al.*, 2011). Mutações no HBV, especialmente as deleções na região préS1 e préS2, podem reduzir a expressão das proteínas de superfície do HBV e o reconhecimento pelo sistema imune. Mutações no gene P podem ocasionar defeitos na atividade de replicação do HBV (Bréchet *et al.*, 2001; Raimondo *et al.*, 2008). Várias outras mutações já foram associadas à redução da expressão do HBsAg e do reconhecimento do HBV pelo sistema imune do hospedeiro. Porém, é preciso ter cautela nas interpretações já que a maioria dos estudos publicados não apresentaram grupos controles e muitas dessas mutações são vistas não só em portadores de infecção oculta, mas também em portadores de infecção crônica pelo HBV (Kwak e Kim, 2014).

Estudos *in vitro* demonstraram que o HCV pode inibir a expressão gênica do HBV através de interação com o antígeno HBxAg e pode suprimir a replicação do HBV através de ligação com a DNA polimerase, impedindo que a enzima seja encapsulada pelas proteínas do core junto com o RNA pré-genômico (Samal, Kandpal e Vivekanandan, 2012). Evidências também indicam que as proteínas p24 e p27 do vírus delta podem inibir a replicação do HBV através da redução do transporte do RNA pré-genômico do núcleo para o citoplasma do hepatócito (Hughes, Wedemeyer e Harrison, 2011).

2.2.4 Diagnóstico

O padrão ouro para diagnóstico da infecção oculta pelo HBV é a análise do DNA extraído de tecido hepático através do exame PCR, principalmente o *nested* PCR e o PCR em tempo real, por serem técnicas com maior sensibilidade e especificidade (Raimondo *et al.*, 2008). Falsos resultados negativos podem ser evitados através do uso de *primers* que se estendam por pelo menos três regiões genômicas, como a S, X e C. Para validação, o exame necessita detectar pelo menos duas regiões do genoma (Said, 2011). As principais limitações da biópsia hepática são: custo, dificuldade técnica e indisponibilidade em muitos centros médicos; representa procedimento de alto risco em alguns grupos e, até o momento, não há padronização dos métodos para detecção do HBV DNA hepático.

A segunda opção para diagnóstico da infecção oculta pelo HBV é a identificação do DNA viral em amostras de soro ou plasma (Raimondo *et al.*, 2008). Para melhorar a sensibilidade do teste é necessária a coleta de pelo menos 1 ml de soro ou plasma e, se possível, dosagens seriadas do HBV DNA, considerando que a carga viral é flutuante nos portadores de infecção oculta (Raimondo *et al.*, 2008).

Nos locais em que não for possível realizar a dosagem do HBV DNA, o anticorpo anti-HBc IgG pode ser usado como marcador para identificação de possíveis portadores da infecção oculta pelo HBV, especialmente nos casos de doação de sangue ou órgãos ou quando há necessidade de se instituir terapia imunossupressora (Candotti e Allain, 2009; Raimondo *et al.*, 2013).

2.2.5 Implicações clínicas e epidemiológicas da infecção oculta pelo HBV

2.2.5.1 Transmissão do HBV

Em doadores de sangue:

Nos últimos vinte anos, o risco de transmissão do HBV em transfusões de sangue diminuiu drasticamente em função de testes diagnósticos mais sensíveis e específicos, principalmente com o uso do teste de amplificação do ácido nucléico (NAT) (Gutiérrez-García *et al.*, 2011; Raimondo *et al.*, 2013). Porém, estudos demonstraram persistência de casos residuais de transmissão do HBV em portadores de infecção oculta (Allain, 2004; Candotti e Allain, 2009; Capezzuto *et al.*, 2010; Allain *et al.*, 2013; Moresco *et al.*, 2014). Os principais fatores associados à transmissão foram: carga viral da amostra, quantidade de plasma transfundido, estado imunológico do receptor e perfil sorológico para o HBV do doador e do receptor, sendo o risco de transmissão maior nos doadores com positividade para o anti-HBc e nos receptores com ausência do anti-HBs (Candotti e Allain, 2009; Raimondo *et al.*, 2013).

Em transplante de órgãos:

Descreveu-se transmissão do HBV entre 17 e 94% dos transplantes hepáticos de doadores negativos para o HBsAg e positivos para o anti-HBc (citado por (Raimondo *et al.*, 2007; Hollinger e Sood, 2010)), sendo rara em casos de transplante renal, cardíaco ou de medula óssea (Hollinger e Sood, 2010; Raimondo *et al.*, 2013). Este fato reforça a importância do uso de profilaxia por tempo indefinido com imunoglobulina e/ou lamivudina nestes casos (Cholongitas, Papatheodoridis e Burroughs, 2010; Liver, 2012; Raimondo *et al.*, 2013; Squadrito, Spinella e

Raimondo, 2014). Não está bem estabelecido se a imunização para o HBV, mesmo com níveis elevados de anti-HBs, pode efetivamente impedir a infecção (Hollinger e Sood, 2010). A transmissão do HBV por portadores de infecção oculta soronegativa é incerta e difícil de ser reconhecida (Raimondo *et al.*, 2013).

Em pacientes submetidos à hemodiálise:

Pacientes em hemodiálise são mais susceptíveis a adquirir infecções transmitidas por via parenteral em função do comprometimento da imunidade celular causada pela DRC, da maior frequência de procedimentos invasivos, do compartilhamento da máquina de diálise e da maior necessidade de hemotransusão quando comparados com a população em geral (Motta *et al.*, 2010; Kwak e Kim, 2014). Nas unidades de diálise, a infecção oculta pelo HBV pode ser um dos fatores responsáveis pela persistência da transmissão do HBV (Minuk *et al.*, 2004; Kanbay *et al.*, 2006). Estes dados necessitam de confirmação através de estudos prospectivos, pouco realizados nesta população. A presença da infecção crônica pelo HCV não parece influenciar na detecção do HBV DNA sérico nos portadores de DRC dialítica (Peres *et al.*, 2005; Jardim *et al.*, 2008; Motta *et al.*, 2010). Estudos recomendam a pesquisa do HBV DNA em todos os pacientes em diálise, com prioridade para os que serão submetidos ao transplante renal e à terapia imunossupressora posterior (Minuk *et al.*, 2004).

2.2.5.2 Reativação da infecção pelo HBV

A reativação da infecção pelo HBV em pacientes em situação de imunodepressão é fenômeno bem conhecido e o interesse nesta área tem aumentado em razão do surgimento de novos imunossupressores que podem ser utilizados em diferentes contextos clínicos (Raimondo *et al.*, 2013; Yeo e Chan,

2013). O diagnóstico da reativação do HBV não é muito frequente já que a maioria dos casos não apresenta repercussões clínicas e a dosagem do HBV DNA não é rotina em muitos serviços médicos (Raimondo et al., 2013; Yeo e Chan, 2013). A reativação em portadores de infecção oculta pelo HBV, embora ocorra em frequência inferior àquela dos pacientes com positividade para o HBsAg, também está associada à disfunção hepática, com desfechos variados, inclusive com casos de hepatite fulminante (Yeo e Chan, 2013).

Neoplasias hematológicas, transplante de medula óssea e tratamento com anticorpos monoclonais como o anti-CD20 (rituximabe) e anti-CD52 (alemtuzumabe) parecem representar as condições clínicas com maior risco de reativação da infecção oculta pelo HBV (Dong et al., 2013; Yeo e Chan, 2013; Sagnelli et al., 2014; Squadrito, Spinella e Raimondo, 2014). Há também relatos de casos e estudos prospectivos demonstrando reativação do HBV em portadores de infecção oculta quando submetidos ao tratamento para doenças autoimunes com altas doses de corticosteroides ou com inibidores do TNF, como o infliximabe, etarnecept ou adalimumabe (Madonia *et al.*, 2007; Montiel *et al.*, 2008; Kato *et al.*, 2011; Sagnelli *et al.*, 2014).

O impacto da infecção oculta pelo HBV em portadores do HIV é desconhecido (Sagnelli *et al.*, 2014). Fillipine e colaboradores (2006) acompanharam 86 pacientes portadores do HIV, sem uso prévio de terapia antirretroviral e negativos para o HBsAg em um intervalo mínimo de 6 meses. A presença do HBV DNA no soro foi detectada em 19,8% dos casos. Vinte e oito pacientes (32,5%) apresentaram elevação da ALT durante o acompanhamento, sendo mais frequente no grupo em que se detectou o HBV DNA (64,7% versus 24,6%, $p < 0,05$) (Filippini *et al.*, 2006). O estudo de Cohen Stuart e colaboradores (2009) não encontrou episódios de elevação aguda da ALT após início da HAART nos nove pacientes

identificados com infecção oculta pelo HBV entre os 191 portadores do HIV investigados. Todos os nove pacientes apresentaram carga viral do HBV indetectável durante a HAART nos três meses de seguimento do estudo (Cohen Stuart *et al.*, 2009). Bloquel e colaboradores (2010) descreveram dois casos de reativação da replicação do HBV após suspensão da HAART contendo tenofovir e lamivudina em indivíduos com positividade para o anti-HBc e ausência do HBsAg. Um dos pacientes apresentava positividade para o anti-HBs (Bloquel *et al.*, 2010).

O risco da reativação do HBV em portadores de neoplasias malignas sólidas em tratamento quimioterápico é pouco conhecido. A necessidade de profilaxia com antivirais antes do início da quimioterapia nestes pacientes também não é definida (Ikeda, 2013; Saitta *et al.*, 2013).

De acordo com a Associação Europeia de Estudo do Fígado (EASL), pacientes em situação de imunodepressão e com positividade para o anti-HBc, na ausência do HBsAg, devem ser avaliados com medidas seriadas do HBV DNA e de ALT, antes e durante o tratamento imunossupressor, e por vários meses após a interrupção. Análogos de nucleotídeos são indicados em pacientes que se tornam positivos para o HBV DNA, mesmo antes da elevação da ALT. A EASL sugere considerar a possibilidade do uso preventivo da lamivudina nos casos que apresentam alto risco de reativação da infecção oculta pelo HBV e também nos casos em que o monitoramento com o HBV DNA não esteja disponível (Liver, 2012).

2.2.5.3 Progressão da doença hepática e pior resposta ao tratamento em portadores de hepatite C crônica

A coinfeção entre o HBV e o HCV é frequente em áreas com alta endemicidade para as duas infecções e em indivíduos com risco aumentado para infecções transmitidas pela via parenteral (Hollinger e Sood, 2010).

Cacciola e colaboradores (1999) observaram que a presença de cirrose em portadores de hepatite C crônica era mais frequente naqueles pacientes que apresentaram infecção oculta pelo HBV (Cacciola *et al.*, 1999). Em estudo de coorte, Squadrito e colaboradores (2013) associaram a infecção oculta pelo HBV ao desenvolvimento de hepatocarcinoma, ao aumento do risco de morte e de outras complicações da doença crônica em portadores do HCV (Squadrito *et al.*, 2013). Outros estudos mostraram resultados contraditórios. Silva e colaboradores (2004) avaliaram 106 pacientes com hepatite C crônica e encontraram 14% de portadores de infecção oculta pelo HBV. Os pesquisadores não encontraram associação entre a infecção oculta pelo HBV e graus de necroinflamação, fibrose hepática ou maior risco no desenvolvimento de cirrose (Silva *et al.*, 2004). Resultados semelhantes ao estudo de Silva e colaboradores (2004) foram encontrados por Sagnelli e colaboradores (2008) em um estudo multicêntrico conduzido na Itália (Sagnelli *et al.*, 2008).

Na década de 90, alguns estudos demonstraram que a infecção oculta pelo HBV pode diminuir a resposta ao tratamento com interferon em portadores do HCV (Cacciola *et al.*, 1999; Torbenson e Thomas, 2002; Mrani *et al.*, 2007). O mesmo não foi observado em outros estudos (Fabris *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2004). Estudos longitudinais avaliando a influência da infecção oculta pelo HBV no tratamento atual para portadores do HCV, incluindo o uso do interferon peguilado e ribavirina associados ou não aos inibidores da protease e mesmo nos novos tratamentos sem uso de interferon são necessários (Raimondo, Pollicino e Squadrito, 2005).

Outros estudos também demonstraram a associação entre infecção oculta pelo HBV e episódios de elevação aguda da ALT em coinfectedados pelo HCV. Kannangai e colaboradores (2007) avaliaram, prospectivamente, 15 portadores de

hepatite C crônica com alteração aguda da ALT, sendo sete positivos para o anti-HBc IgM e oito negativos para este marcador. Todos eram negativos para o HBsAg. Foram realizadas dosagens seriadas do HBV DNA e HCV RNA plasmáticos e das transaminases. A elevação das transaminases esteve associada à presença do HBV DNA em todos os pacientes que apresentaram positividade para o anti-HBc IgM *versus* 37,5% do grupo controle. Não houve associação entre os episódios de exacerbação aguda da hepatite e os níveis encontrados do HCV RNA (Kannangai *et al.*, 2007).

No estudo prospectivo de Shetty e colaboradores (2008) foi observada maior incidência de hepatocarcinoma no fígado extraído de portadores de cirrose pelo HCV e infecção oculta pelo HBV (59%), quando comparada com a do grupo que não apresentava a coinfeção pelo HBV (36%), com *Odds Ratio* de 3,1 (IC 95% 2,1 – 5,4) (Shetty *et al.*, 2008).

Enfim, os estudos disponíveis envolvendo portadores de hepatite C crônica e infecção oculta pelo HBV apresentam, em sua maior parte, tamanho amostral pequeno e desenho transversal. Essas características não permitem alcançar conclusões sobre o real envolvimento da infecção oculta pelo HBV, seja na progressão da doença hepática causada pelo HCV, na resposta ao tratamento destes pacientes, ou no desenvolvimento de hepatocarcinoma (Fernandez-Rodriguez *et al.*, 2011).

2.2.5.4 Associação com a ocorrência de hepatocarcinoma

Shi e colaboradores (2012), em uma metanálise, descreveram que a infecção oculta pelo HBV parece contribuir para o desenvolvimento de hepatocarcinoma (Shi *et al.*, 2012).

