



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA

**OCORRÊNCIA DE MARCADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE B E C E DE
INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES COM
HANSENÍASE NA PARAÍBA**

RECIFE

2017

JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA

**OCORRÊNCIA DE MARCADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE B E C E DE
INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES COM
HANSENÍASE NA PARAÍBA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

RECIFE/PE

2017

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

C837o Costa, Joanne Elizabeth Ferraz da.
Ocorrência de marcadores dos vírus da hepatite B e C e de infecção oculta pelo vírus da hepatite B em pacientes com hanseníase na Paraíba / Joanne Elizabeth Ferraz da Costa. – 2017.
144 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2017.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. HBV. 2. HCV. 3. Hanseníase. I. Coêlho, Maria Rosângela Cunha Duarte (Orientadora). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-081)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA

**OCORRÊNCIA DE MARCADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE B E C E DE
INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES COM
HANSENÍASE NA PARAÍBA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 23/02/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Maria Amélia Vieira Maciel (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima de Medeiros Brito (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Bruno Henrique Andrade Galvão (Examinador Externo)
Universidade Federal da Paraíba



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

EM MEDICINA TROPICAL

Maria Amélia Vieira Maciel

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André Brayner dos Santos

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Marli Tenório Cordeiro

Rejane Pereira Neves

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães de Silveira

Vlândia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Virgínia Maria Barros de Lorena

Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos recebidas;

À minha família, pelo apoio incondicional;

À minha orientadora, Professora Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, pelos valiosos ensinamentos e pela confiança em mim depositada;

À equipe do Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), representada pelos amigos Viviane Morais, Juliana Gonçales, Dayvson Silva e Mirela Lopes, pela fundamental contribuição na organização das amostras biológicas e na realização dos exames sorológicos;

À equipe do Ambulatório de Dermatologia Sanitária do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga (CHCF), representada por Darci Santana, Rosalva Moura, Thomazia Chory, Micheline Mendes, Hélia Farias, Márcia Soares, Rebecca Silva, Nubia Gomes, Severina Silvia Silva e Maria Bernadete Santos, por todo apoio e acolhida durante a fase de entrevista e revisão de prontuários; e aos pacientes acompanhados no referido ambulatório, pela cooperação e confiança;

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas do CHCF, representada por Adriana Nogueira, Gilvoneide Carvalho, Jucélia Duarte e Giselle Costa, pelo auxílio fundamental na coleta das amostras biológicas;

À equipe do Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba (LACEN-PB), representada por Ana Anizia Medeiros e Haline Barroso, pela disponibilidade e essencial contribuição na realização da PCR em tempo real;

À equipe do Setor de Hepatites Virais do CHCF, representada por Suely Cantalice e Heloisa Lira, pela orientação e acolhimento dos pacientes com necessidade de seguimento;

Aos professores e aos colegas que compõem o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE, pelo conhecimento compartilhado.

*Bene vidēre non est omnia vidēre
sed vidēre illud quod alii non vident.*

“Ver bem não é ver tudo,
mas ver o que os outros não vêem.”

José Américo de Almeida

(Tradução em língua latina: João Gomes da Costa)

RESUMO

Estudos têm reportado maiores prevalências de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV) em pacientes hansênicos e sua associação com os episódios reacionais. Por outro lado, a deficiência imune apresentada por esses pacientes pode predispor à ocorrência de infecção oculta pelo HBV. O objetivo desta pesquisa foi determinar a prevalência e fatores de risco para os marcadores sorológicos do HBV e do HCV e para a infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase. Foi realizado estudo transversal no período de fevereiro de 2015 a janeiro de 2016 em pacientes de Centro de Referência em hanseníase na Paraíba, que após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos à entrevista e coleta de amostras sanguíneas. Os testes sorológicos (ELISA) foram realizados no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Amostras de plasma foram encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba para estudo molecular (HBV DNA; HCV RNA) por PCR em tempo real. Foram incluídos 403 pacientes no estudo sorológico e 114 pacientes na pesquisa da infecção oculta (HBV DNA). Foi observada frequência de anti-HBc de 14,1% (57/403), de HBsAg 0% (0/403), de anti-HBs isolado 14,1% (57/403), de anti-HCV 0,5% (2/403) e de infecção oculta por HBV 5,3% (6/114). Quanto aos fatores de risco, identificou-se associação do anti-HBc com ter trabalhado na área de saúde e com um menor número de anos de estudo (até nove anos). Não foi observada associação do anti-HBc ou anti-HCV com episódios reacionais, porém identificou-se associação da infecção oculta pelo HBV com história de episódio reacional tipo 2. Assim, as prevalências dos marcadores do HBV e do HCV em hansênicos de Centro de Referência na região Nordeste foram semelhantes às da população geral da mesma região, sugerindo que estes pacientes não apresentam propensão para a infecção crônica por esses vírus. Este foi o primeiro estudo no Brasil sobre a infecção oculta pelo HBV em hansênicos, demonstrando que a pesquisa do HBV DNA deve ser considerada durante o acompanhamento do paciente com hanseníase, tendo em vista a possibilidade de ocorrência de infecção oculta nesses indivíduos. Estudos prospectivos que incluam maior número de pacientes poderão contribuir para uma melhor compreensão da influência da infecção oculta na evolução da hanseníase e em seu tratamento.

Palavras-chave: HBV. HCV. hanseníase.

ABSTRACT

Studies have reported higher prevalence of serological markers of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) in leprosy patients and its association with reactional episodes. On the other hand, the immune deficiency presented by these patients may predispose to occult HBV infection. The objective of this study was to determine the prevalence and risk factors for HBV and HCV serological markers and for occult HBV infection in leprosy patients. A cross-sectional study was carried out from February 2015 to January 2016 with patients from a Leprosy Reference Center in Paraíba. After signing a free and informed consent form, these patients were interviewed and submitted to collection of blood samples. Serological tests (ELISA) were carried out in the Virology Sector of the Keizo Asami Immunopathology Laboratory (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE), using commercial kits (HBsAg, Wiener; anti-HBc and anti-HBs, DiaSorin). Plasma samples were sent to the Central Public Health Laboratory of the State of Paraíba for molecular tests (HBV DNA; HCV RNA), using real-time PCR. A total of 403 patients were enrolled in the serological study and 114 patients in the occult HBV infection study. Anti-HBc frequency was 14.1% (57/403), HBsAg 0% (0/403), anti-HBs alone 14.1% (57/403), anti-HCV 0.5% (2/403) and occult HBV infection 5.3% (6/114). Regarding risk factors, we identified an association between anti-HBc and multibacillary leprosy classification, with health-related job and with fewer years of study (up to nine years). No association of anti-HBc or anti-HCV with reactional episodes was observed, but the association of occult HBV infection with a history of type 2 reaction episode was identified. Thus, the prevalence of HBV and HCV markers in leprosy patients of a Reference Center in Northeast region were similar to that of the general population, suggesting that these patients are not prone to chronic infection by these viruses. This was the first study on occult HBV infection in leprosy patients in Brazil, demonstrating that HBV DNA screening should be considered during follow-up of leprosy patients, considering the possibility of occult infection in these individuals. Further prospective studies involving greater number of patients may contribute to a better understanding of the influence of occult HBV infection on leprosy evolution and its treatment.

Key words: HBV. HCV. leprosy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Resumo dos principais marcadores sorológicos do HBV.....	30
Quadro 2 -	Resumo dos principais estudos sobre a coinfeção hanseníase e HBV ou HCV.....	57
Quadro 3 -	Definição, forma de obtenção e categorização das variáveis relacionadas aos marcadores do HBV e do HCV e à infecção oculta pelo HBV.....	65
Quadro 4 -	Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores clinicoepidemiológicos	66
Quadro 5 -	Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores comportamentais.....	67
Quadro 6 -	Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores socioeconômicos.....	67
Figura 1 -	Esquema contendo as principais etapas da pesquisa.....	68

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Frequência dos fatores epidemiológicos analisados, de acordo com a positividade do anti-HBc, em pacientes com hanseníase de Centro de Referência na Paraíba, Brasil, no período de 2015-2016..... 78
- Tabela 2 - Análise multivariada da associação de fatores epidemiológicos com a positividade do anti-HBc em pacientes hansenícos de Centro de Referência na Paraíba, Brasil, no período de 2015-2016..... 80
- Tabela 1 - Associação entre fatores clínicos ou comportamentais e infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase de Centro de Referência na região Nordeste do Brasil, período de 2015-2016..... 90
- Tabela 2 - Padrão sorológico (anti-HBc e/ou anti-HBs) e molecular (HBV DNA) de pacientes hansenícos com infecção oculta pelo HBV..... 92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do capsídeo do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno da superfície do vírus da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
BB	Borderline borderline
BL	Borderline lepromatosa
BT	Borderline tuberculoide
CDC	Center for Disease Control and Prevention
ELISA	Ensaio imunoenzimático
ERH	Episódio reacional hansênico
ENH	Eritema nodoso hansênico
HBeAg	Antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HBV DNA	Ácido desoxirribonucléico do vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HCV RNA	Ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
LACEN-PB	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
LL	Lepromatosa lepromatosa
LLp	Lepromatosa polar
LLs	Lepromatosa subpolar
MHI	Hanseníase (ou mal de Hansen) indeterminada
NS	Valor de <i>p</i> não significativo
OMS	Organização Mundial de Saúde

PCR	Reação em cadeia da polimerase
PGL	Glicolípídeo fenólico
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
RR	Reação reversa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TT	Tuberculoide polar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 HANSENÍASE.....	20
2.1.1 Etiopatogenia	20
2.1.2 Transmissão	20
2.1.3 Classificação	21
2.1.4 Manifestações Clínicas	22
2.1.4.1 Hanseníase tuberculoide.....	23
2.1.4.2 Hanseníase borderline tuberculoide.....	23
2.1.4.3 Hanseníase borderline borderline.....	23
2.1.4.4 Hanseníase borderline lepromatosa.....	24
2.1.4.5 Hanseníase lepromatosa.....	24
2.1.4.6 Outras formas.....	24
2.1.4.7 Episódios reacionais hansênicos.....	25
2.1.5 Diagnóstico e tratamento	26
2.1.6 Epidemiologia	26
2.2 INFECCÃO PELO HBV.....	27
2.2.1 Agente etiológico e transmissão	27
2.2.2 Manifestações clínicas	27
2.2.3 Diagnóstico	28
2.2.4 Tratamento e prevenção	30
2.2.5 Epidemiologia	31
2.2.6 Infecção oculta pelo HBV	32
2.2.6.1 Aspectos gerais.....	32
2.2.6.2 Infecção oculta soronegativa e soropositiva.....	33
2.2.6.3 Importância clínica.....	34
2.2.6.4 Diagnóstico.....	35
2.2.6.5 Epidemiologia da infecção oculta pelo HBV.....	36
2.3 INFECCÃO PELO HCV.....	39

2.3.1 Agente etiológico e transmissão	39
2.3.2 Diagnóstico	39
2.3.3 Manifestações clínicas	40
2.3.4 Tratamento	41
2.3.5 Epidemiologia	41
2.4 COINFECÇÃO HANSENÍASE E HBV OU HCV	43
2.4.1 Epidemiologia	43
2.4.2 Fatores associados ao HBV e HCV	47
2.4.2.1 Sexo biológico.....	47
2.4.2.2 Idade.....	47
2.4.2.3 Nível socioeconômico.....	48
2.4.2.4 Institucionalização.....	49
2.4.2.5 Hospitalização e hemotransusão.....	51
2.4.2.6 Comportamento sexual e história prévia de IST.....	51
2.4.2.7 Uso de drogas inaláveis e injetáveis e presença de tatuagem.....	52
2.4.3 Associação entre HBV ou HCV e a forma clínica da hanseníase	53
2.4.4 Associação entre HBV ou HCV e episódios reacionais hansênicos	55
2.4.5 Infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase	59
3. HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS	61
4 OBJETIVOS	62
4.1 OBJETIVO GERAL.....	62
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	62
5 METODOLOGIA	63
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	63
5.2 LOCAL DO ESTUDO.....	63
5.3 POPULAÇÃO ALVO.....	64
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	64
5.4.1 Critérios de inclusão	64
5.4.2 Critérios de exclusão	64
5.5 TIPO DE AMOSTRAGEM E CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	64

5.6 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	65
5.6.1 Marcadores virais e infecção oculta pelo HBV (variáveis dependentes).....	65
5.6.2 Fatores epidemiológicos (variáveis independentes).....	66
5.7 OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	67
5.7.1 Ensaio imunoenzimático para detecção do marcador do HBV.....	69
5.7.1.1 HBsAg.....	69
5.7.1.2 Anti-HBs.....	69
5.7.1.3 Anti-HBc.....	70
5.7.2 Teste molecular para HBV.....	70
5.7.3 Ensaio imunoenzimático para detecção do marcador do HCV.....	71
5.7.4 Teste molecular para HCV.....	71
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	72
6 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS.....	73
7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	74
8 RESULTADOS.....	75
8.1 PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA OS VÍRUS DA HEPATITE B E C EM PACIENTES COM HANSENÍASE.....	76
Introdução.....	76
Materiais e métodos.....	77
Resultados.....	78
Discussão.....	81
Conclusões.....	84
Referências.....	84
8.2 INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES COM HANSENÍASE DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL.....	87
Introdução.....	87
Objetivos.....	88
Materiais e Métodos.....	88
Pacientes e coleta de dados.....	88
Seleção de pacientes para pesquisa do HBV DNA.....	89
Pesquisa do HBV DNA por PCR em tempo real.....	89

Análise de dados.....	89
Resultados.....	89
Discussão.....	92
Conclusões.....	95
Referências.....	96
9 CONCLUSÕES DA TESE.....	99
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	100
REFERÊNCIAS.....	101
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS.....	112
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS.....	113
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS	114
APÊNDICE D - FORMULÁRIO DA PESQUISA.....	115
APÊNDICE E - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1.....	117
APÊNDICE F - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2.....	127
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	139
ANEXO B - SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 AO PERIÓDICO ACTA TROPICA.....	143
ANEXO C - SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 AO PERIÓDICO JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY.....	144

1 INTRODUÇÃO

A prevalência dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (HBV) é maior em pacientes hansênicos em comparação com a população geral, segundo estudos realizados nas Filipinas, na Índia e em algumas regiões brasileiras (Centro-Oeste, Sudeste e Sul) têm demonstrado que a (BLUMBERG et al., 1967; ZYNGIER et al., 1979; ROSA et al., 1992; BANERJEE et al., 1994; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014). No entanto, os fatores associados a essa maior prevalência ainda estão sendo investigados. Foi relatada associação entre a detecção desses marcadores e as formas lepromatosas da hanseníase (BLUMBERG et al., 1967; BANERJEE et al., 1994; LEITÃO et al., 2014), o que poderia sugerir que a deficiência imune celular própria dessas formas clínicas tornaria o paciente mais vulnerável ao vírus. Por outro lado, Ramos et al. (2011) sugerem que essa maior prevalência de marcadores do HBV em hansênicos, em especial nas formas lepromatosas, ocorreria em virtude de uma maior exposição do paciente a fatores de risco ligados à transmissão do vírus, e não por razões imunológicas. Esses autores aventaram esta hipótese por terem encontrado, em seu estudo, baixa frequência do marcador de infecção (antígeno de superfície do HBV ou HBsAg) em contraste com alta frequência do marcador de contato com o vírus (anticorpo contra o antígeno do nucleocapsídeo do HBV ou anti-HBc), indicando que não havia nestes pacientes propensão para a evolução da infecção, visto ter ocorrido clareamento viral. Além disso, não identificaram associação entre os marcadores e a classificação operacional da hanseníase (multibacilar ou paucibacilar), apesar de esta classificação também refletir características imunológicas do paciente.

Com relação ao vírus da hepatite C (HCV), De Moraes Braga et al. (2006) identificaram maior prevalência do anticorpo contra o HCV (anti-HCV) em hansênicos em comparação com a população geral. Contudo, esse achado não foi reproduzido no estudo de Ramos et al. (2011). De Moraes Braga et al. (2006) também identificaram associação da positividade do anti-HCV com as formas lepromatosas. Além da forma clínica da hanseníase, fatores como hospitalizações, uso de drogas, número de parceiros sexuais e nível educacional também podem exercer influência na ocorrência da coinfeção hanseníase e HBV ou HCV, visto serem descritos como fatores de risco para a aquisição desses vírus na população geral (PEREIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2013).

A prevalência de infecção oculta pelo HBV, definida pela detecção do ácido desoxirribonucléico do HBV (HBV DNA) em pacientes HBsAg negativos, parece ser mais comum em imunodeprimidos e em populações com maior risco de infecção pelo HBV

(RAIMONDO et al., 2008). Pacientes com hanseníase podem apresentar comprometimento imunológico tanto associado a algumas formas clínicas da doença, quanto ao uso de corticosteroides para controle dos episódios reacionais. Além disso, conforme relatado, a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV parece ser maior em hansenícos. Dessa forma, justifica-se a investigação da infecção oculta pelo HBV nesses pacientes, através da pesquisa do HBV DNA. Sua importância encontra-se na possibilidade de transmissão do vírus, de reativação da infecção em situações de imunossupressão e de progressão de dano hepático para cirrose e carcinoma hepatocelular, principalmente se associada a outros fatores hepatotóxicos (SQUADRITO et al., 2014), como a poliquimioterapia da hanseníase.

Existe, ainda, a possibilidade de associação entre HBV e HCV e episódios reacionais hansenícos. Essa hipótese foi investigada no estudo de Rego et al. (2007), na região Nordeste, no qual foi identificada associação entre marcadores do HBV e/ou HCV e a ocorrência de episódio reacional tipo 1. Machado et al. (2015), também no Nordeste, identificaram associação entre a positividade do anti-HBc e uma evolução desfavorável da hanseníase, refletida pela ocorrência de neurite ou déficit de função neural.

Assim, a presente pesquisa objetivou contribuir com o estudo da coinfeção hanseníase e HBV ou HCV em Centro de Referência na Paraíba, determinando a prevalência e os fatores epidemiológicos associados aos marcadores sorológicos do HBV e do HCV, bem como investigando a associação desses marcadores com a ocorrência de episódios reacionais. Também objetivou verificar a frequência e os fatores associados à infecção oculta pelo HBV nesses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HANSENÍASE

2.1.1 Etiopatogenia

A hanseníase, apesar de ser doença infecciosa conhecida há longo tempo, ainda representa importante causa de morbidade em países em desenvolvimento e permanece como um grande problema de saúde pública no Brasil, estando associada às condições socioeconômicas da população (WHO, 2016; BRASIL, 2013). Embora seja uma infecção crônica, também pode ser considerada doença imunológica, visto que suas manifestações estão relacionadas à resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*, também conhecido como bacilo de Hansen, determinando um amplo espectro de formas clínicas (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Originalmente conhecida como lepra, a doença teve o nome posteriormente substituído por hanseníase em homenagem ao seu descobridor, Gerhard Armauer Hansen, com o intuito de diminuir o estigma social (EIDT, 2004).

O *M. leprae* pertence à classe *Schizomycetes*, ordem *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae* e gênero *Mycobacterium* (REA; MODLIN, 2008; LASTÓRIA; ABREU, 2014), que infecta principalmente macrófagos e células de Schwann. Em condições naturais, os seres humanos são a principal fonte de infecção do *M. leprae*. O tatu é o único reservatório não humano comprovado (BALAMAYOORAN et al., 2015). Acredita-se que a eliminação e disseminação do bacilo para o ambiente ocorra principalmente a partir da mucosa nasal e que a infecção dos contactantes ocorra por meio da via respiratória, embora a pele também tenha papel importante (JOB et al., 2008). O mecanismo de disseminação do sítio primário de infecção até a localização final na pele e nos nervos periféricos permanece não esclarecido (WHO, 2012).

2.1.2 Transmissão

A hanseníase é doença altamente contagiosa, porém de baixa morbidade, visto que a maioria das pessoas é naturalmente resistente à doença. Em áreas endêmicas, a infecção subclínica é comum. No entanto, a incidência da doença clínica é pequena em comparação com a prevalência desses anticorpos, demonstrando que a maioria dos indivíduos desenvolve uma resposta imunológica curativa para a infecção (REA; MODLIN, 2008; LASTÓRIA;

ABREU, 2014). O risco de transmissão é bem maior entre pessoas com contato íntimo e prolongado com pacientes hansênicos, como os contactantes domiciliares, mas é também significativo entre vizinhos e entre pessoas com contato social. O período de incubação da hanseníase é menor para a forma tuberculoide, sendo de até cinco anos, e maior para a forma lepromatosa, podendo chegar a mais de vinte anos (REA; MODLIN, 2008). Foi demonstrada positividade para anticorpos contra o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), principal componente “espécie específico” da camada externa do bacilo, até 9 anos antes do aparecimento das manifestações clínicas (DOUGLAS et al., 2004).

A hanseníase pode ocorrer em qualquer idade, porém em virtude do seu longo período de incubação, é incomum em crianças. Também pode acometer ambos os sexos, embora seja mais reportada em homens do que em mulheres. O contato com paciente hansênico e a ausência de história de vacinação com BCG são considerados fatores de risco para a doença (WHO, 2012). Além disso, locus de susceptibilidade para a doença foi identificado no cromossomo 6q25-q26, sendo que o gene PARK2, também associado à doença de Parkinson, e o gene PACRG têm sido apontados como fatores de risco para a hanseníase (MIRA, et al., 2004).

2.1.3 Classificação

A classificação de Madrid, estabelecida em 1953, dividia a hanseníase em duas formas polares estáveis, tuberculoide e lepromatosa, e duas formas instáveis, a forma borderline e a forma indeterminada (LASTÓRIA; ABREU, 2014; GASCHIGNARD et al., 2016), sendo ainda hoje utilizada.

Em 1962, Ridley e Jopling propuseram um sistema de classificação que englobava diferentes patamares de resistência do indivíduo à infecção e levava em consideração características clínicas e histológicas, além de aspectos bacteriológicos e imunológicos. Esse sistema, após modificações, passou a englobar um espectro de seis formas, sendo empregado em centros onde existe a disponibilidade de estudo anatomopatológico. As seis formas são descritas a seguir, do ponto de mais alta resistência para o ponto de mais baixa resistência: tuberculoide polar (TT), borderline tuberculoide (BT), borderline borderline (BB), borderline lepromatosa (BL), lepromatosa subpolar (LLs) e lepromatosa polar (LLp). Comparando-se a classificação de Ridley e Jopling com a classificação de Madrid, o termo tuberculoide corresponderia às formas TT e BT, o termo borderline corresponderia às formas BB e BL, e o

termo lepromatoso corresponderia às formas LLs e LLp (RIDLEY; JOPLING, 1966; RIDLEY, 1974; REA; MODLIN, 2008).

Em 1981, a OMS classificou a doença em multibacilar ou paucibacilar conforme o índice baciloscópico do esfregaço intradérmico. Esta foi uma classificação essencialmente operacional, para ajudar na indicação da poliquimioterapia. Em 1987, essa classificação foi modificada, de forma que os pacientes com baciloscopia positiva em qualquer sítio de esfregaço passaram a ser considerados multibacilares. Assim, o paciente seria considerado multibacilar quando pelo menos um bacilo fosse encontrado (baciloscopia positiva) e paucibacilar quando nenhum bacilo fosse identificado (WHO, 1988; REA; MODLIN, 2008).

Para possibilitar a classificação dos pacientes em locais onde há baixa disponibilidade de baciloscopia, em 1996 a OMS simplificou a classificação operacional, baseando-a apenas no número de lesões cutâneas. Assim, pacientes com até cinco lesões passaram a ser considerados paucibacilares, e pacientes com mais de cinco lesões passaram a ser considerados multibacilares (GASCHIGNARD et al., 2016).

Os pacientes multibacilares são aqueles que oferecem maior risco de transmissão. Isto é refletido pelo fato de que pessoas que convivem com pacientes multibacilares têm cinco a dez vezes mais chance de manifestar clinicamente a hanseníase do que pessoas que não têm contato íntimo com hanseníacos. Já as pessoas que convivem diretamente com pacientes paucibacilares têm duas a três vezes mais chance de manifestar a doença (WHO, 2012).

2.1.4 Manifestações clínicas

O *M. leprae* leva a uma inflamação granulomatosa crônica da pele e dos nervos periféricos. Suas manifestações variam conforme o tipo da resposta imune do hospedeiro. Uma resposta imune celular efetiva em conter a multiplicação do bacilo está relacionada a formas tuberculoides, com lesões em pequeno número e localizadas. Por outro lado, uma resposta imune celular deficiente permite a livre replicação do bacilo e o desenvolvimento de formas lepromatosas, com lesões múltiplas e quadro clínico disseminado (WHO, 2012). A reação ao teste de Mitsuda, que consiste na injeção intradérmica de suspensão de bacilos mortos, além de estudos histopatológicos e imunológicos, indicam que pacientes tuberculoides possuem imunidade mediada por células específicas contra o bacilo, enquanto que os pacientes lepromatosos possuem anticorpos, mas apresentam poucas células T funcionantes contra o patógeno (RAMOS-E-SILVA; CASTRO, 2008). Anticorpos contra o

PGL-1 e seus conjugados são encontrados em 90% a 95% dos pacientes lepromatosos e em apenas 25% a 60% dos tuberculoídes (NATH et al., 2015).

As manifestações clínicas da hanseníase envolvem primariamente pele e sistema nervoso. Além de anestesia e hiperestesia de lesões, nervos periféricos podem tornar-se espessados e palpáveis. Alterações neuropáticas, como atrofia muscular e contraturas em flexão, alterações vasomotoras e distúrbios secretórios, como ressecamento de olhos e de mucosa nasal, também podem ocorrer (RAMOS-E-SILVA; CASTRO, 2008). A seguir, será descrito resumidamente o quadro clínico das diferentes formas da hanseníase, segundo a classificação proposta por Ridley e Jopling (1966) e segundo a descrição clínica de Talhari, Talhari e Penna (2015).

2.1.4.1 Hanseníase tuberculoíde

A lesão clássica da hanseníase tuberculoíde (TT) consiste em placa eritematosa única ou em pequeno número, de contornos bem definidos, em geral com anestesia e com espessamento neural nas proximidades. Na superfície, pode haver xerodermia e descamação, além de diminuição ou ausência de pêlos.

2.1.4.2 Hanseníase borderline tuberculoíde

As lesões da hanseníase borderline tuberculoíde (BT) podem se assemelhar às da forma tuberculoíde, porém com menos xerose e descamação e menor comprometimento do crescimento dos pêlos. Também são mais numerosas e têm a borda externa menos demarcada, com pequenas lesões satélites na periferia, sendo acompanhadas por espessamento em um maior número de nervos.

2.1.4.3 Hanseníase borderline borderline

Na hanseníase borderline borderline (BB), as lesões apresentam-se em número intermediário em relação às formas tuberculoídes e lepromatosas, podendo assumir o aspecto típico de queijo-suíço ou apresentar-se como placas irregulares, com borda externa mal delimitada e centro hipopigmentado. Esta é a forma mais instável, rapidamente progredindo ou regredindo para outras formas.

2.1.4.4 Hanseníase borderline lepromatosa

O paciente com hanseníase borderline lepromatosa (BL) pode apresentar múltiplas máculas, placas e nódulos. Contudo, algumas lesões podem ser de grandes dimensões e alguns nódulos podem apresentar uma depressão central, características que ajudam a diferenciar esta forma da forma clínica lepromatosa. Além disso, as lesões não são simetricamente distribuídas e o espessamento neural já está presente no momento de aparecimento das lesões cutâneas, enquanto que, na forma lepromatosa, seu aparecimento é mais tardio.

2.1.4.5 Hanseníase lepromatosa

As lesões iniciais hanseníase lepromatosa (LLs e LLp) são múltiplas máculas e placas simetricamente distribuídas. À medida em que a doença progride, as lesões evoluem para nódulos. Edema de membros inferiores é comum. A pele se torna espessa e, na face, podem ocorrer acentuação das linhas da frente, espessamento do nariz e das orelhas e perda de sobrancelhas e de cílios. Sintomas sistêmicos podem ocorrer em virtude da infiltração dos bacilos, com acometimento de mucosa nasal, ossos e testículos.

2.1.4.6 Outras formas

A hanseníase indeterminada, também conhecida como mal de Hansen forma indeterminada (MHI), é representada por mácula única ou em pequeno número, em geral hipopigmentada, com perda da sensação térmica. Pacientes com boa resposta imune celular tendem a ter uma ou poucas lesões, que se não tratadas, podem evoluir para a forma TT ou BT ou para cura espontânea. Pacientes com resposta imune celular deficiente tendem a ter um maior número de lesões que, se não tratadas, podem evoluir para as formas BB, BL ou LL.

A hanseníase neural pura consiste no comprometimento assimétrico de nervos periféricos, sem a existência de lesões cutâneas. Nesses casos, o estudo anatomopatológico de fragmento obtido por biópsia de nervo cutâneo pode revelar qualquer forma de hanseníase.