A infecção pelo HBV é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de hepatocarcinoma. Os mecanismos ainda não são totalmente esclarecidos. As alterações necroinflamatórias persistentes associada à fibrose do tecido hepático, além da integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro induzindo a produção de proteínas com atividade pró-oncogênica são fatores que contribuem de forma indireta e direta, respectivamente, no desenvolvimento do hepatocarcinoma em portadores do HBV (Shi *et al.*, 2012; Pollicino e Saitta, 2014).

A infecção oculta pelo HBV é caracterizada pela persistência do cccDNA viral no núcleo do hepatócito e este fato também pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de hepatocarcinoma de forma similar ao que ocorre em portadores da infecção crônica pelo HBV (Kwak e Kim, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Determinar a frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV em portadores de hepatite C crônica e em pacientes em situação de imunodepressão acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS, em Belo Horizonte.

3.2 Objetivos secundários

Descrever as características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais das populações estudadas (portadores de hepatite C crônica, neoplasias malignas sólidas em atividade e/ou em uso de imunossupressores, doenças reumatológicas autoimunes em atividade e/ou em uso de imunossupressores, DRC em hemodiálise, infecção pelo HIV e hemoglobinopatias SS ou SC em uso de hidroxiuréia).

Avaliar a associação entre variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais e a detecção do HBV DNA no soro das populações estudadas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho

Trata-se de estudo transversal observacional com coleta de dados realizada no período de março de 2013 a setembro de 2014. Foram selecionados indivíduos portadores de hepatite C crônica, neoplasias malignas sólidas, doenças reumatológicas autoimunes, DRC em hemodiálise, infecção pelo HIV e hemoglobinopatias SS ou SC em uso de hidroxiuréia, cadastrados em serviços de referência vinculados ao SUS, em Belo Horizonte e com resultado de marcadores sorológicos para hepatite B disponíveis incluindo, necessariamente, o HBsAg e o anti-HBc total e/ou IgG. Pacientes com positividade para o anti-HBc total e/ou IgG e negativos para o HBsAg foram submetidos à dosagem sérica do HBV DNA e à coleta de dados clínicos, sociodemográficos, epidemiológicos e laboratoriais através de exame clínico e revisão de prontuários médicos pelos próprios pesquisadores e pelos acadêmicos de medicina vinculados ao programa de iniciação científica. Avaliou-se a frequência de positividade do HBV DNA nas populações estudadas. Em sequência, realizou-se análise da associação entre variáveis selecionadas e a presença do HBV DNA.

4.2 Pacientes

4.2.1 Critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

- Estar cadastrado e sob assistência médica nos serviços de referência vinculados ao SUS listados abaixo, em Belo Horizonte, e apresentar o diagnóstico clínico e laboratorial das respectivas doenças a seguir:
 - Ambulatório de Oncologia (Hospital Borges da Costa) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG): neoplasias malignas sólidas em atividade e/ou em terapia imunossupressora* **(Onco)**;
 - Ambulatório de Reumatologia (Ambulatório Bias Fortes) do HC-UFMG: doenças reumatológicas autoimunes em atividade e/ou em terapia imunossupressora* **(Reumato)**;
 - Unidades de diálise vinculadas à Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH) - Santa Casa de Misericórdia, Centro Nefrológico de Minas Gerais, Hospital São Francisco, Núcleo de Nefrologia, Instituto Mineiro de Nefrologia, Instituto de Terapia Renal e Hospital Felício Rocho: DRC em hemodiálise **(Renal crônico)**;
 - Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz – SMSA-BH/UFMG: infecção pelo HIV **(HIV)** ou hepatite C crônica **(Hepatite C)**;
 - Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas: hemoglobinopatias SS ou SC em uso de hidroxiuréia** **(Hb SS/SC)**.
- Ter idade igual ou superior a 18 anos.
- Apresentar sorologia reagente para o anti-HBc total e/ou IgG e negativa para o HBsAg.

* Considerou-se o uso por um período mínimo de 30 dias no momento do estudo ou até 12 meses antes da coleta do HBV DNA, os seguintes agentes imunossupressores: prednisona na dose > 10mg/dia, ciclosporina, tacrolimo, anticorpos monoclonais (rituximabe, infliximabe, adalimumabe, etc) e agentes citotóxicos (azatioprina, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, vincristina, citarabina, etc).

** Considerou-se o uso por um período mínimo de 30 dias de hidroxiuréia.

- Ausência de uso atual ou prévio de antiviral com atividade anti-hepatite B (tenofovir, lamivudina, adefovir ou entecavir).
- Ausência de uso de interferon (peguilado ou convencional) nos últimos 12 meses.
- Não apresentar condições que impeçam ou que dificultem o deslocamento até o laboratório de biologia molecular para pesquisa do HBV DNA (deficiências físicas, necessidade de transporte e/ou acompanhante, internação hospitalar ou procedência de outro município).

Critérios de exclusão:

- Não assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2.2 Seleção dos pacientes e locais do estudo

Os pacientes foram inicialmente selecionados e distribuídos em grupos conforme a doença de base e a disponibilidade dos marcadores sorológicos para hepatite B incluindo, necessariamente, o HBsAg e o anti-HBc total e/ou IgG.

- Grupos Onco, Reumato, HIV e Hepatite C: pacientes selecionados de forma não probabilística, consecutivamente, de acordo com o comparecimento para consulta médica no serviço de referência em que estava cadastrado, no período de março de 2013 a setembro de 2014.
- Grupo Renal crônico: pacientes e locais do estudo foram selecionados por conveniência, de acordo com os dados sequencialmente disponibilizados aos pesquisadores pela Comissão Municipal de Nefrologia e Transplantes de Belo Horizonte em setembro de 2013.

- Grupo Hb SS/SC: selecionados todos os pacientes em uso de hidroxiuréia a partir da lista disponibilizada pela Secretaria Estadual de Saúde/Coordenação do Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas em setembro de 2013.

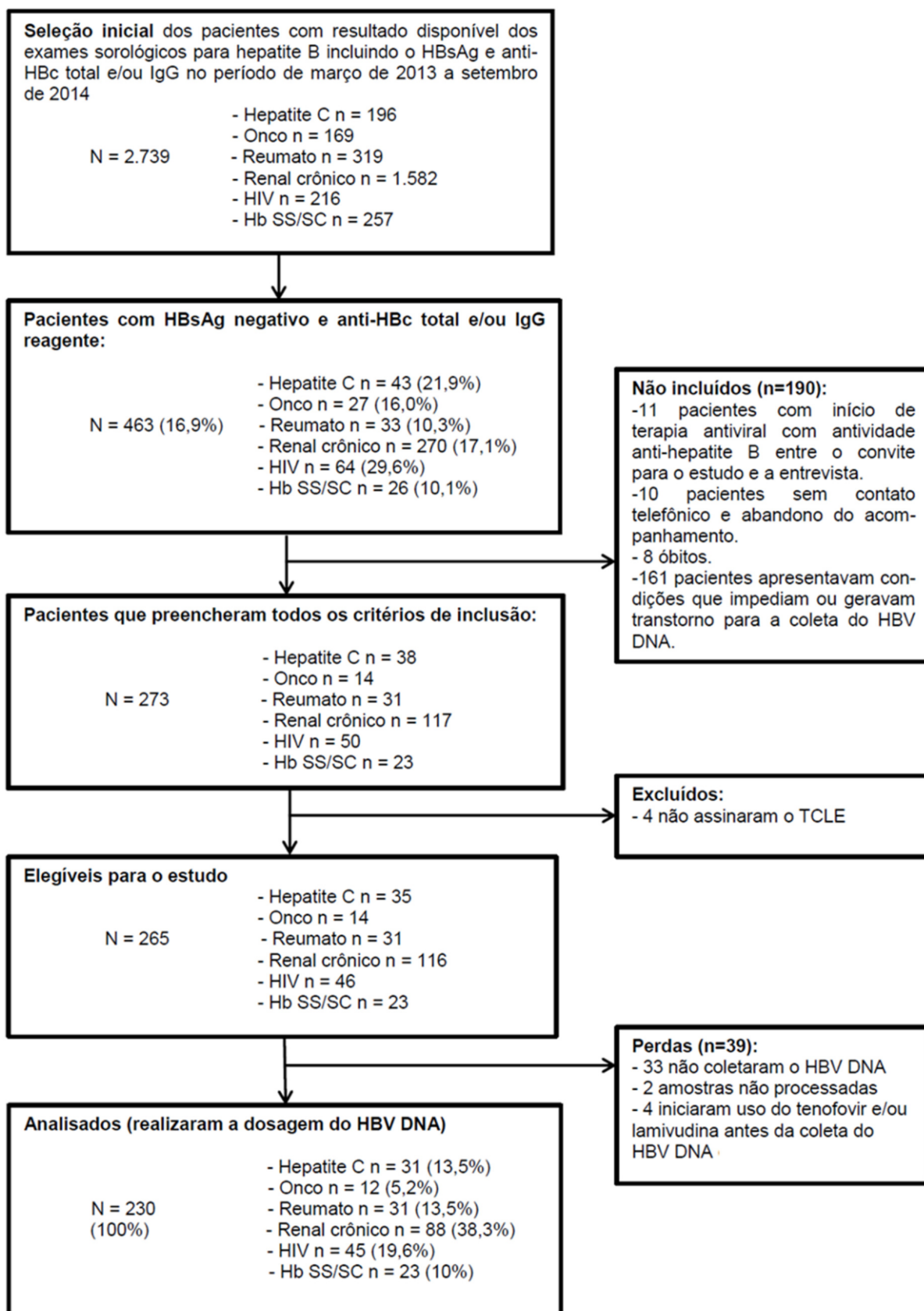
Assim, no período de março de 2013 a setembro de 2014, foram selecionados 2.739 pacientes, cadastrados e sob assistência médica nos serviços de referência citados anteriormente, e com resultados dos exames sorológicos para hepatite B disponíveis, incluindo o HBsAg e o anti-HBc total e/ou IgG, sendo 196 pacientes do grupo Hepatite C, 169 do grupo Onco, 319 do grupo Reumato, 1.582 do grupo Renal crônico, 216 do grupo HIV e 257 do grupo Hb SS/SC. Do total de pacientes selecionados, 463 (16,9%) apresentaram resultado negativo para o HBsAg e reagente para o anti-HBc total e/ou IgG, sendo 43/196 (21,9%) do grupo Hepatite C, 27/169 (16,0%) do grupo Onco, 33/319 (10,3%) do grupo Reumato, 270/1582 (17,1%) do grupo Renal crônico, 64/216 (29,6%) do grupo HIV e 26/257 (10,1%) do grupo Hb SS/SC.

Cento e noventa pacientes não foram incluídos no estudo. Destes, onze iniciaram terapia antiviral com atividade anti-hepatite B após o convite para participação no estudo, mas antes da assinatura do TCLE. Dez pacientes haviam abandonado o acompanhamento nos serviços de saúde em que estavam cadastrados e não possuíam contato telefônico. Oito pacientes faleceram antes do convite para participação no estudo e 161 apresentavam condições que impediam ou geravam transtorno para a coleta do HBV DNA tendo em vista a necessidade do deslocamento do paciente até unidade ambulatorial de coleta laboratorial credenciada junto à rede SUS-BH. Destes 161 pacientes, 148 (91,9%) eram do grupo Renal crônico.

Portanto, 263 pacientes preencheram os critérios de inclusão citados acima. Foram excluídos quatro pacientes que não quiseram participar do estudo e por isso não assinaram o TCLE.

Foram elegíveis para o estudo um total de 265 pacientes. Todos assinaram o TCLE (APÊNDICE A) e se submeteram à anamnese, exame físico e a um questionário (APÊNDICE B) contendo variáveis sociodemográficas, comportamentais, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, realizados pela equipe do estudo. As informações obtidas durante a anamnese foram complementadas com consulta ao prontuário médico. Após entrevista e exame físico, todos os pacientes foram encaminhados para coleta do HBV DNA no soro, conforme fluxo estabelecido pela SMSA-BH. Entretanto, ocorreram 39 perdas (14,7%): duas amostras de soro não foram processadas pelo laboratório, quatro pacientes iniciaram o uso de tenofovir e/ou lamivudina antes da coleta do HBV DNA, mas após assinatura do TCLE e 33 pacientes desistiram de realizar o exame após a assinatura do TCLE.

Portanto, o estudo final foi constituído por 230 pacientes que, além da entrevista clínico-epidemiológica e revisão de seus prontuários médicos, realizaram o exame de quantificação do HBV DNA no soro. Os pacientes estudados estavam distribuídos na seguinte proporção: 31 (13,5%) no grupo Hepatite C, 12 (5,2%) no grupo Onco, 31 (13,5%) no grupo Reumato, 88 (38,3%) no grupo Renal crônico, 45 (19,6%) no grupo HIV e 23 (10%) no grupo Hb SS/SC. A FIGURA 4 mostra o fluxograma de seleção dos pacientes do estudo.



Hepatite C: portadores de hepatite C crônica. Onco: portadores de neoplasias malignas sólidas. Reumato: portadores de doenças reumatológicas autoimunes. Renal crônico: portadores de doença renal crônica em hemodiálise. HIV: portadores de infecção pelo HIV. Hb SS/SC: portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia. TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Figura 4. Seleção dos pacientes

4.3 Cálculo da amostra

O cálculo do tamanho da amostra se baseou na frequência de infecção oculta pelo HBV descrita na literatura nacional de 0 a 15% entre pacientes em hemodiálise (Jardim *et al.*, 2008; Motta *et al.*, 2010), 5 a 16% entre portadores do HIV (Santos *et al.*, 2003; Jardim *et al.*, 2008); 0 a 14% entre portadores do HCV (Silva *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2004) e na literatura internacional de 21% entre portadores de linfoma (Cheung *et al.*, 2011). Realizou-se o cálculo por estimativa de proporção populacional com precisão absoluta específica, utilizando-se o programa *Sample Size* (OMS). Para um nível de confiança de 0,95, proporção absoluta de 0,15 e precisão de 0,05, obteve-se o n de 196 em cada um dos grupos. Este n se refere ao grupo inicial para triagem sorológica.

4.4 Métodos

A dosagem do HBV DNA foi realizada no soro através do exame de PCR em tempo real pelo *kit* comercial do Laboratório Abbott. Este teste tem sensibilidade de 10 UI/ml (0,5ml), especificidade de 100% e limite de detecção de até um bilhão UI/ml (9 log UI/ml). Os resultados são dados em UI/ml e log UI/ml e 1UI equivale a 3,41 cópias do HBV. Os equipamentos utilizados foram o m2000sp e o m24sp, também do Laboratório Abbott.