2.1.4.7 Episódios reacionais hansênicos

Os episódios reacionais hansênicos ou reações hansênicas, classificados em tipo 1 ou tipo 2, são intercorrências da doença que constituem fenômenos imunológicos ainda pouco compreendidos, ocasionando sequelas neurológicas e sofrimento expressivo (TEIXEIRA et al., 2010).

O episódio reacional hansênico tipo 1 ou reação reversa (RR) é processo inflamatório agudo que atinge pele e nervos, sendo o principal responsável pela neurite hansênica, causa direta de incapacidade física (CROFT et al., 2000; REGO et al., 2007). É caracterizado pelo surgimento de novas lesões, aparecimento de eritema e tumefação nas lesões pré-existentes, neurite e edema das mãos e dos pés.

O episódio reacional hansênico tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) caracteriza-se pelo surgimento de nódulos eritematosos com ou sem sintomas sistêmicos como febre, astenia, espessamento de nervos e dor, mialgia e linfadenite (MOTTA et al., 2012).

Os episódios reacionais são reações imunomediadas que ocorrem em cerca de 30% dos pacientes e que constituem a principal complicação da doença (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Ocorrem principalmente em pacientes multibacilares e, em geral, após o início da poliquimioterapia, como demonstrado em alguns estudos. O encontro de uma menor frequência de reações após o tratamento pode refletir a eliminação de bacilos e a melhora da imunidade celular proporcionados pela poliquimioterapia (TEIXEIRA et al., 2010; BRITO et al., 2008; ANTUNES et al., 2013). Estudo sobre as características histopatológicas encontradas nas lesões dos episódios reacionais hansênicos demonstrou que estes episódios ocorrem com maior frequência do que são clinicamente evidenciados (LOCKWOOD et al., 2012).

Os fatores implicados no desencadeamento de episódios reacionais hansênicos ainda permanecem não esclarecidos. Alguns autores acreditam que a presença de infecções possa promover alterações imunes que influenciem no surgimento das reações (MACHADO; JOHNSON; GLESBY, 2012). Este tópico será discutido mais adiante.

2.1.5 Diagnóstico e tratamento

A presença de sinais clínicos clássicos da hanseníase constitui o principal elemento para o diagnóstico da doença, embora a demonstração do agente etiológico nos esfregaços intradérmicos ou na histopatologia possa corroborar o diagnóstico (WHO, 2012).

Existe um regime de tratamento para as formas multibacilares, que utiliza três drogas de primeira linha (rifampicina, clofazimina e dapsona) durante 12 meses, e um para as paucibacilares, que emprega duas drogas (rifampicina e dapsona), tendo duração de 6 meses. O tratamento dos episódios reacionais hansênicos é feito principalmente com corticoesteróides, pelo seu poder anti-inflamatório. A talidomida é droga utilizada no tratamento do episódio reacional tipo 2 ou eritema nodoso hansênico, porém sua teratogenicidade e dificuldade de importação pode restringir seu uso em alguns países ou regiões endêmicas (WHO, 2012).

2.1.6 Epidemiologia

A hanseníase é considerada endêmica em todos os continentes, exceto Antártica, embora seja atualmente uma doença de países em desenvolvimento. Nas Américas, é encontrada em todos os países, com exceção do Canadá, Chile e de ilhas do Caribe. Na Europa, a doença persiste em baixos índices nos países do Sul e do Leste, mas parece ter desaparecido do Norte e do Oeste do continente. É endêmica em todos os países da África e da região sudeste da Ásia, bem como na maioria dos países da região mediterrânea oriental. Na região ocidental do Pacífico, a doença persiste nos países maiores, com exceção da Nova Zelândia. No Japão, há evidências de que não haja mais transmissão. A Índia possui cerca de dois terços dos casos mundiais (REA; MODLIN, 2008; WHO, 2012).

Em 2015, foram notificados no Brasil 26.395 casos novos de hanseníase, sendo o país com segundo maior número, superado apenas pela Índia, com 127.326 (WHO, 2016). A meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, definida como prevalência menor do que um caso por 10.000 habitantes, ainda não foi alcançada pelo Brasil. Contudo, o país vem apresentando diminuição na detecção de casos novos em todas as regiões. Os maiores coeficientes de detecção foram observados nas regiões Norte e Centro-Oeste, com índices que indicam hiperendemicidade, isto é, iguais ou maiores do que 40, enquanto que as regiões Sul e Sudeste apresentam índices que correspondem à média endemicidade, ou seja,

de dois a 10. A região Nordeste compreende área de endemicidade muito alta, com coeficiente entre 20 e 40 (BRASIL, 2013).

Na Paraíba, estado da região Nordeste com população de 3.972.202 habitantes no ano de 2012 segundo projeções do IBGE (BRASIL, 2016c), o coeficiente geral de detecção de hanseníase por 100 mil habitantes em 2012 foi de 18,53, sendo considerado alto por situar-se entre 10 e 20. Em 2015, foram diagnosticados 526 casos novos de hanseníase na Paraíba, segundo dados do DATASUS (BRASIL, 2016a).

2.2 INFECÇÃO PELO HBV

2.2.1 Agente etiológico e transmissão

O HBV é um vírus de DNA pertencente à família Hepadnaviridae e ao gênero *Orthohepadnavirus*, podendo ser classificado em pelo menos dez genótipos diferentes, nomeados com as letras de A a J. Visto não ser citopático, suas consequências são dependentes da resposta do sistema imunológico do paciente (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014).

A transmissão do HBV pode ocorrer por via parenteral, através de transfusão de sangue (antes da instituição da triagem nos bancos de sangue), compartilhamento de agulhas, seringas ou outros equipamentos contaminados, procedimentos médicos ou odontológicos, realização de tatuagens ou colocação de *piercing*, sem esterilização adequada dos materiais; por via sexual, em relações desprotegidas; por via vertical, principalmente durante o parto, pela exposição a sangue e líquido amniótico e, mais raramente, por via transplacentária; e por meio de soluções de continuidade, em pele e mucosas. Também há evidências de transmissão por compartilhamento de lâminas de barbear, instrumentos de manicure, escovas de dente, dentre outros. Pessoas com hepatite B crônica são os maiores reservatórios para transmissão (SHEPARD et al., 2006; BRASIL, 2010; WHO, 2015).

2.2.2 Manifestações clínicas

Após a exposição ao HBV, o curso da infecção depende de uma complexa interação entre a replicação viral e a resposta imune do hospedeiro. A resolução da infecção aguda depende principalmente da indução de uma resposta imune adquirida eficiente, mediada por células T. Nos pacientes que possuem pobre resposta imune de células T contra epítomos virais, a infecção tende a evoluir para a cronicidade. Por outro lado, uma resposta imune

exacerbada ao HBV pode trazer consequências negativas. Além das alterações hepáticas provocadas pela resposta imune celular ao vírus, manifestações extra-hepáticas também podem ocorrer em virtude de um desequilíbrio na resposta humoral, com formação de imunocomplexos e ocorrência de glomerulonefrite e vasculites (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014).

A fase aguda é em geral subclínica. Crianças em sua grande maioria são assintomáticas e apenas 30% dos adultos apresentam hepatite icterícia, sendo que menos de 1% progride para hepatite fulminante. Em pacientes em que não houve evolução para cura, o dano hepático induzido pela infecção crônica pelo HBV pode progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014).

A cirrose consiste em estágio avançado de comprometimento hepático, caracterizado por fibrose extensa, nodularidade, perda da arquitetura hepática e alteração na circulação hepática. Descompensação ocorre quando as manifestações clínicas das complicações da cirrose aparecem, como icterícia, ascite, peritonite bacteriana espontânea, varizes esofageanas e sangramentos, encefalopatia hepática, sepse e insuficiência renal.. O carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma consiste no câncer primário do fígado, sendo que 80% desenvolve-se em fígados com cirrose (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014).

2.2.3 Diagnóstico

Os marcadores sorológicos para o HBV são HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM e IgG, HBeAg e anti-HBe. A seguir, será descrito resumidamente o significado clínico de cada um deles, segundo os autores Trépo, Chan e Lok (2014) e de acordo com WHO (2015).

O HBsAg é o marcador da infecção, consistindo em proteínas do envelope do vírus que são detectadas na infecção aguda e crônica. Ele aparece após uma a dez semanas da exposição ao vírus, antes do surgimento de sintomas ou da elevação de transaminases, e pode permanecer detectável durante quatro a seis meses.

Após cerca de uma ou duas semanas do aparecimento do HBsAg, ocorre o surgimento do anti-HBc (IgM e IgG), em conjunto com os sintomas, se presentes, e com a elevação das aminotransferases. O anti-HBc compreende anticorpo não neutralizante contra proteínas do capsídeo viral (HBcAg). A detecção do HBsAg e do anti-HBc IgM indica a fase aguda. O anti-HBc IgG permanece presente na fase crônica. O anti-HBc IgM pode reaparecer na fase crônica durante exacerbações da infecção, porém nesses casos é detectado em títulos inferiores aos encontrados durante fase aguda.

Quando ocorre resolução da infecção após a fase aguda, ocorre o surgimento do anti-HBs, anticorpo contra o HBsAg, o que é denominado de soroconversão. Este pode aparecer algumas semanas antes ou mesmo algumas semanas depois do desaparecimento do HBsAg (janela imunológica). No período de janela imunológica entre o desaparecimento do HBsAg e o aparecimento do anti-HBs, o anti-HBc é o único marcador presente (anti-HBc isolado). O anti-HBs indica imunidade ao HBV, permanecendo presente nos pacientes que se recuperaram da infecção, juntamente com o anti-HBc IgG. A fase de recuperação da infecção aguda ocorre após cerca de três meses do início da infecção.

Nos pacientes que nunca estiveram expostos ao HBV e que adquiriram imunidade por causa da vacinação, o anti-HBs é o único marcador detectado.

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência do HBsAg por seis meses ou mais após a infecção aguda. Alguns pacientes com infecção crônica podem evoluir com “reativações” ou “agudizações”, precipitadas por imunossupressão, por resistência ao tratamento antiviral, pela retirada dos medicamentos antivirais ou mesmo espontaneamente.

O HBeAg e o anti-HBe são marcadores da replicação viral, sendo que o HBeAg é uma proteína viral que está associada à presença de altos títulos de HBV DNA, sendo encontrada em fases de alta replicação. Já o anti-HBe (anticorpo contra o HBeAg) é encontrado em fases de replicação lenta, com títulos baixos de HBV DNA.

No entanto, o emprego desses marcadores para avaliar a replicação viral (HBeAg e anti-HBe) vem sendo substituído pela pesquisa do HBV DNA, que consiste numa forma direta de mensurar a atividade replicativa do vírus e a infectividade do paciente. HBV DNA consiste em genomas do HBV que podem ser detectados e quantificados no soro ou plasma do paciente, estando correlacionados com a quantidade de partículas virais circulantes.

Pacientes que apresentam HBsAg negativo, níveis de HBV DNA indetectáveis, níveis normais de transaminases e positividade para anti-HBs e para anti-HBc são considerados recuperados de uma exposição prévia ao HBV, tendo alcançado a fase de infecção resolvida.

O anti-HBc é considerado o marcador de contato ou “exposição” ao vírus, estando presente não só nos casos de infecção atual, mas também na fase de infecção resolvida. Em alguns casos, após a recuperação da infecção, os títulos de anti-HBs podem sofrer diminuição gradativa até níveis indetectáveis, e apenas o anti-HBc permanece detectável (anti-HBc isolado). Essa positividade duradoura do anti-HBc pode ser explicada pela alta imunogenicidade do HBcAg, permitindo a permanência da imunidade ao longo do tempo. Contudo, acredita-se não haver diferença na proteção contra reinfecção entre pacientes com

anti-HBc isolado e pacientes com positividade para os dois marcadores, anti-HBc e anti-HBs (GROB et al., 2000).

Quadro 1 - Resumo dos principais marcadores sorológicos do HBV

MARCADOR	SIGNIFICADO CLÍNICO	APARECIMENTO	DESAPARECIMENTO
HBsAg	Marcador da infecção pelo HBV	Aparece após uma a dez semanas da exposição ao vírus, antes mesmo dos sintomas da fase aguda, se presentes	Com a resolução da infecção, deixa de ser detectado; sua permanência por seis meses ou mais indica evolução para fase crônica
Anti-HBc	Marcador de contato ou exposição ao HBV	Aparece uma ou duas semanas após surgimento do marcador HBsAg, conjuntamente com os sintomas da fase aguda, caso estes ocorram	Permanece durante a fase aguda e crônica, e mesmo após a resolução da infecção, indicando contato prévio com o HBV (anti-HBc IgG)
Anti-HBs	Marcador de imunidade, cujo aparecimento ocorre em pacientes que se recuperaram da infecção ou que foram vacinados contra o HBV	Em casos de recuperação da infecção por HBV, seu aparecimento ocorre algumas semanas antes ou algumas semanas depois do HBsAg tornar-se indetectável	Permanece após a resolução da infecção ou após vacinação, indicando imunidade ao HBV, podendo ocorrer queda gradativa de seus títulos com o passar dos anos

Fontes: TRÉPO; CHAN; LOK, 2014; WHO, 2015

2.2.4 Tratamento e prevenção

Duas classes de medicamentos estão disponíveis para o tratamento da infecção crônica pelo HBV, os análogos de nucleosídeos ou de nucleotídeos e o interferon alfa. Os análogos de núcleos(t)ídeos atuam inibindo diretamente a replicação do HBV DNA, impedindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico no HBV DNA, enquanto que o interferon modula a resposta do hospedeiro e a replicação viral, possuindo tanto atividade antiviral quanto imunomodulatória. O objetivo da terapia antiviral é suprimir a replicação viral e a inflamação hepática, prevenindo a progressão para cirrose e o surgimento de hepatocarcinoma (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014; PEREIRA et al., 2016).

A vacinação efetiva e segura contra o HBV está disponível desde 1981, feita a partir de DNA recombinante que expressa apenas HBsAg. A resposta à vacina é definida pela presença de títulos de anti-HBs acima de 10 mIU/mL e é alcançada em 95% dos pacientes imunocompetentes. A proteção permanece por mais de 15 anos, período em que ocorre queda gradativa dos níveis de anti-HBs, mas a infecção aguda sintomática e a infecção crônica são

raras em pacientes imunizados. Reforço da vacina pode trazer benefícios a pacientes com alto risco de exposição (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014). No Brasil, a vacinação universal para HBV em menores de um ano teve início em 1998 (BRASIL, 2010, 2014). Em 2016, o Ministério da Saúde ampliou a cobertura da vacina da hepatite B para toda a população, independente da idade ou de o indivíduo pertencer a grupo vulnerável (BRASIL, 2016d).