Seguindo o fluxo determinado na rotina assistencial pela SMSA-BH, a dosagem do HBV DNA foi realizada nos seguintes laboratórios de biologia molecular conveniados com a rede SUS-BH:

- Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) – HC-UFMG: 01 de março de 2013 a 25 de janeiro de 2014

- Fundação Ezequiel Dias (FUNED): 26 de janeiro de 2014 a 31 de março de 2014.

- Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC-UFMG: 01 de abril de 2014 a 01 de setembro de 2014.

4.5 Variáveis estudadas

Variável resposta:

- Detecção do HBV DNA no soro (detectável/não detectável e valor quantitativo em UI/ml)

Variáveis sociodemográficas:

- idade (anos);
- sexo (masculino/feminino);
- cor (branco/pardo/preto);
- escolaridade (anos);
- residência (Belo Horizonte ou região metropolitana [Grande BH]), interior de Minas Gerais, outro estado, outro país);
- naturalidade (Belo Horizonte ou região metropolitana [Grande BH]), interior de Minas Gerais, outro estado, outro país).

Variáveis comportamentais/epidemiológicas:

- orientação sexual (heterossexual, homossexual ou bissexual);

- número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses;
- presença de portadores de hepatite B no núcleo familiar (sim/não);
- história prévia de hemotransfusão (sim/não);
- uso prévio ou atual de drogas ilícitas injetáveis (sim/não);
- compartilhamento prévio ou atual de seringas (sim/não);
- realização prévia de tatuagem ou *piercing* (sim/não);
- realização prévia de acupuntura (sim/não);
- realização prévia ou atual de hemodiálise (sim/não).

Variáveis clínicas:

- história prévia de ingestão abusiva de álcool (sim/não);
- diagnóstico de diabetes mellitus (sim/não);
- história prévia de esquistossomose mansônica (sim/não);
- diagnóstico de cirrose hepática (sim/não);
- portador de hepatite C crônica (sim/não);
- portador do HIV (sim/não);
- diagnóstico de neoplasia maligna sólida (sim/não);
- diagnóstico de doença reumatológica autoimune (sim/não);
- portador de hemoglobinopatia SS ou SC (sim/não).

A variável história prévia de ingestão abusiva de álcool foi considerada presente em todos os pacientes que se autodeclararam como usuários abusivos de bebida alcóolica, naqueles em que a informação estava registrada no prontuário médico ou nos pacientes que relataram consumo prévio de mais de 30g de álcool

por dia ou mais de 140g de álcool pelo menos uma vez por semana. Considerou-se que uma garrafa de cerveja equivale a 30 g de etanol, um cálice de vinho a 7,5 g e uma dose de bebida destilada (conhaque, uísque, vodca, cachaça e rum) a 15 g, aproximadamente.

Os diagnósticos de diabetes mellitus e cirrose hepática foram considerados em todos os pacientes que apresentaram a comorbidade registrada em prontuário médico.

Foram considerados como portadores de hepatite C crônica ou HIV todos os pacientes que apresentaram positividade para o anti-HCV associado à dosagem quantitativa do HCV RNA e sorologia reagente para o anti-HIV1/2 (com testes confirmatórios), respectivamente, registrados em prontuário médico.

Os diagnósticos de neoplasia maligna sólida e doença reumatológica autoimune foram considerados em todos os pacientes que apresentaram a comorbidade registrada em prontuário médico associada a um exame complementar confirmatório. O mesmo critério foi utilizado para a definição de portador de hemoglobinopatia SS ou SC.

Variáveis laboratoriais:

- anti-HBs sérico (positivo/negativo);
- alteração da ALT sérica (sim/não);
- contagem de linfócitos T CD4+ em sangue periférico (no grupo **HIV**);
- genótipo do HCV (no grupo **Hepatite C**).

O anti-HBs sérico foi considerado positivo nos pacientes que apresentaram valores superiores a 10 mUI/ml e negativos naqueles com valores menores ou iguais a 10 mUI/ml.

A ALT sérica foi considerada alterada nos pacientes que apresentaram qualquer valor de ALT acima do limite superior da normalidade nas cinco últimas medidas coletadas em ordem decrescente de data, conforme disponibilidade em prontuário médico, avaliadas no período máximo de dois anos antes do ingresso do sujeito de pesquisa no estudo.

4.6 Análise estatística

As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados computadorizado, utilizando-se o *software* Epi Data versão 3.1. Para a análise estatística foi utilizado o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 12.0 e o *software* R versão 3.1.2.

Para avaliar a frequência da hepatite B oculta dividiu-se o número de pacientes com HBV-DNA detectável no soro pelo número de pacientes estudados. Para avaliar a distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram descritas na forma de média e desvio-padrão ou de mediana e intervalo interquartil. As diferenças entre as médias foram avaliadas pelo teste t de Student (dois grupos) ou análise das variâncias (ANOVA – mais de dois grupos). Nos casos de distribuição não Gaussiana dos valores, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney (dois grupos) ou Kruskal-Wallis (mais de dois grupos). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado ou pelo Teste Exato de Fisher. O poder de predição de uma variável por outras variáveis contínuas foi avaliado pela regressão linear simples ou múltipla. A capacidade de predição de uma variável por outras variáveis binomiais foi avaliada

pela regressão logística simples ou múltipla. A magnitude da associação entre as variáveis de exposição selecionadas foi estimada pelo *Odds Ratio (OR)*. Variáveis com $p < 0,300$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada.

4.7 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições coparticipantes (Fundação Hemominas e Secretaria Municipal de Belo Horizonte) (ANEXOS A, B e C). O certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) foi: 05426313.3.3002.5140.

Todas as informações obtidas de prontuários médicos e de exames laboratoriais foram mantidas em cadastro próprio, de acesso restrito aos pesquisadores, resguardados sob os princípios da confidencialidade e privacidade. Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para os fins da pesquisa.

5 RESULTADOS

5.1 Frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV

Na análise por grupo, a infecção oculta soropositiva pelo HBV foi encontrada em 9,7% (3/31) dos portadores de hepatite C crônica, 8,3% (1/12) dos portadores de neoplasias malignas sólidas, 1,1% (1/88) dos portadores de DRC em hemodiálise, 8,9% (4/45) dos portadores do HIV e 26,1% (6/23) dos portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia. Nenhum caso de infecção oculta soropositiva pelo HBV foi identificado nos portadores de doenças reumatológicas autoimunes estudados.

Entre os pacientes que cursaram com detecção do HBV DNA no soro, a mediana da carga viral, foi de 12 UI/ml (IIQ: 0 – 47 UI/ml) nos portadores de hepatite C crônica, 15,5 UI/ml (IIQ: 6,5 – 33,5 UI/ml) nos portadores do HIV e 7,5 UI/ml (IIQ: 0 – 52 UI/ml) nos portadores de hemoglobinopatias SS/SC. No grupo dos portadores de neoplasias malignas sólidas e nos portadores de DRC em hemodiálise, somente um paciente em cada grupo apresentou detecção do HBV DNA, com resultado igual a 17 UI/ml e 10 UI/ml, respectivamente. Cinco pacientes apresentaram detecção do HBV DNA, porém, em níveis inferiores ao limite de quantificação do teste sendo um paciente do grupo Hepatite C, um do grupo HIV e três do grupo Hb SS/SC.

Houve diferença estatisticamente significativa na frequência de detecção do HBV DNA plasmático entre os grupos ($p < 0,001$) (TAB.2). O valor da carga viral do HBV não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p = 0,962$) (TAB.2).

Tabela 2. Frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV e resultado quantitativo do HBV DNA nos 230 pacientes estudados. Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	Hepatite C n = 31	Oncologia n=12	Reumatologia n=31	Renal crônico n=88	HIV n=45	Hb SS/SC n=23	p
Detecção do HBV DNA – n(%)	3(9,7)	1(8,3)	0	1(1,3)	4(8,9)	6(26,1)	<0,001*
Resultado quantitativo HBV DNA – mediana (IIQ) UI/ml	12(0-47)	17	0	10	15,5(6,5-33,5)	7,5(0-52)	0,962**

*Teste exato de Fisher

**Teste de Kruskal-Wallis

IIQ: Intervalo Interquartil

Hepatite C: portadores de hepatite C crônica

Oncologia: portadores de neoplasias malignas sólidas

Reumatologia: portadores de doenças reumatológicas autoimunes

Renal crônico: portadores de doença renal crônica em hemodiálise

HIV: portadores do HIV

Hb SS/SC: portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia

5.2 Características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e laboratoriais

5.2.1 Portadores de hepatite C crônica

Entre os 31 portadores de hepatite C crônica estudados, a média de idade foi de $58,6 \pm 14$ anos, com mediana de quatro anos de escolaridade. O sexo masculino foi predominante, com 20 homens (64,5%) e 11 mulheres (35,5%). A maior parte dos pacientes declararam-se pardos (77,4%). Predominaram os pacientes que residiam em Belo Horizonte ou região metropolitana (80,6%) e os naturais de cidades do interior de Minas Gerais (45,2%) (TAB. 3).

Em relação às características comportamentais e epidemiológicas, 28 pacientes (90,3%) declararam-se heterossexuais, com mediana de um parceiro sexual nos últimos 12 meses. Quatro pacientes (12,9%) relataram presença de portadores de hepatite B no núcleo familiar e seis pacientes (19,4%) haviam realizado hemotransfusão. Quase um terço do grupo (32,3%) afirmou uso prévio de drogas ilícitas injetáveis e compartilhamento de seringas. Quatro pacientes (12,9%) já haviam se submetido a tatuagem e/ou *piercing* e somente um (3,2%) havia realizado acupuntura (TAB.4).

Sete pacientes (22,5%) relataram passado de esquistossomose e sete (22,5%) tinham o diagnóstico de diabetes mellitus. Treze pacientes (41,9%) afirmaram história prévia de uso abusivo de álcool e 14 (45,3%) cursaram com alteração da ALT. Cinco pacientes (16,1%) tinham o diagnóstico de cirrose hepática. A maioria dos pacientes (61,3%) apresentou positividade para o anti-HBs (TAB.5).

Em relação ao genótipo do HCV, 22 pacientes (77%) eram portadores do genótipo 1, um paciente (3,2%) do genótipo 2 e oito (25,8%) não haviam realizado o

exame. Entre os três pacientes que tiveram o HBV DNA detectado, dois eram portadores do genótipo 1 (66,7%) e um paciente (33,3%) não havia realizado o exame.

Dos 31 pacientes estudados, 27 (87,1%) apresentaram sorologia negativa para o HIV. Os demais não realizaram o exame. Dois pacientes (6,5%) eram portadores de DRC dialítica. Um paciente (3,2%) era portador de artrite reumatoide há 13 anos e estava há dois anos em uso de metotrexato.

5.2.2 Portadores de neoplasias malignas sólidas

A média de idade dos 12 portadores de neoplasias malignas sólidas foi de $64,6 \pm 8,6$ anos e a mediana de escolaridade foi de cinco anos. O sexo feminino foi predominante, com nove mulheres (75%) e três homens (25%). Sete pacientes (58,3%) declararam-se pardos. A maioria dos pacientes (83,3%) residia em Belo Horizonte ou região metropolitana e oito (66,7%) eram naturais de cidades do interior do estado de Minas Gerais (TAB.3).

Em relação às características comportamentais e epidemiológicas, todos os pacientes declararam-se heterossexuais, com mediana de um parceiro sexual nos últimos 12 meses. Dois pacientes (16,7%) relataram presença de portadores de hepatite B no núcleo familiar e quatro (33,3%) haviam se submetido à hemotransfusão. Um paciente (8,3%) havia realizado acupuntura. Nenhum paciente afirmou uso prévio de drogas ilícitas injetáveis, compartilhamento de seringas ou realização de tatuagem e/ou *piercing* (TAB.4).

Dois pacientes (16,7%) relataram passado de esquistossomose e dois (16,7%) tinham o diagnóstico de diabetes mellitus. Três pacientes (25%) afirmaram história prévia de uso abusivo de álcool e um (8,3%) cursou com alteração da ALT.

Nenhum paciente tinha o diagnóstico de cirrose hepática. Oito pacientes (66,7%) apresentaram positividade para o anti-HBs (TAB.5).

Um paciente teve o diagnóstico de hepatite C crônica durante o estudo, com positividade para o HCV RNA, mas sem alteração da ALT. Dos 12 pacientes estudados, apenas um realizou a sorologia para o HIV com resultado negativo.

Os sítios primários das neoplasias apresentadas, em ordem decrescente de frequência, foram: cólon (5/12 - 41,7%), mama (3/12 - 27,3%), esôfago (1/12 - 8,3%), ovário (1/12 - 8,3%), laringe (1/12 - 8,3%) e reto (1/12 - 8,3%).

Oito pacientes (66,7%) estavam em uso de imunossupressores no período do estudo, com tempo de uso variando entre 30 dias e 21 meses. As drogas imunossupressoras utilizadas em ordem decrescente de frequência foram: 5-fluorouracila + leucovorina (50%), oxaliplatina (37,5%), paclitaxel (25%), gencitabina (12,5%), carboplatina (12,5%) e capecitabina (12,5%). Os quatro pacientes (33,3%) que não estavam em uso de imunossupressores no período do estudo haviam feito uso há menos de cinco meses das seguintes drogas: 5-fluorouracila + leucovorina (50%), paclitaxel (50%), carboplatina (25%), doxorubicina (25%), ciclofosfamida (25%).

O paciente que cursou com detecção do HBV DNA tinha o diagnóstico de neoplasia de cólon havia sete meses e há cinco meses estava em uso dos quimioterápicos oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina. Ele não relatou fator de risco prévio para infecção pelo HBV e tinha passado de uso abusivo de álcool. Não era portador do HCV e não realizou sorologia para o HIV. Apresentava positividade para o anti-HBs e não cursou com alteração da ALT.

5.2.3 Portadores de doenças reumatológicas autoimunes

Entre os 31 pacientes portadores de doenças reumatológicas autoimunes, a média de idade foi $57,1 \pm 11,4$ anos, com mediana de quatro anos de escolaridade. O sexo feminino foi predominante, com 24 mulheres (77,4%) e sete homens (22,6%). Mais da metade dos pacientes (64,5%) declararam-se pardos. Predominaram os moradores de Belo Horizonte ou região metropolitana (90,3%) e os naturais de cidades do interior do estado de Minas Gerais (77,4%) (TAB.3).

Em relação às características comportamentais e epidemiológicas, 29 pacientes (93,5%) declararam-se heterossexuais. A maioria não apresentou parceiros sexuais nos últimos 12 meses (mediana igual a zero). Cinco pacientes (16,1%) relataram presença de portadores de hepatite B no núcleo familiar e oito (25,8%) haviam se submetido à hemotransfusão. Quatro pacientes (12,9%) haviam realizado acupuntura. Nenhum paciente afirmou uso prévio de drogas ilícitas injetáveis, compartilhamento de seringas ou realização de tatuagem e/ou *piercing* (TAB.4).

Sete pacientes (22,6%) afirmaram passado de esquistossomose e nove (29,1%) tinham o diagnóstico de diabetes mellitus. Quatro pacientes (12,9%) relataram história prévia de uso abusivo de álcool e seis (19,4%) cursaram com alteração da ALT. Nenhum paciente apresentou o diagnóstico de cirrose hepática. Vinte e sete pacientes (87,1%) apresentaram positividade para o anti-HBs (TAB.5).

Dos 31 pacientes estudados, 29 realizaram a sorologia para o HCV com resultado negativo e os dois restantes não fizeram o exame. Quatorze pacientes realizaram a sorologia para o HIV com resultado negativo e os 17 restantes não realizaram o exame.

As doenças reumatológicas autoimunes apresentadas em ordem decrescente de frequência foram: artrite reumatoide (n=21) lúpus eritematoso

sistêmico (LES) (n=6), gota (n=1), artropatia da doença de Crohn (n=1), espondilite anquilosante (n=1) e esclerose sistêmica (n=1).

No período do estudo, somente um paciente (3,2%) não estava em uso de imunossupressores em razão do diagnóstico recente de LES. Os demais (92,8%) estavam em uso de pelo menos um imunossupressor com período de uso variando entre 30 dias e 20 anos. Os imunossupressores utilizados em ordem decrescente de frequência foram: metotrexato (51,6%), leflunomida (35,5%), sulfassalazina (9,7%), azatioprina (9,7%), prednisona na dose de 10mg/dia (9,7%), pulsoterapia com ciclofosfamida (6,5%), ciclosporina (3,2%) e adalimumabe (3,2%). Aproximadamente 3% dos pacientes relataram uso prévio de etanercept e micofenolato nos últimos 12 meses que antecederam à coleta do HBV DNA no soro, porém não estavam em uso dessas drogas no momento da coleta do exame.

5.2.4 Portadores de DRC em hemodiálise

Entre os 88 pacientes portadores de DRC em hemodiálise estudados, a média de idade foi $60,1 \pm 12,7$ anos, com mediana de quatro anos de escolaridade. O sexo masculino foi predominante, com 62 homens (70,5%) e 26 mulheres (29,5%). Quarenta e nove pacientes (55,7%) declararam-se pardos. Quase todos os pacientes (96,6%) residiam em Belo Horizonte ou região metropolitana e 65,9% eram naturais de cidades do interior do estado de Minas Gerais (TAB.3).

Em relação às características comportamentais e epidemiológicas, todos os pacientes declararam-se heterossexuais, com mediana de um parceiro sexual nos últimos 12 meses. Dez pacientes (11,4%) relataram a presença de hepatite B no núcleo familiar e pouco mais da metade (52,3%) haviam se submetido à hemotransfusão. Nenhum paciente afirmou uso prévio de drogas ilícitas injetáveis ou

compartilhamento de seringas. Seis pacientes (6,8%) já haviam realizado tatuagem e/ou *piercing* e cinco (5,7%) haviam realizado acupuntura (TAB.4).

Dezoito pacientes (20,4%) relataram passado de esquistossomose e quase um terço (29,5%) tinha o diagnóstico de diabetes mellitus. Vinte e um pacientes (23,9%) afirmaram história prévia de uso abusivo de álcool e quatro (4,6%) cursaram com alteração da ALT. Somente um paciente (1,3%) tinha o diagnóstico de cirrose hepática. Oitenta pacientes (90,9%) apresentaram positividade para o anti-HBs (TAB.5).

Todos os 88 pacientes estudados apresentaram sorologia negativa para o HIV e nove (10,2%) eram portadores de hepatite C crônica. Destes, nenhum apresentou alteração da ALT.

O paciente que cursou com detecção do HBV DNA realizava hemodiálise havia sete meses e relatou passado de hemotransfusão. Nenhum outro fator de risco para o HBV foi identificado. O paciente afirmou história prévia de uso abusivo de álcool, mas não teve alteração da ALT. Não era portador do HIV ou do HCV e não apresentou positividade para o anti-HBs.

5.2.5 Portadores de infecção pelo HIV

Entre os 45 pacientes portadores de infecção pelo HIV estudados, a média de idade foi de $40,1 \pm 9,8$ anos com mediana de 11 anos de escolaridade. O sexo masculino foi predominante, com 39 homens (86,7%) e seis mulheres (13,3%). Vinte e cinco pacientes (55,6%) declararam-se pardos. Predominaram os moradores (93,3%) e naturais (55,6%) de Belo Horizonte ou região metropolitana (TAB.3).

Em relação às características comportamentais e epidemiológicas, 28 pacientes (62,2%) declararam-se homossexuais com mediana de um parceiro sexual nos últimos 12 meses. Quatro pacientes (8,9%) relataram a presença de

hepatite B no núcleo familiar e nenhum havia se submetido à hemotransfusão. Três pacientes (6,7%) afirmaram uso prévio de drogas ilícitas injetáveis e um deles (2,2%) já havia compartilhado seringas. Doze pacientes (26,7%) já haviam realizado tatuagem e/ou *piercing* e seis (13,3%) haviam realizado acupuntura (TAB.4).

Seis pacientes (13,3%) relataram passado de esquistossomose. Nenhum paciente tinha o diagnóstico de diabetes mellitus. Sete pacientes (15,6%) afirmaram história prévia de uso abusivo de álcool e seis (13,3%) cursaram com alteração da ALT. Nenhum paciente tinha o diagnóstico de cirrose hepática. Trinta e três pacientes (73,3%) apresentaram positividade para o anti-HBs (TAB.5).

Somente um paciente tinha o diagnóstico de hepatite C crônica confirmada por dosagem quantitativa do HCV RNA, porém não cursou com alteração da ALT.

5.2.6 Portadores de hemoglobinopatias SS/SC

Entre os 23 pacientes estudados, 22 eram portadores de hemoglobinopatia SS e um era portador de hemoglobinopatia SC, todos em uso de hidroxiuréia. A média de idade foi de $41 \pm 7,7$ anos e a mediana de escolaridade foi de oito anos. O sexo feminino foi predominante, com 14 mulheres (60,9%) e nove homens (39,1%) e 19 (82,6%) declararam-se pardos. Predominaram os moradores (91,3%) e naturais (56,5%) de Belo Horizonte ou região metropolitana (TAB.3).

Em relação às características comportamentais e epidemiológicas, vinte pacientes (87%) declararam-se heterossexuais com mediana de um parceiro sexual nos últimos 12 meses. Um paciente (4,3%) relatou presença de hepatite B no núcleo familiar e 22 pacientes (95,7%) haviam se submetido à hemotransfusão. Nenhum paciente afirmou uso prévio de drogas ilícitas injetáveis, compartilhamento de

seringas ou realização de tatuagem e/ou *piercing*. Um paciente (4,3%) havia realizado acupuntura (TAB.4).

Quatro pacientes (17,4%) relataram passado de esquistossomose e nenhum tinha o diagnóstico de diabetes mellitus. Um paciente (4,3%) afirmou história prévia de uso abusivo de álcool e nenhum cursou com alteração da ALT. Três pacientes (13%) tinham o diagnóstico de cirrose hepática. Dezenove pacientes (82,6%) apresentaram positividade para o anti-HBs (TAB.5). Nenhum paciente era portador do HIV ou do HCV.

Tabela 3. Características sociodemográficas dos 230 pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	Hepatite C n=31	Oncó n=12	Reumato n=31	Renal crônico n=88	HIV n=45	Hb SS/SC n=23
Idade - média±dp (anos)	58,6±14,0	64,6±8,6	57,1±11,4	60,1±12,7	40,1±9,8	41,0±7,7
Sexo masculino – n(%)	20(64,5)	3(25)	7(22,6)	62(70,5)	39(86,7)	9(39,1)
Escolaridade (anos) – mediana (IIQ)	4(4-10)	5(3-6)	4(4-10)	4(4-11)	11(8-14)	8(3-11)
Cor – n(%)						
Branca	4(12,9)	4(33,3)	4(12,9)	14(15,9)	13(28,9)	0
Negra	3(9,7)	1(8,3)	7(22,6)	25(28,4)	7(15,6)	4(17,4)
Parda	24(77,4)	7(58,3)	20(64,5)	49(55,7)	25(55,6)	19(82,6)
Residência – n(%)						
Grande BH*	25(80,6)	10(83,3)	28(90,3)	85(96,6)	42(93,3)	21(91,3)
Interior MG**	5(16,1)	2(16,7)	3(9,7)	3(3,4)	3(6,7)	2(8,7)
Outro	1(3,2)	0	0	0	0	0
Naturalidade – n(%)						
Grande BH*	13(41,9)	3(25)	3(9,7)	19(21,6)	25(55,6)	13(56,5)
Interior MG**	14(45,2)	8(66,7)	24(77,4)	58(65,9)	14(31,1)	8(34,8)
Outro	4(12,9)	1(8,3)	4(12,9)	11(12,5)	6(13,3)	2(8,7)

* Belo Horizonte e Região Metropolitana ** Minas Gerais

IIQ: Intervalo Interquartil

Hepatite C: portadores de hepatite C crônica

Oncó: portadores de neoplasias malignas sólidas

Reumato: portadores de doenças reumatológicas autoimunes

Renal crônico: portadores de doença renal crônica em hemodiálise

HIV: portadores do HIV

Hb SS/SC: portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia

Tabela 4. Características comportamentais e epidemiológicas dos 230 pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	Hepatite C n=31	Oncó n=12	Reumato n=31	Renal crônico n=88	HIV n=45	Hb SS/SC n=23
Heterossexual – n (%)	28(90,3)	12(100)	29(93,5)	88(100)	17(37,8)	20(87)
Hepatite B familiar – n (%)	4(12,9)	2(16,7)	5(16,1)	10(11,4)	4(8,9)	1(4,3)
Hemotransusão prévia – n (%)	6(19,4)	4(33,3)	8(25,8)	46(52,3)	0	22(95,7)
Uso de drogas ilícitas injetáveis – n (%)	10(32,3)	0	0	0	3(6,7)	0
Compartilhamento de seringas – n (%)	10(32,3)	0	0	0	1(2,2)	0
Tatuagem/ <i>piercing</i> – n(%)	4(12,9)	0	0	6(6,8)	12(26,7)	0
Acupuntura – n(%)	1(3,2)	1(8,3)	4(12,9)	5(5,7)	6(13,3)	1(4,3)
Parceiros sexuais nos últimos 12 meses – mediana (IIQ)	1(0-1)	1(0,5-1)	0(0-1)	1(1,1)	1(1-4)	1(0-1)

Hepatite C: portadores de hepatite C crônica

Oncó: portadores de neoplasias malignas sólidas

Reumato: portadores de doenças reumatológicas autoimunes

Renal crônico: portadores de doença renal crônica em hemodiálise

HIV: portadores do HIV

Hb SS/SC: portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia

Tabela 5. Características clínicas e laboratoriais dos 230 pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	Hepatite C n=31	Oncologia n=12	Reumatologia n=31	Renal crônico n=88	HIV n=45	Hb SS/SC n=23
Passado de esquistossomose – n(%)	7(22,6)	2(16,7)	7(22,6)	18(20,5)	6(13,3)	4(17,4)
História prévia de uso abusivo de álcool - n(%)	13(41,9)	3(25,0)	4(12,9)	21(23,9)	7(15,6)	1(4,3)
Portador de diabetes mellitus – n(%)	7(22,6)	2(16,7)	9(29,1)	26(29,5)	0	0
Portador de cirrose hepática – n(%)	5(16,1)	0	0	1(1,1)	0	3(13,0)
Anti HBs positivo* – n(%)	19(61,3)	8(66,7)	27(87,1)	80(90,9)	33(73,3)	19(82,6)
ALT alterada** – n(%)	14(45,2)	1(8,3)	6(19,4)	4(4,6)	6(13,3)	0

*Valor > 10 mUI/ml

**Alanina aminotransferase acima do limite superior da normalidade

Hepatite C: portadores de hepatite C crônica

Oncologia: portadores de neoplasias malignas sólidas

Reumatologia: portadores de doenças reumatológicas autoimunes

Renal crônico: portadores de doença renal crônica em hemodiálise

HIV: portadores do HIV

Hb SS/SC: portadores de hemoglobinopatias SS/SC em uso de hidroxiuréia

5.3 Avaliação dos fatores associados à detecção do HBV DNA

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas em análise univariada entre a detecção do HBV DNA e: idade, sexo, orientação sexual, hepatite B familiar, hemotransfusão prévia, uso atual ou prévio de drogas ilícitas injetáveis, compartilhamento de seringas, realização de tatuagem e/ou *piercing*, acupuntura prévia, número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses, passado de esquistossomose, história prévia de uso abusivo de álcool, uso de imunossupressores nos últimos 12 meses, diagnóstico de diabetes mellitus ou cirrose hepática, ser portador de infecção pelo HIV e hepatite C crônica, ter o diagnóstico de neoplasia maligna sólida ou doença reumatológica autoimune, alteração da ALT ou positividade para o anticorpo anti-HBs. Ser portador de hemoglobinopatias SS/SC se associou à detecção do HBV DNA ($p=0,001$) e estar em hemodiálise se associou à não detecção do mesmo ($p=0,006$). (TAB.6)

Entre os portadores de hepatite C crônica, o diagnóstico de cirrose hepática associou-se à detecção do HBV DNA, próximo da significância estatística ($p=0,064$). Nenhuma outra variável analisada mostrou associação com a presença do HBV DNA no soro neste grupo de pacientes.