2.2.5 Epidemiologia

Cerca de 40% da população mundial já foi infectada pelo HBV e 370 milhões de pessoas são portadores crônicos do HBsAg. A cada ano, um milhão de pessoas morre por complicações como cirrose, falência hepática ou carcinoma hepatocelular (GERLICH et al., 2010; SAGNELLI et al., 2014).

Schweitzer et al. (2015), em revisão sistemática sobre a hepatite B crônica, analisaram estudos publicados entre 1965 e 2013, realizados em populações não pertencentes a grupos de alto risco, e determinaram a prevalência do HBsAg em diferentes países e regiões. A prevalência global do HBsAg foi de 3,61% (IC 95%: 3,61-3,61). A maioria dos países da África apresentou endemicidade intermediária alta (prevalência do HBsAg entre cinco e 7,99%) ou alta (prevalência do HBsAg maior ou igual a 8%). A região ocidental do Pacífico também apresentou endemicidade intermediária alta, com maior prevalência em países ilhas, alcançando 5,26% (IC95%: 5,26-5,26). Nas Américas, países como México, Guatemala, Estados Unidos e Brasil apresentaram baixa endemicidade (prevalência de HBsAg abaixo de 2%), porém alta endemicidade foi reportada no Haiti, com prevalência de HBsAg de 13,5% (IC95%: 9,00-19,89). No Brasil, a prevalência estimada de HBsAg foi de 0,65% (IC95%: 0,65-0,66). Considerando uma população de 195.210.154 habitantes (2010), 1.275.813 brasileiros apresentam positividade ao HBsAg (SCHWEITZER et al., 2015).

No Brasil, a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV nas capitais das regiões Nordeste e Centro-Oeste e no Distrito Federal foi determinada em estudo multicêntrico de base populacional, sendo encontrada 10% de positividade do anti-HBc e menos de 1% de positividade do HBsAg, indicando que as região estudadas constituem áreas de baixa endemicidade (PEREIRA et al., 2009).

Na Paraíba, estado da região Nordeste com 3.972.202 habitantes (BRASIL, 2016c), houve 54 casos confirmados de hepatite pelo vírus B no ano de 2015, dos quais 49 foram provenientes do município de João Pessoa, de acordo com dados do DATASUS (BRASIL, 2016b).

2.2.6 Infecção oculta pelo HBV

2.2.6.1 Aspectos gerais

Inicialmente, acreditava-se que o clareamento ou desaparecimento do HBsAg após uma infecção aguda ou no curso de uma infecção crônica era acompanhado pelo desaparecimento do DNA viral, correspondendo à cura da infecção. No entanto, com o avanço das técnicas de biologia molecular, pesquisas identificaram a presença de baixos níveis de HBV DNA no soro e fígado de pacientes nos quais havia ocorrido negatização do HBsAg após a infecção aguda ou no curso de uma infecção crônica, ou mesmo após tratamento bem sucedido. A demonstração dessa entidade clínica ocasionou a introdução do termo “infecção silenciosa, latente ou oculta” pelo HBV, compreendendo à presença de HBV DNA em pacientes com HBsAg indetectável (TABOR et al., 1979; GROB et al., 2000; HU, 2002).

Em 2008, em um encontro de especialistas na Itália, foi estabelecida como definição para hepatite oculta a presença de HBV DNA no fígado de pacientes com HBsAg indetectável no sangue, podendo haver ou não detecção de HBV DNA no sangue do paciente. Contudo, tendo em vista a dificuldade de obtenção de tecido hepático e a falta de padronização dos métodos de pesquisa do HBV DNA no fígado, os estudos têm considerado como definição de infecção oculta a identificação por PCR de HBV DNA no sangue de pacientes com HBsAg indetectável, e este método tem se mostrado suficientemente sensível para o diagnóstico da infecção oculta pelo HBV (RAIMONDO et al., 2008; KWAK; KIM, 2014; MAKVANDI, 2016).

Existe a hipótese de que mutações virais, principalmente na região “determinante alfa” da proteína S, possam estar envolvidas na etiopatogenia da infecção oculta pelo HBV. Contudo, a teoria mais aceita é a de que fatores associados ao hospedeiro estejam implicados na ocorrência de infecção oculta (POLLICINO et al., 2007; ZHU et al., 2016). Pesquisas têm demonstrado a existência de uma resposta duradoura de células T CD4 e CD8 de memória contra o HBV, mesmo após anos da resolução da infecção. Uma possível explicação para este fato é que o HBV que permanece remanescente no fígado e em tecidos extra-hepáticos após a cura sorológica seja capaz de produzir pequenas quantidades de antígenos que, apesar de não serem suficientes para serem detectados pelos testes diagnósticos, são capazes de estimular o sistema imunológico e manter uma resposta mediada por células T específica para o HBV, permitindo a sua supressão. Assim, a recuperação clínica após a infecção pelo HBV não

significaria a total eliminação do vírus, mas um forte controle e supressão da replicação do HBV pelo sistema imunológico do paciente (RAIMONDO et al., 2013). Em situações em que ocorra deficiência imune, a replicação viral pode ser reativada, permitindo a ocorrência da infecção oculta. Nesta, a resposta imune consegue manter a replicação viral a níveis baixos, justificando os baixos títulos de HBV DNA e os níveis indetectáveis de HBsAg (BES et al., 2012).

2.2.6.2 Infecção oculta soronegativa e soropositiva

Alguns autores inicialmente acreditavam que os pacientes com infecção oculta apresentavam positividade do anti-HBc isoladamente. No entanto, observou-se posteriormente que a detecção do anti-HBc isoladamente não é observada em todos os casos de infecção oculta, podendo esta ocorrer tanto na ausência de todos os marcadores sorológicos para HBV, sendo denominada de infecção oculta soronegativa, quanto na presença de anti-HBc e/ou anti-HBs, nesses casos denominada de infecção oculta soropositiva (KWAK e KIM, 2014).

Pacientes com infecção oculta soronegativa podem encontrar-se na “janela imunológica” do início da fase aguda, período em que, apesar do HBsAg ainda não ter alcançado níveis detectáveis, já é possível encontrar o HBV DNA no sangue do paciente. Contudo, nesses pacientes em “janela imunológica”, esse período é seguido pelo aparecimento do HBsAg, com desenvolvimento da infecção típica. Em outros pacientes, contudo, o aparecimento do HBsAg ou dos outros marcadores sorológicos pode nunca ocorrer, apesar da presença do HBV DNA em baixos títulos, também caracterizando infecção oculta soronegativa. Por fim, a infecção oculta soronegativa também pode ser observada em pacientes que previamente apresentavam marcadores sorológicos do HBV, mas estes foram perdidos, isto é, deixaram de ser detectáveis ao longo do tempo, apesar de o HBV DNA permanecer detectável em baixos títulos (RAIMONDO et al., 2008).

A infecção oculta soropositiva é caracterizada pela presença do anti-HBc e/ou do anti-HBs. Nesses casos, o paciente pode ter se tornado negativo para o HBsAg logo após a resolução da infecção aguda ou após anos de infecção crônica (RAIMONDO et al., 2008; MAKVANDI, 2016). Contudo, nesses pacientes, mesmo após essa negatificação do HBsAg, a presença do DNA viral permanece em baixos títulos, juntamente com a positividade do marcador anti-HBc, podendo inclusive haver aparecimento de anti-HBs (HOLLINGER e SOOD, 2010).

Em relação aos níveis de HBV DNA, estes são menores no grupo soronegativo. Já no grupo soropositivo, os maiores níveis de DNA ocorrem nos pacientes que são positivos para o anti-HBc e negativos para o anti-HBs, isto é, com anti-HBc isolado, nos quais o risco de transmissão é maior (HOLLINGER e SOOD, 2010). Os pacientes que apresentam positividade de ambos os marcadores (anti-HBc e anti-HBs) ou negatividade do anti-HBc e positividade do anti-HBs apresentam níveis de HBV DNA intermediários (OCANA et al., 2011; HOLLINGER e SOOD, 2010). Cerca de 20% de todos os pacientes com infecção oculta pertencem ao grupo soronegativo, cerca de 50% apresentam positividade para anti-HBc (com ou sem anti-HBs) e cerca de 35% apresentam positividade para anti-HBs (com ou sem anti-HBc). O HBeAg é raramente detectável em casos de infecção oculta pelo HBV (TORBENSON; THOMAS, 2002; HOLLINGER; SOOD, 2010).

2.2.6.3 Importância clínica

A importância da infecção oculta pelo HBV pode ser mensurada pela possibilidade de transmissão por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos (principalmente de fígado), causando infecção típica no paciente recém-infectado, pelo risco de que estados de imunodepressão ou imunossupressão possam induzir uma reativação da infecção, causando hepatite B aguda ou até mesmo hepatite fulminante, e pela existência de evidências da capacidade da infecção oculta de contribuir na progressão da doença hepática crônica para a cirrose (principalmente em pacientes coinfectados com HCV) e de guardar as mesmas propriedades pró-oncogênicas do HBV, podendo estar envolvida no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (SQUADRITO et al., 2014). A base molecular para a infecção oculta é a permanência do HBV DNA no núcleo do hepatócito. Essa longa persistência viral no fígado pode induzir a uma leve porém contínua inflamação, que quando associada a outros fatores que levam à injúria hepática, pode promover a evolução da doença hepática crônica para cirrose. Além disso, como já referido no parágrafo anterior, a infecção oculta pelo HBV parece manter as mesmas propriedades tumorigênicas da infecção típica, constituindo importante fator de risco para o desenvolvimento de hepatocarcinoma (SQUADRITO et al., 2014; HUANG; HOLLINGER, 2014).

A investigação de infecção oculta pelo HBV está indicada em imunossuprimidos que tenham apresentado positividade de marcador sorológico de contato com o HBV. Dentre os estados de imunossupressão que poderiam propiciar condições para a reativação da infecção pelo HBV estão tratamento quimioterápico para doenças hematológicas, tratamento com

imunobiológicos ou com altas doses de esteroides para doenças reumatológicas e transplante de células-tronco hematopoiéticas. (DU et al., 2013; SAGNELLI et al., 2014).

Uma vez ocorrendo reativação, medicação antiviral efetiva deve ser imediatamente administrada. Em condições de imunossupressão, a reativação do HBV pode alcançar índice de mortalidade de 20%. É consenso o uso de análogos de nucleosídeo para profilaxia da reativação em pacientes imunossuprimidos com HBsAg reagente. No entanto, nos pacientes com infecção oculta, ainda é debatido se os pacientes devem ser tratados profilaticamente ou se devem ser monitorados de perto para o início precoce de tratamento, caso ocorra aparecimento do HBsAg (DU et al., 2013; SAGNELLI et al., 2014).

Portadores de hepatite C crônica, de carcinoma hepatocelular e de cirrose hepática criptogênica também têm indicação de pesquisa de infecção oculta pelo HBV, pela possibilidade de influência no desenvolvimento ou na progressão da doença hepática (OCANA et al., 2011).

2.2.6.4 Diagnóstico

O padrão ouro para o diagnóstico da infecção oculta pelo HBV é a pesquisa do DNA extraído de tecido hepático ou sangue. No entanto, como ainda não estão disponíveis métodos padronizados e válidos para a pesquisa do HBV DNA no tecido hepático, o método mais comumente utilizado para diagnóstico da infecção oculta é a pesquisa do DNA viral em amostra de sangue (RAIMONDO et al., 2008).

Na infecção oculta, HBV DNA é encontrado no sangue em baixos níveis, em geral menores do que 200 UI/mL. Assim, sua identificação depende fortemente da sensibilidade e da especificidade do método diagnóstico, necessitando de técnicas avançadas de biologia molecular. Os métodos disponíveis para este diagnóstico são nested PCR, PCR em tempo real ou amplificação mediada por transcrição (TMA), com os quais é possível um limite inferior de detecção menor do que 5 UI/mL. Em geral, os métodos de PCR amplificam o gene S e o X, sendo que o gene S é o mais sensível no sangue (RAIMONDO et al., 2008; OCANA et al., 2011).

Quando os níveis detectados são semelhantes aos encontrados na infecção típica, isto é, na infecção com HBsAg reagente, pode tratar-se de uma “falsa” infecção oculta. Neste caso, a ausência de detecção do HBsAg ocorreria em virtude de uma mutação no antígeno S do vírus, com produção de um antígeno modificado que não é detectado pelos métodos

disponíveis de diagnóstico, de maneira que, apesar da replicação viral estar ocorrendo, não há detecção do HBsAg (RAIMONDO et al., 2008).

2.2.6.5 Epidemiologia da infecção oculta pelo HBV

A prevalência da infecção oculta é muito difícil de definir, pois depende da epidemiologia do HBV, que se modifica de acordo com a região do mundo, da sensibilidade dos métodos diagnósticos empregados e das características da população estudada. Dessa maneira, os estudos relatam prevalências extremamente variáveis, que parecem ser mais altas em grupos com maior risco de infecção pelo HBV. A prevalência tende a ser maior em áreas de maior endemicidade, como na região leste da Ásia, onde os marcadores de exposição ao HBV são detectados em 41% a 90% da população. Já em regiões de baixa endemicidade, como a América do Norte, onde a exposição ao HBV é identificada em 5 a 20% da população, a prevalência da infecção oculta tende a ser menor (KWAK e KIM, 2014).

A infecção oculta também parece mais frequente em imunodeprimidos, como em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e em pacientes com infecção pelo HCV. No entanto, em populações controle, como doadores de sangue, sua ocorrência é rara (TORBENSON et al., 2002; GUTIÉRREZ-GARCÍA et al., 2011).

Stramer et al. (2011), estudando doadores de sangue provenientes dos Estados Unidos e de Porto Rico, todos negativos para HBsAg e anti-HBc, detectaram HBV DNA em nove (1 em 410.540 doações). Os autores identificaram infecção oculta mesmo em pacientes vacinados, com anti-HBs positivo isoladamente. Contudo, no acompanhamento desses pacientes, observaram que a infecção rapidamente se resolveu, sem nenhum significado clínico. Assim, em suas conclusões destacaram que a infecção oculta pode ocorrer mesmo em pacientes vacinados contra o HBV, pois aparentemente a vacinação protege da doença clínica, mas não necessariamente da infecção pelo vírus. Os autores também destacaram o encontro de caso de infecção oculta soronegativa em paciente no período de “janela imunológica” anterior à soroconversão, isto é, anterior ao aparecimento de marcadores sorológicos do HBV.