Entre os portadores de infecção pelo HIV, nenhuma variável analisada mostrou associação com a presença do HBV DNA no soro. Não houve diferença estatisticamente significativa na mediana da contagem de linfócitos T CD4⁺ entre os pacientes que tiveram ou não o HBV DNA detectado (236,5 cel/mm³ e 466 cel/mm³, respectivamente; $p=0,157$).

Tabela 6. Análise univariada de variáveis selecionadas segundo a detecção do HBV DNA em pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	HBV DNA positivo n=15	HBV DNA negativo n=215	P
Idade -média±dp(anos)	49,5±12,7	54,2±14,6	0,174*
Homens – n(%)	11(73,3)	129(60,0)	0,415**
Heterossexuais – n(%)	11(73,3)	183(85,1)	0,426**
Hepatite B familiar – n(%)	1(6,7)	25(11,6)	1,000**
Hemotransfusão prévia – n(%)	8(53,3)	78(36,3)	0,275**
Uso de drogas ilícitas injetáveis – n(%)	1(6,7)	12(5,6)	0,576**
Compartilhamento de seringas – n(%)	2(13,3)	9(4,2)	0,140**
Tatuagem/ <i>piercing</i> – n(%)	0	22(10,2)	0,372**
Acupuntura prévia – n(%)	1(6,7)	17(7,9)	1,000**
Realização prévia ou atual de hemodiálise – n(%)	1(6,7)	89(5,9)	0,006**
Parceiros sexuais nos últimos 12 meses – média±dp	0,85±0,53	4,4±21,9	0,174*

(Cont.)

Tabela 6. Análise univariada de variáveis selecionadas segundo a detecção do HBV DNA em pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS em Belo Horizonte, MG. 2013-2014.

	HBV DNA positivo n=15	HBV DNA negativo n=215	P
História prévia de uso abusivo de álcool – n(%)	6(40,0)	43(20,0)	0,098**
Uso de imunossupressor nos últimos 12 meses – n(%)	7(46,7)	63(29,3)	0,243**
Passado de esquistossomose – n(%)	1(6,7)	43(20,0)	0,311**
Portador de diabetes mellitus – n(%)	1(6,7)	43(20,0)	0,314**
Portador de cirrose hepática – n(%)	2(13,3)	7(3,7)	0,110**
ALT alterada ¹ – n(%)	3(20,0)	28(13,1)	0,400**
Anti HBs positivo ² – n(%)	10(66,7)	176(81,9)	0,081**
Portador HIV – n(%)	4(26,7)	41(19,1)	0,496**
Portador hepatite C crônica – n(%)	3(20,0)	39(18,1)	0,743**
Diagnóstico de neoplasia maligna sólida – n(%)	1(6,7)	11(5,1)	0,795**
Diagnóstico de doença reumatológicas autoimune – n(%)	0	33(15,3)	0,994**
Portador de hemoglobinopatias SS/SC – n(%)	6(40,0)	17(7,9)	0,001**

¹Alanina aminotransferase acima do limite superior da normalidade; ²Valor > 10 mUI/ml
*Teste de Mann-Whitney **Teste exato de Fisher

Em análise multivariada, a infecção oculta pelo HBV mostrou-se associada à história prévia de uso abusivo de álcool (OR 5,35; IC 95% 1,45 – 19,73) e ser portador de hemoglobinopatias SS/SC (OR 13,71; IC 95% 3,56 – 52,76). Outra análise multivariada, considerando hemotransfusão em portadores versus não portadores de hemoglobinopatias, mostrou chance sete vezes maior de infecção oculta pelo HBV no primeiro grupo (OR 13,75; IC 95% 2,83 - 66,87) quando comparado ao segundo (OR 1,83 IC 95; 0,29 - 11,62), sendo significativa somente no primeiro.

Tabela 7. Fatores associados à presença do HBV DNA sérico nos pacientes com HBsAg negativo e anti-HBc total e/ou IgG reagente acompanhados em serviços de referência vinculados ao SUS, de acordo com modelo de regressão logística múltipla. Belo Horizonte, MG. 2013-2014

	Desvio padrão	OR*(IC**95%)
História prévia de uso abusivo de álcool	± 3,56	5,34(1,45-19,73)
Ser portador de hemoglobinopatias SS/SC	± 9,42	13,71(3,56-52,76)

***Odds Ratio **Intervalo de Confiança**

Tabela 8. Avaliação da associação entre hemotransusão e detecção do HBV DNA, de acordo com o diagnóstico de hemoglobinopatias SS/SC por modelo de regressão logística múltipla.

	Desvio padrão	OR*(IC**95%)
Hemotransusão prévia e não ser portador de hemoglobinopatias SS/SC	± 1,72	1,83(0,29-11,62)
Hemotransusão prévia e ser portador de hemoglobinopatias SS/SC	± 11,10	13,75(2,83-66,87)

Odds Ratio Intervalo de Confiança

6 Discussão

Este é o primeiro estudo a investigar a presença da infecção oculta pelo HBV em portadores de hemoglobinopatias SS/SC. Foi o primeiro estudo a avaliar a frequência desta afecção entre os portadores de doenças reumatológicas e neoplasias malignas sólidas no Brasil, e o primeiro a fazê-lo, localmente, também nas outras populações estudadas (portadores de hepatite C crônica, DRC em hemodiálise e infecção pelo HIV).

O grupo Hb SS/SC apresentou a maior frequência de infecção oculta pelo HBV deste estudo, com 26,1% de positividade para o HBV DNA (6/23). Este resultado se assemelha aos estudos de Singh e colaboradores (2003) e de Sabat e colaboradores (2014) realizados na Índia e ao de Shaker e colaboradores (2012) realizado no Egito, que avaliaram crianças portadoras de β -talassemia e encontraram prevalência de infecção oculta pelo HBV entre 21 e 30% (Singh *et al.*, 2003; Shaker *et al.*, 2012; Sabat *et al.*, 2014). O presente estudo mostrou que ser portador de hemoglobinopatias SS/SC se associou à detecção do HBV DNA, em análise univariada ($p = 0,001$) e multivariada (OR 13,71; IC 95% 3,56 – 52,76).

A hemoglobinopatia SS, também conhecida como anemia falciforme, é uma doença genética determinada pela homozigose da hemoglobina S e caracterizada por anemia hemolítica crônica, susceptibilidade aumentada às infecções e episódios vaso-oclusivos repetidos (Silva e Shimauti, 2006). Muitos desses pacientes recebem múltiplas hemotransfusões com o objetivo de prevenir complicações graves, como acidente vascular cerebral e síndrome torácica aguda (Cançado, 2007).

Para avaliar a possível influência da hemotransusão na associação entre hemoglobinopatias SS/SC e detecção do HBV DNA, uma análise multivariada

considerando hemotransfusão em portadores versus não portadores de hemoglobinopatias, mostrou chance sete vezes maior de infecção oculta no primeiro grupo (OR 13,75; IC 95% 2,83 - 66,87) quando comparado ao segundo (OR 1,83 IC 95; 0,29 - 11,62), sendo significativa somente no primeiro. Os dados sugerem que a hemoglobinopatia, independente da influência da transfusão, aumente a chance da detecção do HBV DNA. Uma das hipóteses é de que a maior ocorrência de infecção oculta pelo HBV esteja relacionada à maior prevalência de lesão hepática nestes pacientes. Segundo Schubert (1989), aproximadamente 10% dos portadores de hemoglobinopatias SS apresentam algum grau de disfunção hepática, que pode variar entre colestase autolimitada, falência hepática aguda e cirrose (Schubert, 1986; Berry *et al.*, 2007). A hepatopatia na anemia falciforme é multifatorial, podendo relacionar-se ao processo de falcização, incluindo litíase biliar, isquemia por fenômenos vaso-oclusivos, sequestro hepático e colestase intra-hepática, além da maior prevalência de hepatites virais e sobrecarga de ferro nos indivíduos politransfundidos (Berry *et al.*, 2007). Omata e colaboradores (1986), avaliaram o tecido hepático de 32 pacientes que morreram por complicações da hemoglobinopatia SS. Destes, quase 30% tinham evidências histológicas de hepatite viral, quatro deles pelo HBV, confirmados por sorologia (Omata *et al.*, 1986). A colestase intra-hepática ocorre na forma aguda e é acompanhada por dor em quadrante superior direito, hiperbilirrubinemia e hepatomegalia. Pode-se apresentar de forma recorrente, evoluindo para falência hepática progressiva em alguns indivíduos (Gardner *et al.*, 2014). O papel da hidroxiuréia na prevenção da lesão hepática na anemia falciforme ainda é limitado (Charache *et al.*, 1995; Gardner *et al.*, 2014).

O achado de associação entre uso abusivo de álcool e infecção oculta pelo HBV em análise de regressão logística múltipla reforça a possibilidade de que

mecanismos diversos de agressão hepática possam estar implicados na detecção do HBV DNA. O consumo crônico de álcool ocasiona lesão hepática que pode variar entre esteatose, hepatite alcoólica, fibrose, além de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (Park, Lee e Lee, 2014). A patogênese da hepatite alcoólica é multifatorial. Evidências indicam que seja resultado de uma interação complexa entre o metabolismo do álcool, inflamação e a resposta inata do indivíduo (Park, Lee e Lee, 2014). O metabolismo do álcool induz a formação de espécies reativas de oxigênio, que estimulam a peroxidação lipídica, ocasionando morte do hepatócito por necrose ou apoptose (Gao e Bataller, 2011). O álcool também induz supercrescimento bacteriano intestinal, promovendo a translocação de lipopolissacárides do intestino para o fígado, que estimulam a produção de citocinas inflamatórias como o TNF α , IL-8 e IL-17. O consumo prolongado de álcool induz inflamação crônica, que por sua vez pode modificar proteínas ligadas à resposta adaptativa do indivíduo, ocasionando graus variados de imunodepressão (Chayanupatkul e Liangpunsakul, 2014).

No grupo Hepatite C, a frequência de infecção oculta pelo HBV foi de 9,7% (3/31). Este resultado se aproxima do encontrado por Silva e colaboradores (2004), em um estudo realizado no estado de São Paulo, que avaliou 106 portadores de hepatite C crônica, com 14% de infecção oculta soropositiva pelo HBV (Silva *et al.*, 2004). Outros estudos brasileiros realizados por Souza e colaboradores (2004) e Alencar e colaboradores (2008) em São Paulo e por Branco e colaboradores (2007) no estado do Rio Grande do Sul avaliaram a presença do HBV DNA sérico em portadores de hepatite C crônica com ausência do HBsAg, independente de outros marcadores sorológicos para o HBV e encontraram frequências menores de infecção oculta pelo HBV, variando entre 0 e 2% (Souza *et al.*, 2004; Branco *et al.*, 2007; Alencar *et al.*, 2008). Shetty e colaboradores (2008) em estudo realizado no

EUA e Cacciola e colaboradores (1999), na Itália, encontraram prevalências de 28% e 33%, respectivamente. No estudo italiano, a pesquisa do HBV DNA foi realizada em tecido hepático (Cacciola *et al.*, 1999; Shetty *et al.*, 2008). Diferenças na sensibilidade e especificidade das técnicas de detecção do HBV DNA e do HBsAg, assim como o tipo de material utilizado para a pesquisa do material genético podem explicar a discrepância dos resultados. Em relação aos estudos brasileiros, a maior prevalência de infecção oculta pelo HBV encontrada no presente estudo e no estudo de Silva e colaboradores (2004) pode ter sido influenciada pela população selecionada, composta somente de portadores do anti-HBc total e/ou IgG. Outros estudos também já demonstraram que a prevalência de infecção oculta pelo HBV é maior quando investigada em indivíduos com positividade para o anti-HBc quando comparada a investigação em indivíduos com ausência de todos os marcadores sorológicos para o HBV (Torbenon e Thomas, 2002; Raimondo *et al.*, 2008; Shetty *et al.*, 2008).

No grupo Hepatite C, cirrose hepática tendeu a se associar à detecção do HBV DNA. A associação entre estes dois fatores em portadores do HCV já foi descrita anteriormente (Cacciola *et al.*, 1999). O diagnóstico de cirrose hepática pode estar subestimado no presente estudo já que nem todos os portadores de hepatite C crônica foram submetidos à biópsia hepática. Esta associação sugere que a infecção oculta pode interferir na história natural da hepatite C, favorecendo ou acelerando a evolução para cirrose hepática (Cacciola *et al.*, 1999).

O presente estudo não encontrou associação entre o genótipo do HCV e positividade do HBV DNA, semelhante aos achados de outros autores (Cacciola *et al.*, 1999; Fabris *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2004).

No grupo HIV, a frequência de infecção oculta pelo HBV foi de 8,9% (4/45). Os estudos brasileiros de Jardim e colaboradores (2008) realizado em São

Paulo e o de Santos e colaboradores (2003), no Rio de Janeiro, avaliaram a prevalência de infecção oculta pelo HBV em portadores do HIV e encontraram 5% e 16% de casos, respectivamente (Santos *et al.*, 2003; Jardim *et al.*, 2008). Estes, diferente do presente estudo, incluíram também pacientes em uso de terapia antirretroviral com lamivudina. Porém, não houve diferença significativa entre as frequências de positividade para o HBV DNA e o uso deste medicamento antirretroviral. Outros estudos prévios, que avaliaram portadores do HIV virgens de tratamento, encontraram frequências entre 4,7% e 19,8% (Shire *et al.*, 2004; Filippini *et al.*, 2006; Cohen Stuart *et al.*, 2009). A maior frequência (19,8%), descrita por Filippini e colaboradores (2006), pode ter sido influenciada pelas dosagens seriadas do HBV DNA.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na contagem de linfócitos T CD4⁺ entre os portadores do HIV que tiveram ou não o HBV DNA sérico detectado. Filippini e colaboradores (2006) e Jardim e colaboradores (2008) descreveram achados semelhantes (Filippini *et al.*, 2006; Jardim *et al.*, 2008). Já Cohen e colaboradores (2009), em análise longitudinal, demonstraram que a presença do HBV DNA sérico esteve associada a menores contagens de linfócitos T CD4⁺ (Cohen Stuart *et al.*, 2009). O maior número de pacientes no estudo de Cohen e colaboradores pode ter influenciado na diferença dos resultados em relação aos demais estudos.

No grupo Reumato, nenhum paciente apresentou positividade para o HBV DNA. Caporali e colaboradores (2010) e Gianitti e colaboradores (2011), em estudos conduzidos na Itália, avaliaram prospectivamente 67 e 12 portadores de doenças reumatológicas autoimunes, nesta ordem, e também não encontraram casos de infecção oculta soropositiva pelo HBV após dosagens semestrais e trimestrais, respectivamente, do HBV DNA sérico, durante uma média de 41 a 42 meses de

seguimento (Caporali *et al.*, 2010; Giannitti *et al.*, 2011). Estes resultados, porém, divergem de outro estudo prospectivo conduzido por Kato e colaboradores (2011) realizado no Japão, que encontrou prevalência de 17,1% entre 35 portadores de doenças reumatológicas autoimunes após dosagens mensais do HBV DNA com tempo médio de seis meses de seguimento (Kato *et al.*, 2011). Sabe-se que a carga viral para o HBV apresenta flutuações em sua concentração sérica e este fato pode ter contribuído para a diferença entre os resultados encontrados nos estudos.

Dos 31 portadores de doenças reumatológicas analisados, somente um fazia uso de inibidor do TNF (adalimumabe) no momento do estudo. As medicações utilizadas pelos pacientes deste grupo podem ter causado imunossupressão menos intensa e este fato também pode estar relacionado com o resultado encontrado.

No grupo Onco, a prevalência de infecção oculta pelo HBV foi de 8,3% (1/12). O encontro de um único caso não permitiu avaliar os fatores que poderiam estar associados à detecção do HBV DNA sérico neste grupo. Este resultado se aproxima do descrito por Saitta e colaboradores (2013), em um estudo prospectivo realizado na Itália, que identificou 9% de positividade para o HBV DNA em 44 portadores de neoplasias sólidas, após três dosagens séricas do HBV DNA em momentos diferentes. Um dos quatro pacientes que tiveram o HBV DNA detectado apresentou positividade do PCR somente em uma das dosagens e os outros três, em duas das três dosagens realizadas (Saitta *et al.*, 2013). É provável que diferenças na concentração da carga viral sérica do HBV durante a replicação possam justificar os resultados descritos no estudo italiano e este fato pode ter influenciado na frequência da infecção oculta pelo HBV encontrada neste grupo no presente estudo.

No grupo Renal crônico, a infecção oculta pelo HBV foi identificada em um paciente, dos 88 analisados (1,1%). A baixa prevalência não permitiu avaliarmos

os fatores associados à detecção do HBV DNA neste grupo. Este resultado se aproxima do estudo brasileiro de Jardim e colaboradores (2008), realizado em São Paulo, que não encontrou casos de infecção oculta pelo HBV em 34 portadores de DRC dialítica com positividade para o anti-HBc na ausência do HBsAg (Jardim *et al.*, 2008). Os estudos de Minuk e colaboradores (2004) e Fabrizi e colaboradores (2005), realizados nos EUA e Itália, respectivamente, demonstraram resultados semelhantes (Minuk *et al.*, 2004; Fabrizi *et al.*, 2005). Os resultados acima diferem de outros dois estudos, realizados no Brasil por Motta e colaboradores (2010) e na Turquia por Kanbay e colaboradores (2006). Eles avaliaram portadores de DRC dialítica na ausência do HBsAg, independente de outros marcadores sorológicos para o HBV e encontraram, cada um, prevalência de 15% de infecção oculta pelo HBV (Kanbay *et al.*, 2006; Motta *et al.*, 2010). Diferenças nas técnicas de realização do HBV DNA e do HBsAg e nos critérios utilizados para triagem da população estudada, como o perfil sorológico para o HBV, podem justificar as divergências nos resultados publicados.

A grande maioria dos portadores de DRC dialítica do presente estudo apresentou positividade para o anti-HBs (91%). Até o momento, faz parte do protocolo das unidades de diálise de Belo Horizonte, realizar uma dose *booster* da vacina para hepatite B em todos aqueles pacientes em diálise com dosagem quantitativa do anti-HBs no soro igual ou inferior a 10 mUI/ml. Pereira e colaboradores (2006) demonstraram que a positividade do anti-HBs, após três doses da vacina para hepatite B, foi capaz de tornar a carga sérica residual do HBV indetectável em doadores de sangue e portadores de hepatite C crônica (Pereira *et al.*, 2006). A baixa prevalência de infecção oculta pelo HBV neste grupo, e a associação entre hemodiálise e não detecção do HBV DNA, encontrados no presente estudo, podem estar relacionados à prática de vacinação para hepatite B

nestes pacientes, procedimento não realizado sistematicamente nos outros grupos estudados.

A importância clínica da infecção oculta pelo HBV em portadores de DRC dialítica ainda é desconhecida. Entretanto, a presença do HBV DNA pode representar um risco de reativação da infecção pelo HBV em pacientes em uso de drogas imunossupressoras após transplante renal. O paciente que teve o HBV DNA detectado realiza diálise na mesma máquina e com mesmo equipamento de outros pacientes negativos para o HBV DNA. Este fato pode contribuir para a transmissão do HBV através da realização de hemodiálise. Estudos prospectivos são necessários para confirmar esta hipótese.

Todos os pacientes deste estudo que tiveram o HBV DNA sérico detectado apresentaram baixa concentração da carga viral, com valores inferiores a 100 UI/ml, como já previsto por Thomas e Torbenson (2002) (Torbenson e Thomas, 2002) e descrito em outros estudos (Filippini *et al.*, 2006; Mrani *et al.*, 2007; Shetty *et al.*, 2008; Cohen Stuart *et al.*, 2009; Motta *et al.*, 2010).

Este estudo apresentou algumas limitações. A frequência da infecção oculta pelo HBV nos grupos estudados pode estar subestimada em função da dosagem única do HBV DNA. Vários autores já demonstraram que medidas seriadas aumentam a sensibilidade do PCR, já que a flutuação da carga viral do HBV durante a replicação é um fenômeno conhecido (Bréchet *et al.*, 2001; Fabris *et al.*, 2004; Raimondo, Cacciamo e Saitta, 2005; Filippini *et al.*, 2006; Trépo, Chan e Lok, 2014).

A seleção de pacientes de acordo com o perfil sorológico para o HBV (ausência do HBsAg e positividade para o anti-HBc total e/ou IgG) também pode ter influenciado a frequência da infecção oculta pelo HBV nas populações estudadas. Vários autores já descreveram a presença de infecção oculta em indivíduos

negativos para todos os marcadores sorológicos para o HBV (Cacciola *et al.*, 1999; Bréchet *et al.*, 2001; Minuk *et al.*, 2004; Filippini *et al.*, 2006; Branco *et al.*, 2007).

A frequência encontrada no grupo Renal crônico pode estar subestimada em razão do grande número de pacientes não incluídos por apresentarem condições que impediam ou que geravam grande transtorno para a coleta do HBV DNA. O pequeno número de casos de infecção oculta pelo HBV nos grupos Onco e Renal crônico pode ter dificultado o encontro de fatores estatisticamente associados à detecção do HBV DNA.

Em resumo, este foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de infecção oculta soropositiva pelo HBV em portadores de hemoglobinopatias SS e SC, o primeiro a avaliar a frequência desta afecção em portadores de doenças reumatológicas e neoplasias sólidas no Brasil e o primeiro estudo em Minas Gerais que avaliou a infecção pelo HBV em portadores do HIV, hepatite C crônica e DRC em hemodiálise, além dos outros três grupos citados acima. A maior frequência de casos entre os portadores de hemoglobinopatias SS/SC, a maior chance de diagnóstico entre hemoglobinopatas e entre pacientes com passado de alcoolismo, e a tendência de associação com cirrose entre os portadores de hepatite C crônica sugerem que mecanismos diversos de agressão hepática possam estar implicados na detecção do HBV DNA.

Estudos prospectivos com maior número de casos e dosagens seriadas do HBV DNA são necessários para definir melhor a prevalência, os fatores de risco e a relevância clínica da infecção oculta pelo HBV.

7 Conclusões

- A frequência da infecção oculta soropositiva pelo HBV foi de 9,7% nos portadores de hepatite C crônica (Hepatite C), 8,3% nos portadores de neoplasias malignas sólidas (Onco), 1,1% nos portadores de DRC em hemodiálise (Renal crônico), 8,9% nos portadores do HIV (HIV) e 26,1% nos portadores de hemoglobinopatias SS/SC (Hb SS/SC). Nenhum caso de infecção oculta soropositiva pelo HBV foi identificado nos portadores de doenças reumatológicas autoimunes (Reumato).
- Os grupos avaliados apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação a frequência de infecção oculta pelo HBV, destacando a elevada frequência entre os portadores de hemoglobinopatias SS ou SC.
- Em análise univariada, ser portador de hemoglobinopatias SS/SC se associou à detecção do HBV DNA e estar em hemodiálise se associou a não detecção do mesmo.
- Entre os portadores de hepatite C crônica, o diagnóstico de cirrose hepática associou-se à detecção do HBV DNA, próximo da significância estatística.
- Na análise multivariada, ser portador de hemoglobinopatias SS/SC e ter história prévia de uso abusivo de álcool se associaram à positividade do HBV DNA no soro.

8 Proposições

- Estudos prospectivos com maior número de casos e dosagens seriadas do HBV DNA são necessários para definir melhor a prevalência, os fatores de risco e a relevância clínica da infecção oculta pelo HBV em nosso meio, principalmente nas populações com risco aumentado de reativação da infecção pelo HBV, transmissão do HBV ou progressão de doença hepática prévia.
- Estudos que avaliem a vacinação para o HBV e a positividade do anti-HBs podem esclarecer se estas variáveis representam fator de proteção para a infecção oculta pelo HBV, principalmente nas populações com risco aumentado de reativação ou de transmissão do HBV.

9 BIBLIOGRAFIA

ALENCAR, R. S. et al. Low occurrence of occult hepatitis B virus infection and high frequency of hepatitis C virus genotype 3 in hepatocellular carcinoma in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 3, p. 235-40, Mar 2008.

ALLAIN, J. P. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. **Vox Sang**, v. 86, n. 2, p. 83-91, Feb 2004.

ALLAIN, J. P. et al. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. **Transfusion**, v. 53, n. 7, p. 1405-15, Jul 2013.

BALMASOVA, I. P. et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 39, p. 14156-14171, Oct 2014.

BARROS JÚNIOR, G. M. et al. Occult hepatitis B: prevalence and clinical characteristics in a population with high endemicity of hepatitis B infection in the western Brazilian Amazon region. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 6, p. 596-601, 2008 Nov-Dec 2008a.

. [Occult hepatitis B: prevalence and clinical characteristics in a population with high endemicity of hepatitis B infection in the western Brazilian Amazon region]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 6, p. 596-601, 2008 Nov-Dec 2008b.

BAUMERT, T. F.; THIMME, R.; VON WEIZSÄCKER, F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 1, p. 82-90, Jan 2007.

BECK, J.; NASSAL, M. Hepatitis B virus replication. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 1, p. 48-64, Jan 2007.

BERRY, P. A. et al. Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 12, p. 1469-76; quiz 1369, Dec 2007.

BLOQUEL, B. et al. Occult hepatitis B infection in patients infected with HIV: report of two cases of hepatitis B reactivation and prevalence in a hospital cohort. **J Med Virol**, v. 82, n. 2, p. 206-12, Feb 2010.

BRANCO, F. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 44, n. 1, p. 58-63, 2007 Jan-Mar 2007.

BRÉCHOT, C. et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? **Hepatology**, v. 34, n. 1, p. 194-203, Jul 2001.

BUSCH, K.; THIMME, R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. **Med Microbiol Immunol**, Dec 2014.

CACCIOLA, I. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. **N Engl J Med**, v. 341, n. 1, p. 22-6, Jul 1999.

CANDOTTI, D.; ALLAIN, J. P. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 51, n. 4, p. 798-809, Oct 2009.

CANÇADO, R. D. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 203-206, 2007.

CAPEZZUTO, C. et al. Occult hepatitis B in blood donors: a description of two cases. **Blood Transfus**, v. 8, n. 4, p. 297-302, Oct 2010.

CAPORALI, R. et al. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 2, p. 749-754, 2010.

CHARACHE, S. et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **N Engl J Med**, v. 332, n. 20, p. 1317-22, May 1995.

CHAYANUPATKUL, M.; LIANGPUNSAKUL, S. Alcoholic hepatitis: a comprehensive review of pathogenesis and treatment. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 20, p. 6279-86, May 2014.

CHEUNG, W. I. et al. Prospective evaluation of seropositive occult hepatitis B viral infection in lymphoma patients receiving chemotherapy. **Hong Kong Med J**, v. 17, n. 5, p. 376-80, Oct 2011.

CHOLONGITAS, E.; PAPTAEODORIDIS, G. V.; BURROUGHS, A. K. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. **J Hepatol**, v. 52, n. 2, p. 272-9, Feb 2010.

COHEN STUART, J. W. et al. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. **J Med Virol**, v. 81, n. 3, p. 441-5, Mar 2009.

DE LA FUENTE, R. A. et al. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 12, p. 1543-8, Mar 2011.

DONG, H. J. et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. **J Clin Virol**, v. 57, n. 3, p. 209-14, Jul 2013.

DOW, B. C. et al. Hepatitis B virus transmission by blood donation negative for hepatitis B surface antigen, antibody to HBsAg, antibody to hepatitis B core antigen and HBV DNA. **Vox Sang**, v. 81, n. 2, p. 140, 2001.

FABRIS, P. et al. Occult hepatitis B virus infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. **J Clin Virol**, v. 29, n. 3, p. 160-6, Mar 2004.

FABRIZI, F. et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 21, n. 11, p. 1341-7, Jun 2005. ISSN 0269-2813.

FERNANDEZ-RODRIGUEZ, C. M. et al. Influence of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C outcomes. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 12, p. 1558-62, Mar 2011. ISSN 2219-2840.

FERRARI, C. HBV and the immune response. **Liver Int**, v. 35 Suppl 1, p. 121-8, Jan 2015. ISSN 1478-3231.

FERRARI, T. C. et al. Occult hepatitis B virus infection in liver transplant patients in a Brazilian referral center. **Braz J Med Biol Res**, v. 47, n. 11, p. 990-4, Nov 2014.