A prevalência da infecção oculta pelo HBV em PVHA apresenta enorme variação entre os estudos, com valores desde 0% até 89% (HOFER et al., 1998; NÚÑEZ et al., 2002; COHEN STUART et al., 2009; MALDONADO-RODRIGUEZ et al., 2015). Essas variações são reflexo das diferenças na epidemiologia do HBV e do HIV entre os países, bem como das diferenças de sensibilidade dos métodos diagnósticos empregados. Contudo, a infecção oculta parece ser relativamente frequente nesse grupo de pacientes, nos quais o HBV está sujeito a

reativações (NEBBIA et al., 2007; FILIPPINI et al., 2007; COHEN STUART et al., 2009; SAGNELLI et al., 2014).

A prevalência de infecção oculta pelo HBV é alta em pacientes com hepatite C crônica, sendo encontrada em 33% (66/200) dos pacientes em estudo de Cacciola et al. na Itália (1999). Acredita-se que isso ocorra devido à existência de um forte efeito inibitório do genoma do HCV sobre a replicação do HBV. Na coinfeção HBV/HCV, o dano hepático induzido pela infecção oculta pelo HBV seria maior, visto haver associação com outro fator de injúria hepática, neste caso o HCV.

Em indivíduos com hemofilia e em usuários de drogas, há relatos de altas prevalências de infecção oculta pelo HBV, sendo esta identificada em 51,2% (22/43) dos pacientes hemofílicos em estudo no Japão (TOYODA et al., 2004) e em 81 (45%) de 180 usuários de drogas em estudo nos Estados Unidos (TORBENSON et al., 2004).

No Brasil, alguns autores investigaram a infecção oculta pelo HBV em PVHA negativas para HBsAg e positivas para anti-HBc. Araújo et al. (2008), utilizando semi-nested PCR e PCR em tempo real com limite de detecção de 100 cópias/mL, identificaram infecção oculta em 14% (6/43), sendo que cinco dos seis pacientes eram anti-HBs positivos, quatro com níveis altos (iguais ou acima de 100 UI/mL). Sucupira et al. (2006), empregando PCR em tempo real com limite de detecção de 100 cópias/mL, identificaram infecção oculta em 13,6% (6/44), sendo três dos seis pacientes anti-HBs positivos. Jardim et al. (2008), empregando PCR com limite de detecção de 100 cópias/mL, identificaram prevalência de infecção oculta de 5% (8/159) em PVHA (seis com anti-HBc e anti-HBs reagentes e dois com anti-HBc reagente isoladamente), de 4% (6/150) em doadores de sangue (todos positivos para anti-HBc isoladamente) e de 0% em 34 pacientes em hemodiálise.

Analisando pacientes de clínicas de hemodiálise do Recife, todos HBsAg negativos e anti-HBc positivos, Albuquerque et al. (2012) identificaram, por meio de nested PCR com limite de detecção de 300 cópias/mL, infecção oculta em 1,5% (3/201), sendo dois com positividade do anti-HBc e do anti-HBs e um com anti-HBc positivo isoladamente.

Usuários de drogas injetáveis provenientes de Goiânia, Campo Grande e Cuiabá foram analisados no estudo de Matos et al. (2013), sendo todos HBsAg negativos. HBV DNA foi detectado por semi-nested PCR em 12,7% (19/149), dos quais seis eram positivos para anti-HBc e/ou anti-HBs e 13 eram negativos para todos os marcadores do HBV (infecção oculta soronegativa).

Doadores de sangue também foram alvo de estudos no Brasil. Levi et al. (2013) examinaram amostras de 24.441 doadores em São Paulo, empregando teste de amplificação

de ácidos nucleicos (NAT) com limite de detecção de 3,8 UI/mL de HBV DNA. Esses autores diagnosticaram infecção oculta em seis pacientes (0,02%), todos com HBsAg não reagente e anti-HBc reagente. Além desses seis, um paciente foi identificado como doador em “janela imunológica”, sendo este negativo para pesquisa de HBsAg e do anti-HBc, porém com positividade para a pesquisa do HBV DNA (infecção oculta soronegativa). Os autores consideraram alta a prevalência encontrada de doador em janela imunológica (um em 24.441). No Amazonas, Moresco et al. (2014), estudando doadores com HBsAg não reagente e anti-HBc reagente, identificaram HBV DNA em 2,7% (8/291), sendo que seis apresentavam anti-HBs acima de 100 mUI/ml, indicando ser possível a presença do vírus mesmo com altos títulos desse anticorpo. Esses autores empregaram PCR em tempo real com limite de detecção de 24 UI/mL.

Pacientes com tuberculose, doença infecciosa causada por micobactéria assim como a hanseníase, foram investigados por Aires et al. (2012) em Goiânia por meio de PCR em tempo real com limite de detecção em torno de 47 UI/mL. Todos eram HBsAg negativos e anti-HBc positivos, sendo coinfectados ou não com HIV. Os autores identificaram HBV DNA em baixos títulos em 14,4% (13/90), destacando o fato dessa prevalência ser similar à observada em PVHA (ARAÚJO et al., 2008) e ser mais alta do que a relatada em doadores de sangue (JARDIM et al., 2008).

Villar et al. (2014), analisando 29 pacientes com idade até 18 anos e com positividade isolada de anti-HBc no estado do Rio de Janeiro, identificaram infecção oculta em nove. A pesquisa do HBV DNA foi realizada através de semi-nested PCR, com limite de detecção de 50 UI/mL.

Marinho et al. (2014), estudando pacientes coletores de material para reciclagem que eram HBsAg negativos e anti-HBc positivos em Goiânia, identificaram infecção oculta em 1,9% (1/52), através da pesquisa do HBV DNA por semi-nested PCR.

Por outro lado, Oliveira et al. (2016), também em Goiânia, pesquisando os marcadores sorológicos do HBV e o HBV DNA por meio de nested PCR em um grupo de 522 homens que tiveram relação sexual com homens, não identificaram infecção oculta em nenhum paciente.

2.3 INFECÇÃO PELO HCV

2.3.1 Agente etiológico e transmissão

O HCV é um vírus de RNA de cadeia simples envelopado pertencente à ordem *Nidovirales*, à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus* (WAHID; DUBUISSON, 2013), contendo três proteínas estruturais (core, E1 e E2) e sete polipeptídeos não estruturais em sua composição (ANSALDI et al., 2014). A resposta imune do hospedeiro ao HCV influencia a evolução da infecção aguda e a progressão da doença (WEBSTER et al., 2015).

A infecção pelo HCV em humanos demonstra extrema diversidade genética, sendo sete genótipos conhecidos. Essa diversidade genética e o aparecimento de resistência medicamentosa são desafios para o sucesso do tratamento (GRAY et al., 2012; ALSALDI et al., 2014). A genotipagem do HCV é importante na definição da estratégia de tratamento, visto que diferentes genótipos respondem de forma diferente às medicações e podem necessitar de diferentes durações de tratamento (BRASIL, 2015).

Sua transmissão ocorre fundamentalmente pela via parenteral. Acidentes com agulhas contaminadas em procedimentos médicos ou compartilhamento de seringas para uso de drogas injetáveis são fatores de risco conhecidos, enquanto que a transmissão sexual e por contato inter-familiar é incomum (KRETZER et al., 2014). A transfusão de sangue e hemoderivados era a principal via de transmissão antes do *screening* universal ser estabelecido em 1993. Outras vias possíveis são realização de tatuagens ou colocação de *piercings*, procedimentos odontológicos, de manicure, pedicure ou podologia, nos quais não sejam respeitadas as normas de biossegurança. Também há possibilidade, numa proporção pequena de casos, de transmissão vertical (BRASIL, 2015; WEBSTER et al., 2015).

2.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico do HCV é feito por meio de testes sorológicos e moleculares. Os sorológicos compreendem à detecção do anti-HCV por teste rápido (método imunocromatográfico) ou por imunoensaio (ELISA), sendo este último o exame tradicionalmente utilizado no diagnóstico sorológico do HCV. No entanto, os testes sorológicos não conseguem diferenciar uma infecção atual de uma infecção passada, pois apenas indicam que houve contato com o vírus. São os testes moleculares quantitativos (carga viral) de amplificação dos ácidos nucleicos do vírus (HCV RNA) que permitem identificar e

quantificar a presença do HCV RNA. Este aparece no início da infecção, após cerca de duas semanas, e o anti-HCV (soroconversão) aparece após seis semanas em média. No entanto, a soroconversão pode ocorrer depois de um período mais longo ou até mesmo não ocorrer, o que pode ser observado em pacientes imunodeprimidos. A presença do anti-HCV sem a presença de HCV RNA detectável indica infecção previamente tratada ou infecção prévia com evolução espontânea para cura. A presença de anti-HCV com detecção de HCV RNA indica infecção atual. A genotipagem do HCV utiliza testes moleculares capazes de identificar os diferentes genótipos, subgenótipos e populações mistas do vírus, complementando a avaliação para definição da estratégia de tratamento (BRASIL, 2015).

2.3.3 Manifestações clínicas

A infecção aguda pelo HCV é assintomática e anictérica na maioria dos casos (cerca de 80%). Em menos de 10% dos casos ocorre icterícia e em 20% são observados sintomas inespecíficos e autolimitados, como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal, de forma que a infecção dificilmente é diagnosticada em sua fase inicial. Em geral, os sintomas aparecem antes da soroconversão. A infecção aguda pode ser grave, mas a falência hepática fulminante é rara. Um aumento de aminotransferases ocorre cerca de duas a oito semanas após a infecção, indicando necrose de hepatócitos. Em 15% a 20% dos casos ocorre clareamento viral com resolução espontânea da infecção (BRASIL, 2015).

A infecção pelo HCV pode progredir para infecção crônica, causando um processo degenerativo progressivo, com evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. Na ausência de tratamento, a cronificação ocorre em 60% a 85% dos casos. Com frequência, a infecção pelo HCV é descoberta já na fase de cronicidade. O Ministério da Saúde adota como definição de hepatite C crônica a positividade do anti-HCV por mais de seis meses, com detecção de HCV RNA. Cerca de 20% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolverão cirrose e cerca de 1% a 5% desenvolverão carcinoma hepatocelular. Nos estágios iniciais da fase crônica, a fibrose hepática é clinicamente silenciosa. Após 20 anos, a prevalência de cirrose diagnosticada por biópsia hepática varia de 7% a 18% (WEBSTER et al., 2015; BRASIL, 2015).

2.3.4 Tratamento

Inicialmente, a terapia mais efetiva para a hepatite C crônica era a combinação de interferon peguilado com ribavirina (MANNNS et al., 2001). Esse tratamento permite o alcance de uma resposta virológica sustentada, que é considerada cura da doença. No entanto, está associado a uma série de efeitos adversos, além de ser pouco tolerado e menos eficaz em pacientes com doença avançada. A introdução das drogas antivirais de ação direta, com licenciamento de dois inibidores de protease em 2011, proporcionou o surgimento de uma nova era no tratamento da hepatite C, permitindo que um maior número de pacientes responda ao tratamento, embora sejam ainda medicamentos de alto custo (WEBSTER et al., 2015; BRASIL, 2015).

O Ministério da Saúde incorporou aos seus protocolos de tratamento três desses medicamentos, os quais atuam diretamente no HCV, impedindo a sua replicação. São eles o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV, o simeprevir, que é um inibidor de protease de segunda geração e o daclatasvir, um inibidor de NS5A. Essas novas opções terapêuticas simplificam o tratamento, apresentando mais facilidade de posologia, com menor tempo de tratamento, menos efeitos adversos e melhores resultados. Deverão iniciar tratamento aqueles pacientes com infecção crônica por HCV que apresentem fibrose hepática avançada. Nos casos em que a infecção é diagnosticada na fase aguda, o tratamento deve ser sempre considerado, com o intuito de reduzir os riscos de progressão para infecção crônica (BRASIL, 2015).

Ainda não foi desenvolvida vacina profilática para o HCV. Em países em desenvolvimento, onde o alto custo das novas terapias é um fator limitante para sua utilização, o desenvolvimento de uma vacina eficiente permanece como uma prioridade (WAHID; DUBUISSON, 2013).

2.3.5 Epidemiologia

Calcula-se que existam 130 a 170 milhões de pessoas infectadas mundialmente pelo HCV, com prevalência global de infecção de 2 a 3%. Contudo, a prevalência do HCV é caracterizada por apresentar uma ampla variabilidade entre diferentes regiões, países ou grupos de risco e de idade (ANSALDI et al., 2014). Estima-se que 60 a 70% dos portadores desenvolverão doença hepática crônica (BRASIL, 2015).

A prevalência global da infecção pelo HCV ainda permanece alta. Hanafiah et al. (2013), em revisão sistemática sobre a epidemiologia da hepatite C, detectaram aumento de prevalência de positividade para o anticorpo contra o HCV (anti-HCV) de 2,3% para 2,8% (de mais de 122 milhões para mais de 185 milhões de pessoas) entre os anos de 1990 e 2005. As regiões central e leste da Ásia, o norte da África e o Oriente Médio apresentam alta endemicidade (maior de 3,5%). Endemicidade moderada (entre 1,5% e 3,5%) é encontrada em países da Europa oriental e ocidental e em países da América Central e do Sul, porém países da região tropical da América Latina apresentam baixa endemicidade (abaixo de 1,5%), assim como a América do Norte. As maiores prevalências foram reportadas no Egito e em Camarões, na África (maiores que 10%). Em números absolutos, a China apresenta o maior número de indivíduos com HCV, com 29,8 milhões de infectados (HAJARIZADEH et al., 2013).

A infecção pelo HCV tem evolução silenciosa, sendo muitas vezes diagnosticada anos após seu início. A tecnologia para seu diagnóstico chegou aos bancos de sangue do Brasil em 1993. Antes deste ano, muitos portadores assintomáticos perpetuaram a transmissão. No Brasil, o HCV teve como formas principais de transmissão o uso de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue e hemoderivados e procedimentos médicos invasivos. No entanto, a transmissão não se restringiu a estas formas, também sendo identificada em procedimentos de manicure e pedicure, *piercing* e tatuagem, uso de seringas de vidro e endoscopia digestiva alta.

A epidemiologia da hepatite C aponta para uma maior vulnerabilidade em certas gerações, visto que a prevalência da infecção é maior em indivíduos com mais de 40 anos. Também não é homogênea em todo o país. Estima-se que existam 1,4 a 1,7 milhão de portadores no Brasil. 86% dos casos de infecção por HCV notificados atualmente concentram-se nas regiões Sul e Sudeste (BRASIL, 2015). Estudo de base populacional desenvolvido entre 2005 e 2009 nas capitais do país e no Distrito federal identificou prevalência de anti-HCV de 1,38%, variando de 2,1% na região Norte a 0,7% na região Nordeste. O uso de drogas injetáveis foi identificado como fator de risco mais importante (PEREIRA et al., 2013).