FILIPPINI, P. et al. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 20, n. 9, p. 1253-60, Jun 2006.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. **N Engl J Med**, v. 350, n. 11, p. 1118-29, Mar 2004.

GAO, B.; BATALLER, R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. **Gastroenterology**, v. 141, n. 5, p. 1572-85, Nov 2011.

GARDNER, K. et al. How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. **Blood**, v. 123, n. 15, p. 2302-7, Apr 2014.

GIANNITTI, C. et al. Safety of anti-tumor necrosis factor agents in rheumatic potential carriers of occult hepatitis B virus. **J Rheumatol**, v. 38, n. 4, p. 780-1, Apr 2011.

GONÇALES, F. L. et al. Hepatitis B virus DNA in sera of blood donors and of patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 10, n. 4, p. 718-20, Jul 2003.

GONÇALES JR., F. L. **Hepatite B**. 4a. edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. 31.

GUTIÉRREZ-GARCÍA, M. L. et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 12, p. 1538-42, Mar 2011.

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

HUGHES, S. A.; WEDEMEYER, H.; HARRISON, P. M. Hepatitis delta virus. **Lancet**, v. 378, n. 9785, p. 73-85, Jul 2011.

HUI, C. K. et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. **Gastroenterology**, v. 131, n. 1, p. 59-68, Jul 2006.

IKEDA, M. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. **Jpn J Clin Oncol**, v. 43, n. 1, p. 8-16, Jan 2013.

JARDIM, R. N. et al. Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients. **Braz J Infect Dis**, v. 12, n. 4, p. 300-5, Aug 2008.

KANBAY, M. et al. Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients? **Dig Dis Sci**, v. 51, n. 11, p. 1962-6, Nov 2006.

KANNANGAI, R. et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. **J Clin Virol**, v. 39, n. 2, p. 101-5, Jun 2007.

KATO, M. et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. **The Journal of Rheumatology**, v. 38, n. 10, p. 2209-2214, 2011.

KWAK, M. S.; KIM, Y. J. Occult hepatitis B virus infection. **World J Hepatol**, v. 6, n. 12, p. 860-9, Dec 2014.

LISBOA NETO, G. et al. [Influence of previous hepatitis B virus infection on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective case series evaluation]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 4, p. 416-20, 2010 Jul-Aug 2010.

LIVER, E. A. F. T. S. O. T. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 57, n. 1, p. 167-85, Jul 2012.

LLEDÓ, J. L. et al. Management of occult hepatitis B virus infection: an update for the clinician. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 12, p. 1563-8, Mar 2011.

MADONIA, S. et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. **Inflamm Bowel Dis**, v. 13, n. 4, p. 508-9, Apr 2007.

MINUK, G. Y. et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. **Hepatology**, v. 40, n. 5, p. 1072-7, Nov 2004.

MONTIEL, P. M. et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. **Liver Int**, v. 28, n. 5, p. 718-20, May 2008.

MORESCO, M. N. et al. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. **Vox Sang**, v. 107, n. 1, p. 19-25, Jul 2014.

MOTTA, J. S. et al. Occult hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 25, n. 1, p. 101-6, Jan 2010.

MRANI, S. et al. Occult HBV infection may represent a major risk factor of non-response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. **J Med Virol**, v. 79, n. 8, p. 1075-81, Aug 2007.

MS, B. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções Brasília, DF: 112 p. 2011.

OMATA, M. et al. Pathological spectrum of liver diseases in sickle cell disease. **Dig Dis Sci**, v. 31, n. 3, p. 247-56, Mar 1986.

PARK, B. J.; LEE, Y. J.; LEE, H. R. Chronic liver inflammation: clinical implications beyond alcoholic liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 9, p. 2168-75, Mar 2014.

PEREIRA, J. S. et al. HBV vaccination of HCV-infected patients with occult HBV infection and anti-HBc-positive blood donors. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 4, p. 525-31, Apr 2006.

PERES, A. A. et al. Occult hepatitis B in renal transplant patients. **Transpl Infect Dis**, v. 7, n. 2, p. 51-6, Jun 2005.

POLLICINO, T.; SAITTA, C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 20, p. 5951-61, May 2014.

RAIMONDO, G. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 49, n. 4, p. 652-7, Oct 2008.

. Occult HBV infection. **Semin Immunopathol**, v. 35, n. 1, p. 39-52, Jan 2013.

RAIMONDO, G.; CACCIAMO, G.; SAITTA, C. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection: additive players in chronic liver disease? **Ann Hepatol**, v. 4, n. 2, p. 100-6, 2005 Apr-Jun 2005.

RAIMONDO, G. et al. Occult hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 46, n. 1, p. 160-70, Jan 2007.

RAIMONDO, G.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? **Lancet**, v. 365, n. 9460, p. 638-40, 2005 Feb 19-25 2005.

SABAT, J. et al. Occult HBV Infection in Multi Transfused Thalassemia Patients. **Indian J Pediatr**, Jun 2014.

SAGNELLI, E. et al. Diagnosis and clinical impact of occult hepatitis B infection in patients with biopsy proven chronic hepatitis C: a multicenter study. **J Med Virol**, v. 80, n. 9, p. 1547-53, Sep 2008.

SAGNELLI, E. et al. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients. **World J Hepatol**, v. 6, n. 6, p. 384-93, Jun 2014.

SAID, Z. N. An overview of occult hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 15, p. 1927-38, Apr 2011.

SAITTA, C. et al. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. **Dig Liver Dis**, v. 45, n. 8, p. 683-6, Aug 2013.

SAMAL, J.; KANDPAL, M.; VIVEKANANDAN, P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. **Clin Microbiol Rev**, v. 25, n. 1, p. 142-63, Jan 2012.

SANTOS, E. A. et al. Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 22, n. 2, p. 92-8, Feb 2003.

SCHUBERT, T. T. Hepatobiliary system in sickle cell disease. **Gastroenterology**, v. 90, n. 6, p. 2013-21, Jun 1986.

SHAKER, O. et al. Occult hepatitis B in Egyptian thalassemic children. **J Infect Dev Ctries**, v. 6, n. 4, p. 340-6, Apr 2012.

SHETTY, K. et al. Prevalence and significance of occult hepatitis B in a liver transplant population with chronic hepatitis C. **Liver Transpl**, v. 14, n. 4, p. 534-40, Apr 2008.

SHI, Y. et al. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **Liver Int**, v. 32, n. 2, p. 231-40, Feb 2012.

SHIRE, N. J. et al. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 36, n. 3, p. 869-75, Jul 2004.

SILVA, C. et al. The influence of occult infection with hepatitis B virus on liver histology and response to interferon treatment in chronic hepatitis C patients. **Braz J Infect Dis**, v. 8, n. 6, p. 431-9, Dec 2004.

SILVA, M. C.; SHIMAUTI, E. L. T. Effectiveness and toxicity of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v. 2, n. 28, p. 144-148, 2006.

SINGH, H. et al. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions. **Vox Sang**, v. 84, n. 4, p. 292-9, May 2003.

SOUZA, L. O. et al. Absence of hepatitis B virus DNA in patients with hepatitis C and non-A-E hepatitis in the State of São Paulo, Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 11, p. 1665-8, Nov 2004.

SQUADRITO, G. et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. **J Hepatol**, v. 59, n. 4, p. 696-700, Oct 2013.

SQUADRITO, G.; SPINELLA, R.; RAIMONDO, G. The clinical significance of occult HBV infection. **Ann Gastroenterol**, v. 27, n. 1, p. 15-19, 2014.

TORBENSON, M.; THOMAS, D. L. Occult hepatitis B. **Lancet Infect Dis**, v. 2, n. 8, p. 479-86, Aug 2002.

TRÉPO, C.; CHAN, H. L.; LOK, A. Hepatitis B virus infection. **Lancet**, Jun 2014.


WHO. Hepatitis B. Fact Sheet **Nº204**, 2014. Disponível em: <
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>>. Acesso em: 11 de novembro.

YEO, W.; CHAN, H. L. Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 28, n. 1, p. 31-7, Jan 2013.

ZOULIM, F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. **J Hepatol**, v. 42, n. 3, p. 302-8, Mar 2005.

10 ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



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

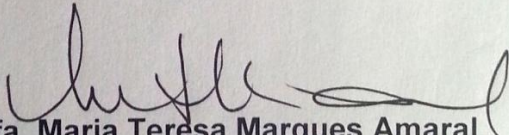
Projeto: CAAE –05426313.6.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Luciana Cristina dos Santos Silva**
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

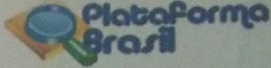
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de março de 2013, o projeto de pesquisa intitulado **"Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em populações especiais em serviços públicos de referência de Belo Horizonte"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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



Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hemominas

FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG		
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
Elaborado pela Instituição Coparticipante		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM POPULAÇÕES ESPECIAIS EM SERVIÇOS PÚBLICOS DE REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE		
Pesquisador: Luciana Cristina dos Santos Silva		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 05426313.6.0000.5149		
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 385.462		
Data da Relatoria: 05/09/2013		
Apresentação do Projeto:		
<p>Trata-se de um estudo transversal observacional em que será analisada a presença do VHB-DNA plasmático em cinco grupos de usuários de serviços públicos de assistência médica de referência em Belo Horizonte, todos com soropositividade para o anti-HBc total e/ou IgG e não-reativos para HBsAg. Este estudo se propõe a avaliar a infecção oculta pelo vírus da hepatite B em pacientes imunossuprimidos tais como portadores de doenças oncológicas e onco-hematológicas, HIV/AIDS, insuficiência renal crônica dialítica e portadores de doenças reumatológicas, além de portadores de hepatite c crônica acompanhados em serviços públicos de assistência médica de referência em Belo Horizonte. Metodologia: Será realizado um estudo transversal observacional que objetiva analisar a presença do VHB-DNA plasmático em cinco grupos de pacientes, todos com soropositividade para o anti-HBc total e/ou IgG e não reativos para o HBsAg. Todos os pacientes serão submetidos a um questionário estruturado e exame clínico completo, com complementação de dados nos prontuários médicos, para análise de variáveis sócio-demográficas, comportamentais, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. O conhecimento gerado a partir deste estudo poderá contribuir para o melhor entendimento da hepatite B oculta em pacientes em situação de imunossupressão ou coinfectados pelo vírus da hepatite C.</p>		
Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321		CEP: 30.130-110
Bairro: Santa Efigênia		
UF: MG	Município: BELO HORIZONTE	
Telefone: (313)248-4587	Fax: (313)248-4600	E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Página 01 de 03

FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG



Continuação do Parecer: 385.462

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Avaliar a infecção oculta pelo vírus da hepatite B em pacientes em situação de imunossupressão tais como doenças oncológicas e/ou oncohematológicas, doenças reumatológicas, insuficiência renal crônica dialítica e infecção pelo HIV e em pacientes portadores de hepatite C crônica acompanhados em serviços públicos de assistência médica de referência em Belo Horizonte.

Objetivo Secundário:

- 1) Determinar a frequência de hepatite B oculta nos grupos citados acima.
- 2) Determinar possíveis fatores sócio-demográficos, epidemiológicos e clínicos associados à ocorrência de hepatite B oculta nestas populações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios e riscos são descritos adequadamente no projeto de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa é relevante e tem potencial para aprimorar o atendimento dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a legislação vigente.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto de pesquisa foi analisado de acordo com a Resolução 466/12 e não apresenta pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:



Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto de pesquisa foi analisado de acordo com a Resolução 466/12 e não apresenta pendências.

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321
Bairro: Santa Efigênia CEP: 30.130-110
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (313)248-4587 Fax: (313)248-4600 E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

ANEXO C: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da SMSA-BH

	PREFEITURA BELO HORIZONTE	SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE/ SMSA-BH	
---	--------------------------------------	---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS EM SERVIÇOS PÚBLICOS DE REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE

Pesquisador: Luciana Cristina dos Santos Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05426313.6.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 411.716

Data da Relatoria: 24/09/2013

Apresentação do Projeto:

A hepatite B oculta é definida pela ausência de HBsAg com detecção de baixos níveis de VHB-DNA no soro e/ou fígado. Este é estudo transversal que objetiva analisar a presença do VHB-DNA plasmático em cinco grupos de pacientes de usuários de serviços públicos de assistência médica de referência em Belo Horizonte, todos com soropositividade para o anti-HBc total e/ou IgG e não-reativos para HBsAg. Todos os pacientes serão submetidos a um questionário estruturado e exame clínico completo, com complementação de dados nos prontuários médicos, para análise de variáveis sócio-demográficas, comportamentais, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. O conhecimento gerado a partir deste estudo poderá contribuir para o melhor entendimento da hepatite B oculta em pacientes em situação de imunossupressão ou coinfectados pelo vírus da hepatite C.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Avaliar a infecção oculta pelo vírus da hepatite B em pacientes em situação de imunossupressão tais como doenças oncológicas e/ou onco-hematológicas, doenças reumatológicas, insuficiência renal crônica dialítica e infecção pelo HIV e em pacientes portadores de hepatite C crônica acompanhados em serviços públicos de assistência médica de referência em

Endereço: Av. Afonso Pena, 2336 - 9º andar	CEP: 30.130-007
Bairro: Funcionários	
UF: MG	Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3277-5309	E-mail: coep@pbh.gov.br

Página 01 de 03



PREFEITURA
BELO HORIZONTE

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BELO HORIZONTE/
SMSA-BH



Continuação do Parecer: 411.716

Belo Horizonte.

Objetivos específicos:

- 1) Determinar a frequência de hepatite B oculta nos grupos citados acima.
- 2) Determinar possíveis fatores sócio-demográficos, epidemiológicos e clínicos associados à ocorrência de hepatite B oculta nestas populações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o projeto, a dosagem do VHB-DNA será realizada dentro da rotina da SMSA-BH, conforme indicações estabelecidas por protocolos internacionais. Portanto, ela será realizada na rotina habitual do acompanhamento dos pacientes e sua indicação será feita apenas se o paciente preencher os critérios estabelecidos pelos protocolos internacionais. Para dosagem do VHB-DNA será necessária apenas a coleta de pequena quantidade de sangue periférico (5 a 10mL). A venopunção é procedimento simples e de riscos mínimos ao paciente.

O conhecimento gerado a partir deste estudo poderá contribuir para o melhor entendimento da hepatite B oculta em pacientes em situação de imunossupressão ou coinfectados pelo vírus da hepatite C.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa é relevante e tem potencial para aprimorar o atendimento dos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a legislação vigente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa foi analisado de acordo com a Resolução 466/12 e não apresenta pendências, portanto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte considera **APROVADO** o projeto **INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM POPULAÇÕES ESPECIAIS EM SERVIÇOS PÚBLICOS DE REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE**.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Salienta-se que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu

Endereço: Av. Afonso Pena, 2336 - 9º andar

Bairro: Funcionários

CEP: 30.130-007

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-5309

E-mail: coep@pbh.gov.br

APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO	
CTR Orestes Diniz Hospital das Clínicas da UFMG	Secretaria Municipal de Belo Horizonte Fundação Hemominas
<p>Estamos realizando um estudo para diagnosticar o real estado de infecção pelo vírus da hepatite B no paciente portador do anticorpo anti-HBc (marcador de contato prévio com o vírus causador da hepatite B) e possíveis fatores associados. Ou seja, estamos realizando um estudo para sabermos se o paciente portador do anticorpo anti-HBc no sangue apresenta uma infecção inaparente pelo vírus causador da hepatite B ou se a presença deste anticorpo revela apenas um quadro de hepatite B já curada. O objetivo final é oferecer ao paciente mais uma oportunidade diagnóstica de sua infecção e avaliar um possível tratamento mais adequado.</p> <p>Para tal, avaliaremos os resultados dos exames laboratoriais realizados na rotina da sua assistência médica, contidos em seu prontuário e também realizaremos uma consulta médica com preenchimento de um questionário. Será solicitado um exame de biologia molecular para investigação da presença do vírus da hepatite B (VHB-DNA), quando será coletada amostra de 10ml em serviço laboratorial credenciado dentro da rede SUS-BH. Portanto, algumas informações clínicas e laboratoriais do seu prontuário médico serão utilizadas exclusivamente neste projeto de pesquisa, ou conforme o consentimento dado pelo participante, garantindo o sigilo de sua identidade.</p> <p>Os riscos são considerados mínimos, pois trata-se apenas de uma coleta de amostra de sangue por profissionais treinados do serviço. Pode-se formar um pequeno hematoma no local da punção, que será amenizado após compressão local por 10 minutos e compressas frias. Os resultados serão mantidos sob sigilo médico e deverão retornar ao paciente (ou responsável), tão logo se obtenham os resultados.</p> <p>Fica claro também que o voluntário poderá solicitar o desligamento da pesquisa a qualquer momento e a recusa para a participação do estudo não prejudicará, de forma alguma, o acompanhamento médico no serviço em que se encontra. O voluntário terá assegurado seu acompanhamento clínico pela equipe deste serviço independente da participação no estudo e pelo tempo que for necessário.</p> <p>Todas as eventuais dúvidas poderão ser esclarecidas pela médica Maria Camilo Ribeiro de Senna, infectologista responsável pelo estudo e presente regularmente no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias (CTR Orestes Diniz) localizado na Alameda Álvaro Celso, 241, Santa Efigênia, todas as segundas e sextas-feiras, de 14h às 18h, quartas e quintas-feiras de 08h às 11h. Maria – tel: 3409-9547; 3277-4341</p> <p>Pelo presente estudo, eu _____ compreendi as informações acima, e concordo em participar do estudo “Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em populações especiais em serviços públicos de referência de Belo Horizonte”, a ser realizado em conjunto pelo CTR Orestes Diniz, Fundação Hemominas, Hospital das Clínicas da UFMG e Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, conduzida por equipe chefiada pela médica Maria Camilo Ribeiro de Senna, após ter recebido as informações dos objetivos e riscos inerentes ao mesmo.</p> <p>Endereço COEP (Comitê de Ética em Pesquisa): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa III, 2º. Andar, sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG. Telefax (31) 3409-4592.</p> <p>Endereço Comitê de Ética da Fundação Hemominas: Alameda Ezequiel Dias, 321 – Santa Efigênia – Belo Horizonte - Minas Gerais. CEP 30130-110. Telefone (31) 3248-4587</p> <p>Endereço Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte: Rua Frederico Bracher Junior, 103, 3º. Andar. Padre Eustáquio – Belo Horizonte – Minas Gerais CEP 30.720-000. Telefone: (31) 3277-5309</p> <p style="text-align: center;">Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">Paciente ou responsável</p> <p style="text-align: center;">Prontuário n°: _____</p> <p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">Pesquisador – CRMMG</p>	

<p>1.10 Testado para o anti-HIV? Sim..... 1 Não2 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.10.1 Se sim, a data e o resultado do anti-HIV foram: Data: (___/___/___) Reativo1 Não reativo2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>1.11 Testado para o anti- HCV? Sim1 Não2 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.11.1 Se sim, a data e o resultado do anti-HCV foram: Data: (___/___/___) Reativo1 Não reativo2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>1.12 Assinatura do TCLE? Sim..... 1 Não2 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.13 Fez tratamento antiviral para infecção pelo HBV em algum momento? Sim1 Não2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.14 Fez uso de terapia HAART em algum momento? Sim1 Não2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.15 Fez tratamento antiviral para infecção pelo HCV nos últimos 12 meses? Sim1 Não2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1.16 O paciente é elegível para completar o presente estudo? Sim1 Não2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>

**INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM POPULAÇÕES
ESPECIAIS EM SERVIÇOS PÚBLICOS DE REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE**

**FORMULÁRIO NO. 2 PARA
COLETA DE DADOS DE FONTE
SECUNDÁRIA**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:
Maria Camilo Ribeiro de Senna

ORIENTADORA:
Prof^a. Dra. Luciana Cristina dos Santos Silva

CO-ORIENTADOR:
Dr. Ricardo Andrade Carmo

INSTITUIÇÕES:
HC-UFMG/CTR Orestes Diniz-UFMG/Fundação HEMOMINAS

Instruções:

1. Transcreva no formulário a existência ou não dos dados solicitados
2. Preencha as caselas e espaços com a marca (x), letras ou números apropriados
3. Não deixe nenhuma questão em branco
4. Quando a informação não estiver disponível, registre
5. Lembre-se de que a informação que você registra é absolutamente confidencial

Legenda:

NA: informação não aplicável;
IGN: informação ignorada

2013/2014

<p>2.1 Número de ordem: _____</p> <p>2.2 Data do preenchimento do formulário: ___/___/___</p> <p>2.3 Local da pesquisa: Amb Borges da Costa 1 Amb Bías Fortes 2 Hemodiálise HC-UFGM 3 CTR-DIP Orestes Diniz 4 Fund. Hemominas 5 IGN 9</p> <p>2.4 Número do prontuário local: _____</p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS	
<p>3.1 Cor da pele: Branca 1 Preta 2 Parda 3 IGN 9</p> <p>3.2 Anos de estudo: _____</p> <p>3.3 Profissão/Ocupação: _____</p> <p>3.4 Naturalidade: BH 1 RMBH 2 Interior de Minas Gerais. 3 Outro Estado (UF) 4 Outro país 5 IGN 9 Município (UF): _____</p> <p>3.5 Residência: BH 1 RMBH 2 Interior de Minas Gerais.. 3 Outro Estado (UF) 4 Outro país 5 IGN 9 Município (UF): _____</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS/COMPORTAMENTAIS COMPLEMENTARES	

4.1 Possíveis fontes de infecção para o VHB:					
	Sim	Não	NA	IGN	
4.1.1 Relação sexual com pessoas do mesmo sexo (homossexual)	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.2 Relação sexual com pessoas do sexo oposto (heterossexual)	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.3 Relação sexual com homens e mulheres (bissexual)	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.4 Presença de portadores de hepatite B crônica no núcleo familiar	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.5 Hemotransfusão	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.6 Uso de drogas ilícitas	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.7 Uso de drogas ilícitas injetáveis	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.8 Uso compartilhado de seringa	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.9 História pregressa de acidente perfuro-cortante com material biológico	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.10 Tatuagem/piercing	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.11 Hemodiálise	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.12 Acupuntura	1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
4.1.13 Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses: _____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DADOS CLÍNICOS					
5.1 Peso (kg): _____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.2 Altura (cm): _____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.3 Há história de esquistossomose mansônica?					
Sim tratada.....1 Data: / / _____					<input type="checkbox"/>
Sim não tratada..... 2					
Não3					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
NA8					
IGN..... 9					
5.4 Há registro de ingestão de bebida alcoólica de forma abusiva (alcoolicismo?)					

<p>Sim1 Nãõ2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>5.4.1 Na vida?</p> <p>Sim1 Nãõ2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>5.4.2 Nos últimos 12 meses?</p> <p>Sim1 Nãõ2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>5.5 Faz uso de algum medicamento imunossupressor?</p> <p>Sim1 Nãõ2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>5.5.1 Se sim, especifique-os (nome e tempo de uso)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>5.5.2 Fez uso de algum medicamento imunossupressor nos últimos 12 meses?</p> <p>Sim1 Nãõ2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>5.5.2 Se sim, especifique-os (nome e tempo de uso):</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>5.6 Faz ou fez uso de algum medicamento hepatotóxico (ex.: fenobarbital, metildopa, paracetamol, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, fluconazol, etc) nos últimos 12 meses?</p> <p>Sim1 Nãõ2 NA8 IGN..... 9</p>	<input type="checkbox"/>
<p>5.6.1 Se sim, especifique-os (nome e tempo de uso):</p> <p>_____</p>	

<hr/> <hr/>	
5.7 É portador de Diabetes Mellitus?	
Sim1	<input type="checkbox"/>
Não2	
NA8	
IGN.....9	
5.7.1. Se sim, data do diagnóstico: __/__/__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.8 É portador de insuficiência renal crônica dialítica?	
Sim1	<input type="checkbox"/>
Não2	
NA8	
IGN.....9	
5.8.1. Se sim, data do diagnóstico: / / _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.9 É portador de neoplasia hematológica?	
Sim1	<input type="checkbox"/>
Não2	
NA8	
IGN.....9	
5.9.1 Se sim, especificar: _____(CID-10: __ - __)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.9.2 Data do diagnóstico: / / _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.10 É portador de tumor sólido?	
Sim1	<input type="checkbox"/>
Não2	
NA8	
IGN.....9	
5.10.1 Se sim, especificar: _____(CID-10: __ - __)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.10.2 Data do diagnóstico: / / _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.11 É portador de coagulopatia congênita?	
Sim1	<input type="checkbox"/>
Não2	
NA8	
IGN.....9	
5.11.1 Se sim, especificar: _____(CID-10: __ - __)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.11.2 Data do diagnóstico: / / _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.12 É portador de hemoglobinopatia congênita?	
Sim1	<input type="checkbox"/>

<p>Não 2 NA 8 IGN..... 9</p> <p>5.12.1 Se sim, especificar: _____(CID-10: _ - __)</p> <p>5.12.2 Data do diagnóstico: / / _____</p> <p>5.13 É portador de doença reumatológica? Sim 1 Não 2 NA 8 IGN..... 9</p> <p>5.13.1 Se sim, especificar: _____(CID-10: _ - __)</p> <p>5.13.2 Data do diagnóstico: / / _____</p> <p>5.14 Apresenta ou já apresentou alguma manifestação de insuficiência hepática? Sim 1 Não 2 NA 8 IGN..... 9</p> <p>5.14.1 Se sim, especificar qual (is): Icterícia..... 1 Encefalopatia..... 2 Ginecomastia..... 3 Circulação colateral.... 4 Hemorragia digestiva...5 Asterix 6 Ascite..... 7 Outro (s) 10</p> <p>5.14.2 Definir o CHILD atual: A..... 1 B 2 C 3 NA 8 IGN..... 9</p> <p>5.15 É portador de hepatocarcinoma? Sim 1 Não 2 NA 8 IGN..... 9</p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
EXAMES COMPLEMENTARES	
<p>Serão aqui registrados os cinco últimos resultados mais próximos da realização do HBV-DNA</p> <p>6.1 AST: 6.1.1 Data (___/ ___/ ___) Valor: _____</p>	

6.1.2 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.1.3 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.1.4 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.1.5 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.2 ALT:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.2.1 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.2.2 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.2.3 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.2.4 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.2.5 Data (___/___/___) Valor: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Se portador do HIV:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.1 Contagem de linfócitos T CD4+:	
7.1.1 Data da coleta do exame:___/___/___/ [] NA [] IGN (Data mais próxima da coleta do VHB-DNA)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.1.2 CD4: Abs: _____/mm ³ [] NA [] IGN	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
% _____,___/mm ³ [] NA [] IGN	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Se portador do HCV:	
8.1 Realizado teste de detecção do RNA-HCV ?	
Sim 1	
Não2	
NA8	<input type="checkbox"/>
IGN..... 9	
8.1.1 Se sim, a data do teste de RNA-HCV (PCR) foi: ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.1.2 Se sim, o resultado do teste de RNA-HCV foi:	
Positivo..... 1	
Negativo2	
Indeterminado..... 3	<input type="checkbox"/>
NA8	

<p style="text-align: center;">IGN..... 9</p> <p>8.2. O genótipo do HCV encontrado foi:</p> <p style="margin-left: 40px;">Gen 1 1 Gen 2 2 Gen 3 3 Gen 4 4 Indeterminado..... 5 NA 8 IGN..... 9</p> <p>8.2.1 Se realizada, a data da genotipagem do HCV foi: ___/___/___</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">_ _ _ _ _</p>
RESULTADO DO HBV-DNA	
<p>9.1 O paciente realizou o teste de detecção do HBV-DNA (PCR quantitativo p/ HBV)?</p> <p style="margin-left: 40px;">Sim 1 Não 2 NA 8 IGN..... 9</p> <p>9.1.1 Se sim, a data do teste de HBV-DNA (PCR) foi: ___/___/___</p> <p>9.1.2 Local onde foi realizado o exame:</p> <p style="margin-left: 40px;">NUPAD 1 FUNED..... 2 Outro..... 3 (especificar): _____ NA 8 IGN..... 9</p> <p>9.1.3 Houve detecção do HBV-DNA?</p> <p style="margin-left: 40px;">Sim 1 Não 2 NA 8 IGN..... 9</p> <p>9.1.3 O resultado obtido foi: _____ cópias/ml</p> <p>9.1.3 O resultado em log. foi: _____ log./ml</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">_ _ _ _ _</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">_ _ _ _ _</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">_ _ _</p>