Na Paraíba, houve 56 casos confirmados de hepatite pelo vírus C no ano de 2015, sendo que 48 casos foram provenientes do município de João Pessoa, segundo dados do DATASUS (BRASIL, 2016b).

2.4 COINFECÇÃO HANSENÍASE E HBV OU HCV

A coinfeção hanseníase e HBV ou HCV pode ocorrer em áreas de alta endemicidade da hanseníase (RAMOS et al., 2011). Estudos prévios reportaram uma maior prevalência de marcadores do HBV e do HCV em pacientes hanseníase, em comparação com a população geral (BLUMBERG et al., 1967; OTTATI E CANDEIAS, 1979; ZYNGIER et al., 1979; ROSA et al., 1992; BANERJEE et al., 1994; DE MORAES BRAGA et al., 2006; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014). Contudo, ainda existem dúvidas quanto aos mecanismos e fatores envolvidos nessa coinfeção. Alguns autores sugerem que a depressão na imunidade celular que ocorre em algumas formas da hanseníase (pólo lepromatoso) tornaria o paciente mais susceptível à infecção viral ou poderia interferir na eliminação dos antígenos virais (ROSA et al., 1992; LEITÃO et al., 2014). No entanto, é possível que fatores associados à exposição ao vírus, incluindo aspectos comportamentais, também estejam envolvidos nesse contexto, influenciando a ocorrência de coinfeções virais nos pacientes com hanseníase, podendo inclusive estar relacionados à segregação social imposta pela doença. Fatores socioeconômicos também podem estar indiretamente implicados, por influenciarem no nível de acesso aos serviços de saúde, incluindo acesso a informações sobre prevenção de doenças e à vacinação. Estes fatores incluem a escolaridade, além de outros indicadores de nível socioeconômico, como desemprego e condições sanitárias do local de moradia. Tais características socioeconômicas e comportamentais têm sido associadas ao HBV e HCV em estudos sobre fatores de risco para a ocorrência desses vírus na população geral (PEREIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2013).

2.4.1 Epidemiologia

A coinfeção hanseníase e HBV tem sido investigada desde o estudo de Blumberg et al. em 1967 nas Filipinas, através da pesquisa do marcador sorológico HBsAg, na época conhecido como antígeno australiano (BLUMBERG et al., 1967). Os autores identificaram altas prevalências desse marcador em pacientes com a forma lepromatosa da hanseníase, encontrando positividade em 9,4% (55/584) desses pacientes, em comparação com 4,8% (37/764) dos indivíduos não hanseníase, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Na época do estudo, as prevalências do HBsAg variavam de 3% a 6% em áreas do sudeste asiático, incluindo a região do estudo. Os autores aventaram a hipótese de que esses

pacientes possuiriam uma deficiência na resposta imunológica que os tornaria mais propensos à aquisição de doenças.

No Brasil, em 1979, Zyngier et al., pesquisando a prevalência do HBsAg em hansênicos e em profissionais da saúde de um leprosário no Rio de Janeiro, região sudeste do Brasil, encontraram positividade em 12,6% (15/119) dos pacientes hansênicos e em 3,5% (14/396) dos profissionais de saúde. Na época do estudo, a prevalência de HBsAg em doadores de sangue no Brasil era de 0,8%, de acordo com o mesmo método diagnóstico. Assim, os autores salientaram a alta prevalência de HBsAg dentre os pacientes hansênicos institucionalizados e também dentre os profissionais de saúde que trabalhavam no leprosário, destacando o risco ocupacional ao qual estes profissionais estavam expostos.

Estudando pacientes atendidos ambulatorialmente no estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil, Ottati e Candeias, também em 1979, identificaram positividade do HBsAg em 2,2% (3/135) dos pacientes. Segundo os autores, a prevalência desse marcador na população geral brasileira variava de 0,3% a 0,5%. Assim, concluíram que seus resultados apontavam para o fato da infecção pelo HBV ser mais frequente em pacientes com Hanseníase.

Em 1994, na Índia, Banerjee et al., além da pesquisa do HBsAg, também incluíram a pesquisa do HBV DNA através de ensaio de hibridização Dot Blot na avaliação diagnóstica de pacientes com Hanseníase e identificaram positividade do HBsAg e/ou do HBV DNA em 48,8% deles (20/41). Os autores destacaram a alta prevalência da infecção pelo HBV nesses pacientes, em comparação com uma prevalência de até 10% na população geral indiana na época do estudo, de acordo com os mesmos critérios diagnósticos. Os autores aventaram a hipótese de que a predisposição à infecção pelo HBV estaria associada à deficiência na imunidade celular.

Em 1992, Rosa et al. conduziram estudo em pacientes hansênicos de Goiânia, região Centro-Oeste do Brasil, todos com a forma lepromatosa da doença. Os autores realizaram pesquisa não apenas do HBsAg, mas também do anti-HBc e do anti-HBs, encontrando positividade para algum dos marcadores (anti-HBc, HBsAg e/ou anti-HBs) em 51,2% (130/254) dos pacientes analisados, sendo que apenas 7,5% (19 pacientes) apresentavam positividade especificamente para o HBsAg. Os autores consideraram a positividade para o anti-HBs também como um marcador de contato com o vírus porque na época a vacinação para HBV não fazia parte do calendário oficial de imunização e nem havia sido realizada campanha de vacinação na região. As prevalências tanto dos marcadores de contato com o HBV quanto do marcador de infecção ativa (HBsAg) foram consideradas altas, em

comparação com a prevalência de HBsAg na população geral de Goiânia na época, que era de 1,9%. No entanto, segundo os autores, os pacientes incluídos no estudo não apresentavam deficiência na resposta imune, tendo em vista os baixos valores encontrados para o índice de propabilidade de persistência de infecção, calculado dividindo-se o número de pacientes HBsAg positivos pelo número de pacientes positivos para qualquer um dos marcadores.

Em 2011, Ramos et al. investigaram o HBV em pacientes hansênicos de Várzea Grande, no Mato Grosso, estado com prevalência de hanseníase três vezes maior do que os outros estados brasileiros. Os autores encontraram positividade para o marcador anti-HBc em 27,7% (53/191) dos pacientes analisados. Esta prevalência foi bem maior do que a encontrada por Pereira et al. (2009) na população geral da região Centro-Oeste, a qual foi de de 10,3% (IC 95%: 8,4-12,0) em indivíduos não vacinados. Para o HBsAg, contudo, a positividade ocorreu em apenas dois pacientes (1%), prevalência semelhante a encontrada por Pereira et al. na população geral (menos de 1%).

Em 2014, Leitão et al. encontraram positividade para o anti-HBc e/ou HBsAg em 39,7% (79/199) dos pacientes hansênicos, em comparação com 6,3% (43/681) de doadores de sangue no Paraná, região Sul, com diferença estatisticamente significativa (OR: 9,77; IC95%: 6,42-14,86; $p < 0,004 \times E^{-30}$), sugerindo uma forte associação entre os marcadores sorológicos do HBV e a hanseníase. Com relação apenas ao HBsAg, houve positividade em 2,51% (5/199) dos hansênicos, em comparação com 0,15% (1/681) dos doadores de sangue. Como houve uma maior prevalência dos marcadores nos pacientes lepromatosos, os autores sugeriram que a resposta imune Th2 própria dessa forma clínica tornaria o paciente susceptível à coinfeção com HBV por diminuir a capacidade de clareamento viral. No entanto, observa-se que a prevalência de pacientes com infecção ativa (HBsAg positivos) também foi pequena em comparação com o número de pacientes que tiveram contato com o HBV (anti-HBc e/ou HBsAg positivos), de forma semelhante ao estudo de Ramos et al. (2011).

Na região Nordeste, ainda não foram realizados estudos com foco na prevalência dos marcadores do HBV ou do HCV em pacientes com hanseníase, embora tenham sido conduzidas pesquisas para avaliar a associação entre a positividade dos marcadores do HBV e/ou HCV e a ocorrência de episódios reacionais (REGO et al., 2007; MACHADO et al., 2015).

O encontro de uma maior prevalência de HBsAg em pacientes hansênicos, como relatado nos estudos de Blumberg et al. (1967), Zyngier et al. (1979), Ottati e Candeias (1979) e Banerjee et al. (1994) poderia sugerir que características imunológicas da hanseníase

dificultariam a eliminação do HBV e levariam a uma maior predisposição para a evolução da infecção para a cronicidade. Contudo, essa teoria não foi corroborada pelos achados da pesquisa de Ramos et al. (2011), que encontraram apenas um pequeno número de pacientes com positividade para o HBsAg, em contraste com a alta frequência de positividade para o anti-HBc, indicando que não havia nesses pacientes propensão para cronicidade. Anteriormente, em 1992, Rosa et al. também já haviam sugerido que os pacientes hansênicos não apresentavam deficiência imune, tendo como base o cálculo do índice de probabilidade de persistência da infecção. Para Ramos et al., a maior prevalência de marcadores do HBV em hansênicos pode estar mais associada a fatores de risco comportamentais ou ligados à exposição ao vírus do que a fatores biológicos ou imunológicos, já que o número de pacientes com infecção ativa foi pequeno nessa população, em comparação com o grande número de pacientes com positividade dos marcadores de contato com o HBV.

De Moraes Braga et al. (2006), no Paraná, região Sul, pesquisando o anti-HCV por ensaio imunoenzimático confirmado por immunoblot, concluíram que existe associação entre o marcador sorológico do HCV e a hanseníase, visto terem identificado positividade em sete (3,5%) de 199 hansênicos, em comparação com apenas 0,2% (1/681) de indivíduos doadores de sangue, com diferença estatisticamente significativa (OR: 24,79; IC95%: 3,03-202,74; p = 0,0002).

Por outro lado, Ramos et al. (2011) encontraram positividade do anti-HCV em cinco 2,6% (5/191) dos hansênicos estudados (IC 95%: 1,1-6,0). Esta prevalência não foi maior do que a da população geral, estimada em 1,38% no estudo de Pereira et al. (2013). Contudo, Ramos et al. destacaram a possibilidade de existirem resultados falso-positivos em seu estudo, visto não ter sido utilizado teste confirmatório como o immunoblot e nem ter sido realizada a PCR para identificar o HCV RNA. Salientaram, ainda, que a prevalência do HCV é maior em faixas etárias mais avançadas, as quais estiveram pouco representadas no estudo. Por fim, em suas conclusões, relataram que infecção pelo HCV não é mais comum em hansênicos do que na população geral.

2.4.2 Fatores associados ao HBV e HCV

2.4.2.1 Sexo biológico

Com relação à distribuição dos marcadores do HBV por sexo, Pereira et al. (2009) identificaram o sexo masculino como fator de risco para positividade do anti-HBc na população geral e atribuíram este achado à maior exposição do sexo masculino ao vírus.

Em pacientes com hanseníase, o estudo de Bumberg et al. (1967) identificou maior prevalência de HBsAg em pacientes lepromatosos do sexo masculino (11,4%) do que do sexo feminino (5,3%). Por outro lado, os estudos de Rosa et al. (1992), Ramos et al. (2011) e Leitão et al. (2014) não encontraram diferença na prevalência dos marcadores do HBV entre os sexos em pacientes com hanseníase. Para Leitão et al., este achado poderia sugerir que a susceptibilidade à coinfeção não está diretamente relacionada a genes do cromossomo X ou a hormônios sexuais.

Em relação ao HCV, Pereira et al. (2013) não encontraram diferença na prevalência do anti-HCV entre os sexos na população geral.

Na coinfeção hanseníase e HCV, De Moraes Braga et al. (2006) e Ramos et al. (2011) também não relataram associação entre o sexo do paciente e o marcador anti-HCV. Ressalta-se, porém, o pequeno número de pacientes anti-HCV positivos identificados por esses autores (sete e cinco pacientes, respectivamente).

2.4.2.2 Idade

Quanto à positividade dos marcadores sorológicos do HBV em relação à idade, Pereira et al. (2009) relataram aumento de prevalência de anti-HBc com o aumento da idade na população geral, com tendência similar em todas as regiões estudadas (Centro-Oeste, Distrito Federal e Nordeste), atribuindo este fato à oportunidade cumulativa de infecção, isto é, quanto maior a idade, mais oportunidades de aquisição do vírus pelas formas de transmissão são vivenciadas pelo indivíduo.

Nos pacientes com hanseníase, o estudo de Rosa et al. (1992) identificou tendência de aumento da prevalência dos marcadores do HBV com o aumento da idade nos pacientes hanseníacos atendidos em ambulatório (χ^2 de tendência: 4,3; $p = 0,04$), também atribuindo esse achado à oportunidade cumulativa de infecção. De forma semelhante, Ramos et al. (2011) identificaram uma tendência de aumento da prevalência dos marcadores do HBV com o

aumento da idade dos pacientes hansênicos analisados (valor de p de χ^2 de tendência = 0,01). Por outro lado, no trabalho de Leitão et al. (2014), não houve diferença significativa na prevalência dos marcadores de HBV entre faixas etárias. Com base nesses resultados, Leitão et al. concluíram que a idade parece não exercer influência na coinfeção, ao contrário das conclusões de Rosa et al. e de Ramos et al.

Quanto à idade dos pacientes com HCV na população geral, Pereira et al. (2013) observaram que adultos de 20 a 69 anos apresentavam prevalência maior de anti-HCV do que faixas etárias mais jovens.

Por outro lado, em pacientes hansênicos, De Moraes Braga et al. (2006) e Ramos et al. (2011) não relataram associação entre faixa etária e a positividade do anti-HCV. Contudo, é importante salientar o pequeno número de pacientes com positividade para o anti-HCV encontrado nesses estudos, dificultando a análise de fatores associados à coinfeção.

2.4.2.3 Nível socioeconômico

Investigações sobre os fatores de risco para a ocorrência do HBV e do HCV na população geral têm encontrado associação entre variáveis ligadas a um baixo nível socioeconômico e os marcadores sorológicos desses vírus (PEREIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2013). Com relação ao HBV, Pereira et al. (2009) identificaram a baixa escolaridade como fator associado à positividade do anti-HBc na região Nordeste, salientando que o nível educacional pode representar um marcador confiável do nível socioeconômico, que por sua vez está associado à transmissão do HBV.

Quanto à infecção pelo HCV, o estudo de Pereira et al. (2013), embora não tenha analisado o nível educacional dos indivíduos, detectou maior prevalência de anti-HCV em grupos sociais desprovidos de coleta de resíduos (esgoto) por sistema público ou por fossas sépticas (OR: 2,53; p = 0,03), variável considerada pelos autores marcador de extrema pobreza.

Apesar de ainda não terem sido realizados estudos que avaliem a influência de fatores socioeconômicos na coinfeção hanseniase e HBV ou HCV, é bem conhecida a associação entre a hanseniase e baixo nível socioeconômico. No entanto, os fatores específicos implicados no favorecimento da transmissão do *M. leprae* ou da progressão da infecção para a doença clínica nesse contexto socioeconômico ainda não estão esclarecidos (KERR-PONTES et al., 2006; CURY et al., 2012). O nível educacional é um dos aspectos utilizados na avaliação do status socioeconômico de um indivíduo, sendo que a baixa escolaridade tem sido

associada à ocorrência da hanseníase em estudos que investigam os fatores de risco para a doença (KERR-PONTES et al., 2006; SALES et al., 2011; MURTO et al.; 2013).

Kerr-Pontes et al. (2006), estudando fatores de risco socioeconômicos, ambientais e comportamentais para a aquisição da hanseníase no Ceará, identificaram associação entre a doença e o baixo grau de escolaridade na análise multivariada (OR: 1,87; IC95%: 1,29-2,74). Para explicar essa associação, esses autores destacaram que a baixa escolaridade ocorre, em geral, em parcelas da população com condições socioeconômicas menos favoráveis, nas quais é maior a dificuldade de acesso à educação e aos serviços de assistência à saúde. Sales et al. (2011), no Rio de Janeiro, identificaram associação entre baixa escolaridade do paciente com hanseníase (até quatro anos de estudo) e a ocorrência de hanseníase nos seus contactantes domiciliares, com significância estatística (OR: 2,72; IC95%: 1,54-4,79). Murto et al. (2013) estudaram fatores associados à aquisição da hanseníase em áreas de alto risco de transmissão da doença no estado do Maranhão. Dentre os fatores socioeconômicos identificados, a ausência de acesso à coleta pública de resíduos (OR: 3,1; IC95%: 1,1-10,02; p = 0,03) e o analfabetismo da família (OR: 2,67; IC 95%: 1,13-6,51; p = 0,02) estiveram associados à hanseníase, os quais constituem marcadores de baixo nível socioeconômico.

2.4.2.4 Institucionalização

No Brasil, entre 1920 e 1960, o tratamento dos pacientes com hanseníase era realizado obrigatoriamente em instituições denominadas de leprosários. A partir de 1976, contudo, o tratamento ambulatorial da hanseníase passou a ser recomendado pelo Ministério da Saúde. No entanto, a desativação dos leprosários foi um processo lento e muitos pacientes permaneceram institucionalizados até o início dos anos 80 (CUNHA, 2010; LESSHAFFT et al., 2010).

Alguns autores têm relatado prevalências elevadas de coinfeção com HBV ou HCV em pacientes mantidos em leprosários (ZYNGIER et al., 1979; ROSA et al, 1992; DE MORAES BRAGA, 2006; LEITÃO et al., 2014). Zyngier et al. (1979) encontraram positividade para o HBsAg em 12,6% (15/119) dos pacientes hanseníase de um leprosário, em comparação com 3,5% (14/396) dos profissionais saudáveis que trabalhavam na mesma instituição. Os autores salientaram que esta proporção de infecção nos profissionais de saúde, mesmo menor, representava o grande risco de transmissão ocupacional ao qual os mesmos estavam expostos.

No estudo de Rosa et al. (1992), foi encontrada positividade para os marcadores de contato com o HBV em 64,9% (111/171) dos hansênicos institucionalizados e em 22,9% (19/83) dos hansênicos atendidos ambulatorialmente ($\chi^2 = 39,5$; $p < 0,001$), sendo o risco quatro vezes maior nos institucionalizados após ajuste por sexo e idade. Também foi observada tendência de aumento da prevalência dos marcadores com o aumento dos anos completos de institucionalização (χ^2 de tendência: 13,9; $p < 0,01$). Com relação especificamente ao HBsAg, foi detectada positividade em 8,8% (15/171) dos hansênicos institucionalizados e em 4,8% (4/83) dos hansênicos atendidos ambulatorialmente, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. Para esses autores, existem duas hipóteses para explicar a associação entre os marcadores do HBV e a institucionalização. A primeira seria baseada na ocorrência de um viés de seleção, considerando-se que os pacientes institucionalizados pertenceriam a classes socioeconômicas menos favorecidas e mais expostas aos fatores de risco para o HBV. A segunda seria baseada no fato de que, em ambientes semi-fechados, existe maior risco de disseminação de agentes infecciosos, como é observado em prisões, instituições militares ou para deficientes mentais, em virtude do compartilhamento de objetos (ROSA et al., 1992).

Leitão et al. (2014) encontraram positividade do anti-HBc e/ou HBsAg em 62,3% (38/61) dos hansênicos institucionalizados, em comparação com 29,7% (41/138) dos hansênicos acompanhados em ambulatório. Mesmo após análise ajustada para sexo e idade e independentemente da forma clínica lepromatosa, a associação permaneceu estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Quanto à coinfeção com HCV, De Moraes Braga et al. (2006) detectaram positividade do anti-HCV em 9,8% (6/61) dos pacientes hansênicos institucionalizados e em 0,7% (1/138) dos pacientes ambulatoriais, com diferença estatisticamente significativa (OR: 14,95; IC95%: 1,76-127,03; $p = 0,003$). Como hipótese para explicar essa associação, os autores relataram que a maior frequência de lesões em mãos e pés apresentadas pelos pacientes em confinamento e de procedimentos cirúrgicos a que estes pacientes são submetidos poderia justificar o maior risco de infecção pelo HCV.

No Japão, Shiogama et al. (2010), avaliando as principais causas de morte de pacientes de um leprosário de acordo com autópsias realizadas no período de 1940 a 1999, identificaram aumento de prevalência de cirrose desde 1960 e de carcinoma hepatocelular desde 1970. Através da análise dos tecidos fixos em formalina arquivados, foi detectado HCV RNA em 70,6% (24/34) dos casos de cirrose e em 78,6% (11/14) dos casos de carcinoma hepatocelular. Os autores salientaram que a maioria dos pacientes recebia regularmente

medicações injetáveis com seringas ou agulhas não descartáveis para o tratamento da dor e da hanseníase e que nem os pacientes nem os profissionais de saúde estavam cientes do risco de infecções nosocomiais através da reutilização desses instrumentos, prática que pode ter sido responsável pela disseminação do HCV nesses pacientes.

2.4.2.5 Hospitalização e hemotransusão

Estudando a população geral, Pereira et al. (2009) identificaram que a hospitalização nos últimos 12 meses estava associada à positividade do anti-HBc na região Centro-Oeste em análise multivariada ($p = 0,039$), enquanto que nas demais regiões (Nordeste e Distrito Federal) os autores não observaram esta associação. Com relação à história de hemotransusão, houve associação estatisticamente significativa apenas na população do Distrito Federal na análise ajustada pela idade ($p = 0,001$).

Por outro lado, em pacientes hansenícos, Ramos et al (2011), analisando a história de hospitalização e de hemotransusão, não encontraram associação estatisticamente significativa entre essas variáveis e os marcadores sorológicos de contato com o HBV.

No estudo de Pereira et al. (2013), que analisou a ocorrência de HCV na população geral, foi identificada, na análise multivariada, associação estatisticamente significativa entre história de hospitalização nos últimos 12 meses e positividade do anti-HCV ($p = 0,04$) e entre história de hemotransusão e positividade do anti-HCV na análise ajustada por idade ($p = 0,043$).

Contudo, na coinfeção hanseníase e HCV, não foi evidenciada associação com a história de hospitalização e de hemotransusão (RAMOS et al., 2011), ressaltando que o pequeno número de pacientes anti-HCV positivos encontrados no estudo tornou difícil a avaliação de fatores associados.

2.4.2.6 Comportamento sexual e história prévia de IST

Variáveis relacionadas ao comportamento sexual do paciente foram alvo de investigação sobre os fatores de risco para aquisição de HBV ou HCV na população geral. Pereira et al. (2009) concluíram que o início da vida sexual está fortemente associado à ocorrência do HBV nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, destacando a importância do comportamento sexual seguro. No Nordeste, estes autores identificaram, através de análise multivariada, risco 2,9 vezes maior de positividade do anti-HBc em indivíduos que já

iniciaram vida sexual em comparação com os que não iniciaram (OR: 2,90; IC95% : 1,28-6,56; $p = 0,010$). Quanto à história prévia de infecção sexualmente transmissível (IST), Pereira et al. (2009) identificaram, na análise ajustada por idade, associação entre esta variável e a positividade do anti-HBc na população geral na região Nordeste (OR: 1,74; IC95%: 1,16-2,60; $p = 0,007$).

Por outro lado, com relação ao HCV, Pereira et al. (2013) não identificaram o início da vida sexual nem a história prévia de IST como fatores de risco para a positividade do anti-HCV na população geral.

Na coinfeção hanseníase e HBV ou HCV, a influência do comportamento sexual foi pouco investigada, sendo analisada apenas no trabalho de Ramos et al. (2011), que verificaram associação da positividade dos marcadores de contato com o HBV com o número de parceiros sexuais. Para a coinfeção com o HCV, não foi encontrada associação. A história prévia de IST ainda não foi analisada nos estudos sobre a coinfeção hanseníase e HBV ou HCV.

2.4.2.7 Uso de drogas inaláveis e injetáveis e presença de tatuagem

Em relação às variáveis comportamentais, Pereira et al. (2009) identificaram, na análise ajustada pela idade, o uso de drogas inaláveis tipo “cheira-cola” ($p = 0,039$), o uso de drogas sob a forma de cigarros de maconha ($p = 0,022$) e a presença de tatuagem ($p = 0,015$) como fatores de risco para a positividade do anti-HBc na população geral da região Nordeste. Apenas um pequeno número de pacientes relatou já ter feito uso de drogas injetáveis. Todavia, os autores salientaram que, visto se tratar de atividade ilegal, este dado pode não ter sido adequadamente informado pelos pacientes, resultando em subestimação do mesmo.

Quanto à infecção por HCV, Pereira et al. (2013) identificaram como fatores de risco para a positividade do anti-HCV na população geral o uso de drogas injetáveis (OR: 6,65; IC95%: 2,47-17,91; $p < 0,0001$) e de drogas inaláveis (OR: 2,59; IC95%: 1,34-5,01; $p = 0,005$) na análise multivariada. Os autores destacaram que o uso de drogas injetáveis é o fator de risco mais importante para transmissão do HCV em países desenvolvidos, e que o uso de drogas inaláveis é considerado importante fator de risco em países em desenvolvimento. Com relação à presença de tatuagem, os autores não identificaram associação estatisticamente significativa entre este fator e o anti-HCV na análise ajustada por idade ($p = 0,076$).

Essas variáveis comportamentais ainda não foram analisadas em estudos sobre a coinfeção hanseníase e HBV ou HCV.

2.4.3 Associação entre HBV ou HCV e a forma clínica da hanseníase

Com relação à prevalência do HBsAg de acordo com a forma clínica da doença (lepromatosa, borderline e tuberculoide), Blumberg et al. (1967) encontraram positividade em 9,4% (55/584) dos hansênicos com a forma lepromatosa em comparação com 3,4% (13/377) dos com a forma tuberculoide, com diferença significativa ($p < 0,001$). Segundo os autores, os pacientes tuberculoides representariam um bom grupo controle para comparação com o grupo lepromatoso, visto que tanto os tuberculoides quanto os lepromatosos pertenceriam a classes socioeconômicas semelhantes, assim como eram semelhantes em sexo e idade. Contudo, salientaram que a institucionalização é comum dentre os pacientes que apresentam a forma lepromatosa, enquanto que a maioria dos pacientes com a forma tuberculoide são tratados ambulatorialmente. Dessa forma, a institucionalização poderia ter influência na diferença de prevalência de HBsAg entre as duas formas, visto tratar-se de fator de risco para coinfeções.

Com relação aos pacientes com a forma tuberculoide, foi encontrada prevalência um pouco menor (3,5%) do que no grupo controle formado por pacientes não hansênicos, a qual foi de 4,8% (positividade de HBsAg em 37 de 764 pacientes não hansênicos), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Já em relação aos pacientes com a forma borderline, a positividade do HBsAg ocorreu em 9,9% (7/71) dos pacientes, prevalência semelhante à encontrada no grupo com a forma lepromatosa (9,4%). Os autores concluíram haver associação entre a forma clínica lepromatosa da hanseníase e a presença do antígeno australiano, e aventaram a hipótese de que esses pacientes possuiriam uma deficiência na resposta imunológica que os tornaria mais propensos à aquisição de doenças.

Zyngier et al. (1979) identificaram positividade do HBsAg em 16,47% (14/85) dos pacientes lepromatosos, e em apenas 2,94% (1/34) dos pacientes com as demais formas clínicas (11 tuberculoides, cinco com a forma borderline e 18 com a variedade indeterminada). Os autores destacaram a alta prevalência de HBsAg em pacientes lepromatosos, em comparação com a prevalência em doadores de sangue na época (0,8%). Contudo, ressalta-se que todos os pacientes incluídos no estudo eram provenientes de leprosário, sendo que a institucionalização constitui importante fator de risco para coinfeções.

Ottati e Candeias (1979) detectaram positividade do HBsAg em 2,2% (3/135) dos pacientes hansênicos com diversas formas clínicas (75 lepromatosos, 28 tuberculoides, 17 com forma clínica incharacterística e 12 dimorfos), sendo que dois dos três coinfectados apresentavam a forma tuberculoide e apenas um apresentava a forma lepromatosa. Assim,

houve predomínio de HBsAg em pacientes com a forma tuberculóide, em contraste com os achados de Blumberg et al. (1967) e de Zyngier et al. (1979). Os autores atribuíram essa maior ocorrência de HBsAg em lepromatosos, observada em outros estudos, ao fato de a institucionalização em leprosários ser mais frequente nesse grupo de pacientes. Assim, justificaram essa discordância de resultados pelo fato de que, em seu estudo, todos os pacientes incluídos eram acompanhados ambulatorialmente.

Já Banerjee et al. (1994), estudando a prevalência do HBsAg e/ou do HBV DNA em 41 pacientes hansênicos divididos segundo a classificação de Ridley e Jopling (RIDLEY; JOPLING, 1966), detectaram positividade em 58,3% (14/24) dos pacientes com formas lepromatosas ou borderlines lepromatosas em comparação com 25% (2/8) dos pacientes com formas tuberculóides ou borderlines tuberculóides. Os autores concluíram que, apesar do número limitado de pacientes incluídos, os resultados sugerem que a deficiência imune celular própria das formas clínicas lepromatosas e borderline lepromatosas pode predispor o paciente à infecção pelo HBV.

Com relação à prevalência de anti-HBc e/ou HBsAg, Ramos et al. (2011), dividindo os pacientes hansênicos de acordo com a classificação operacional da doença, identificaram positividade em 26,2% (28/107) dos paucibacilares e em 29,8% (25/84) dos multibacilares, não encontrando diferença significativa entre esses grupos. Este achado foi discordante da teoria de que a deficiência imune do paciente poderia predispor à coinfeção viral, já que os multibacilares, os quais apresentaram possivelmente maior deficiência imune celular, apresentaram prevalência de marcadores do HBV semelhante aos paucibacilares.

De modo contrário, no estudo de Leitão et al. (2014), foi detectada positividade dos marcadores anti-HBc e/ou HBsAg em 46,2% (55/119) dos lepromatosos em comparação com 26,3% (15/57) dos pacientes com as demais formas clínicas (30 pacientes borderline, 15 pacientes tuberculóides e 11 com forma indeterminada), com diferença estatisticamente significativa mesmo após análise ajustada para sexo e idade, e independentemente da variável institucionalização ($p = 0,018$). Contudo, é possível que essa maior frequência de marcadores para o HBV esteja refletindo o fato de que as formas lepromatosas, por serem de maior gravidade, tornariam o paciente mais propenso a frequentar hospitais ou realizar procedimentos, aumentando o risco de exposição ao vírus. Ressalta-se que, se considerarmos apenas os pacientes com a forma tuberculóide, a positividade do anti-HBc e/ou HBsAg ocorreu em apenas 6,67% (1/15) dos pacientes, prevalência semelhante à encontrada nos controles doadores de sangue, nos quais houve positividade em 6,3% (43/681) dos indivíduos.

Quanto à prevalência do anti-HCV nas diferentes formas clínicas da hanseníase, De Moraes Braga et al. (2006) encontraram positividade em 5,9% (7/119) dos lepromatosos e em nenhum dos 80 pacientes com outras formas clínicas (OR: 7,67; IC95%: 0,43-136,62; $p = \text{NS}$). Embora a diferença não tenha sido significativa, os autores concluíram que hansênicos lepromatosos podem ter maior risco de infecção por HCV do que pacientes com outras formas clínicas da doença. Para Ramos et al. (2011), não houve associação entre classificação operacional e infecção pelo HCV, embora em seu estudo tenham sido encontrados apenas cinco pacientes anti-HCV positivos, dificultando, assim, a análise de fatores associados.

2.4.4 Associação entre HBV ou HCV e episódios reacionais hansênicos

Alguns autores têm investigado a existência de associação entre a presença de coinfeções e a ocorrência de episódios reacionais (ARAÚJO et al., 2010; MOTTA et al., 2011, 2013). Motta et al. (2012), em estudo transversal baseado na análise de prontuários de pacientes hansênicos que concluíram tratamento no período de 2000 a 2010 em centro de referência em Ribeirão Preto, São Paulo, identificaram a ocorrência de coinfeções em 39,1% (88/225) dos casos analisados, sendo a maioria em pacientes multibacilares. As infecções orais foram as mais prevalentes, ocorrendo em 45,5% (40/88), seguidas pelas infecções do trato urinário em 19,3% (17/88), das sinusopatias, da infecção pelo HCV e da infecção pelo HBV, sendo que cada uma das três últimas ocorreu em 6,8% (6/88) dos casos. A prevalência de coinfeções foi maior em pacientes que apresentaram episódio reacional tipo 1 em comparação com os pacientes que não apresentaram reações até o final da poliquimioterapia, porém esta diferença não teve significância estatística. Por outro lado, a prevalência de coinfeções foi maior no grupo de pacientes que apresentou episódio reacional tipo 2 em comparação com o grupo de pacientes que não apresentou nenhuma reação (OR = 2,26; 1.56-3.27; $p = 0,0001$), com diferença estatisticamente significativa. Assim, os autores concluíram terem encontrado associação entre a ocorrência de coinfeções e o episódio reacional tipo 2. Contudo, para Voorend e Post (2013), ainda não existem evidências conclusivas da participação de infecções no desencadeamento dos episódios reacionais.

Rego et al. (2007), em Salvador, identificaram associação da ocorrência de episódio reacional tipo 1 com a infecção pelo HBV e/ou HCV, com significância estatística ($p = 0,026$). Em seu estudo, foram analisados 112 pacientes hansênicos que haviam concluído a poliquimioterapia, dos quais 55 haviam apresentado pelo menos um episódio reacional tipo 1 até o término do tratamento e 57 não haviam apresentado nenhum episódio reacional. Os

autores identificaram marcadores do HBV e/ou do HCV em 9,1% (5/55) dos pacientes que apresentaram pelo menos um episódio reacional tipo 1 e em nenhum dos 57 que não apresentaram nenhum episódio reacional até o término da poliquimioterapia. Para os autores, este resultado sugere que a infecção pelo HBV e/ou HCV pode ser fator de risco para a ocorrência do episódio reacional tipo 1 e que deve ser investigada em pacientes hansênicos que apresentem este tipo de reação.

O estudo de Machado et. al (2015), em Salvador, região Nordeste do país, pesquisou coinfeções virais em pacientes com hanseníase e avaliou se existe relação da presença de tais coinfeções com uma evolução desfavorável da doença ou com a ocorrência de recidivas. Os autores encontraram associação entre a positividade do anti-HBc e a ocorrência de neurite, visto que esta foi identificada em 26,9% (7/26) dos pacientes anti-HBc positivos, em comparação com 9,1% (19/209) dos pacientes sem nenhuma coinfeção viral ($p = 0,01$). Também foi encontrada associação entre a positividade do anti-HBc e a ocorrência de déficit de função neural por meio de neuropatia silenciosa, o qual foi identificado em 13% (3/23) dos pacientes anti-HBc positivos, em comparação com 1,6% (3/186) dos pacientes sem nenhuma coinfeção viral ($p = 0,02$). Por outro lado, com relação aos episódios reacionais, não foi identificada associação estatisticamente significativa entre a positividade do anti-HBc e ocorrência dos mesmos, sendo que estes foram identificados em 53,9% (14/26) dos pacientes com anti-HBc positivo, em comparação com 59,8% (125/209) dos pacientes sem nenhuma coinfeção. Também não foi observada associação estatisticamente significativa entre a positividade do anti-HBc e a ocorrência de recidivas.

Ainda no estudo de Machado et al. (2015), coinfeção com HCV foi identificada em dois pacientes, sendo que um deles desenvolveu episódio reacional tipo 2 e o outro desenvolveu tipo 1 e déficit de função neural. Este último também apresentava anti-HBc reagente. Os autores concluíram que coinfeções virais podem estar associadas a eventos desfavoráveis na evolução da hanseníase, desde alterações inflamatórias até dano neural, e que a pesquisa dessas coinfeções deve ser considerada no acompanhamento de pacientes hansênicos. No entanto, destacaram que não se pode afirmar se essas coinfeções são fatores causais para estes eventos desfavoráveis ou se são apenas marcadores de outros fatores, os quais seriam os verdadeiros causadores.

Assim, é possível que coinfeções com HBV, HCV ou outros vírus sejam fatores de risco para a ocorrência dos episódios reacionais hansênicos e que estejam sendo negligenciadas. Interações entre vírus e *M. leprae* podem induzir no hospedeiro resposta inflamatória contra os antígenos micobacterianos e conseqüentemente levar ao

desencadeamento de maior número de episódios reacionais (MACHADO, JOHNSON E GLESBY, 2012). Portanto, existe a necessidade da realização de pesquisas que investiguem a influência da coinfeção com HBV ou HCV na ocorrência de episódios reacionais hansênicos.

Quadro 2 - Resumo dos principais estudos sobre a coinfeção hanseniase e HBV ou HCV.

AUTORES E OBJETIVOS	RESULTADOS
BLUMBERG et al., 1967. Prevalência do HBsAg em pacientes hansênicos em comparação com não hansênicos.	Prevalência de HBsAg maior em lepromatosos (9,4%) do que em tuberculoides (3,4%) ou não hansênicos (4,8%); $p < 0,001$.
ZYNGIER et al., 1979. Prevalência do HBsAg em pacientes hansênicos de leprosário em comparação com os profissionais de saúde do mesmo local.	Prevalência de HBsAg maior em hansênicos (12,6%) do que nos profissionais de saúde (3,53%).
OTTATI; CANDEIAS, 1979. Prevalência do HBsAg em pacientes com hanseniase que eram atendidos ambulatorialmente.	Prevalência de HBsAg de 2,2% (três pacientes, sendo um lepromatoso e dois tuberculoides).
ROSA et al., 1992. Prevalência e fatores associados ao HBsAg, anti-HBc e anti-HBs em pacientes lepromatosos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prevalência de HBsAg maior em institucionalizados (8,8%) do que em ambulatoriais (4,8%); $p = 0,26$. ✓ Prevalência de HBsAg, anti-HBc e/ou anti-HBs maior em pacientes institucionalizados (64,9%) do que em pacientes ambulatoriais (22,9%); $p < 0,001$; risco quatro vezes maior após ajuste para sexo e idade. ✓ Quanto maior a idade, maior a prevalência dos marcadores do HBV nos pacientes ambulatoriais; χ^2 de tendência: 4,3; $p = 0,04$. ✓ Quanto maior o tempo de institucionalização, maior a prevalência dos marcadores do HBV; χ^2 de tendência: 13,9; $p < 0,01$. ✓ A prevalência de marcadores do HBV não foi diferente entre os sexos.
BANERJEE et al., 1994. Prevalência de HBsAg e/ou HBV DNA em pacientes hansênicos, de acordo com a forma clínica.	Prevalência de HBsAg e/ou HBV DNA maior em pacientes LL ou BL do que em pacientes BT ou TT.
DE MORAES BRAGA et al., 2006. Prevalência e fatores associados ao anti-HCV em hansênicos, em comparação com doadores de sangue.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prevalência de anti-HCV maior em hansênicos do que em doadores; $p = 0,002$. ✓ Prevalência de anti-HCV maior em pacientes institucionalizados do que em pacientes ambulatoriais; OR: 14,95; 1,76-127,03. ✓ Prevalência de anti-HCV maior em lepromatosos do que nas outras formas; OR: 7,67; 0,43-136,62.
REGO et al., 2007. Investigar a associação entre a infecção pelo HBV e/ou HCV e a ocorrência de episódio reacional hansênico (ERH) tipo 1 até o final da poliquimioterapia.	Coinfeção com HBV e/ou HCV em 9,1% dos pacientes com ERH tipo 1 e em nenhum dos sem ERH tipo 1; $p = 0,026$.
RAMOS et al., 2011. Prevalência e fatores de risco para HBsAg, anti-HBc, anti-HBs e anti-HCV em hansênicos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prevalência de anti-HBc de 27,7% (maior que a encontrada na população geral por Pereira et al. em 2009, que foi de 10,3%). ✓ Quanto maior a idade, maior a prevalência de

	<p>anti-HBc; χ^2 de tendência com $p = 0,01$.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Após ajuste por sexo e idade, o uso de medicações injetáveis e o número de parceiros sexuais estiveram associados à positividade do anti-HBc. ✓ Sem diferença significativa na prevalência de anti-HBc entre paucibacilares (26,2%) e multibacilares (28,9%). ✓ Número pequeno de pacientes com HBsAg (apenas dois); prevalência de 1%. ✓ Apenas cinco pacientes com anti-HCV (prevalência não foi maior que a da população geral).
<p>LEITÃO et al., 2014. Prevalência e fatores associados ao HBsAg e anti-HBc em indivíduos com hanseníase, em comparação com doadores de sangue.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prevalência de HBsAg e/ou anti-HBc maior em hansenícos (39,7%) do que em doadores (6,3%); OR: 9,77; IC95%: 6,42-14,86; $p < 0,004 \times E^{-30}$. ✓ Não houve diferenças na prevalência de HBsAg e/ou anti-HBc entre sexos e entre diferentes faixas etárias. ✓ Prevalência de HBsAg e/ou anti-HBc maior em lepromatosos (46,2%) do que nas outras formas (26,3%); OR: 2,4; IC95%: 1,2-4,8; $p = 0,017 \times E^{-30}$; após análise ajustada para sexo e idade, a diferença permanece significativa independentemente da institucionalização ($p = 0,018$). ✓ Prevalência de HBsAg e/ou anti-HBc maior em pacientes institucionalizados (62,3%) do que em ambulatoriais (29,7%); OR: 3,9; IC95%: 2,1-7,4; $p = 0,015 \times E^{-3}$; após análise ajustada para sexo e idade, a diferença permanece significativa independentemente da forma lepromatosa ($p < 0,0001$).
<p>MACHADO et al., 2015. Investigar associação entre coinfeções virais, incluindo HBV e HCV, e a ocorrência de episódio reacional hanseníco, de neurite e déficit de função neural.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prevalência de neurite maior em pacientes anti-HBc positivos (26,9%) do que em pacientes sem nenhuma coinfeção viral (9,1%); $p = 0,01$. ✓ Prevalência de déficit neural por neuropatia silenciosa maior em pacientes anti-HBc positivos (13%) do que em pacientes sem nenhuma coinfeção viral (1,6%); $p = 0,02$. ✓ Não foi encontrada associação do anti-HBc com a ocorrência de reações ou de recidivas. ✓ Coinfeção com HCV (anti-HCV e HCV RNA) em dois pacientes, sendo um com reação tipo 2 e o outro com reação tipo 1 e déficit neural.

Fontes: BLUMBERG et al., 1967; ZYNGIER et al., 1979; OTTATI; CANDEIAS, 1979; ROSA et al., 1992; BANERJEE et al., 1994; DE MORAES BRAGA et al., 2006; REGO et al., 2007; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014; MACHADO et al., 2015.

2.4.5 Infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase

Conforme detalhado anteriormente, alguns pacientes podem apresentar infecção pelo HBV, identificada por meio de testes moleculares que detectem a presença de HBV DNA, mesmo sendo negativos para a pesquisa do marcador HBsAg, o que é denominado de infecção oculta. A infecção oculta pelo HBV tem sido estudada em diversas populações, com prevalências variáveis. Conforme já relatado, sua ocorrência parece ser maior em populações de maior risco para a aquisição de HBV, isto é, com maiores prevalências desse vírus, e também em imunodeprimidos. Tendo em vista o fato de estudos anteriores terem encontrado uma maior prevalência dos marcadores sorológicos para o HBV em pacientes com hanseníase, em comparação com a população geral, e que os pacientes hanseníase podem apresentar imunodepressão associada a algumas formas da doença ou imunossupressão pelo uso de corticosteroides para controle de episódios reacionais, seria coerente verificar a ocorrência de infecção oculta pelo HBV nessa população.

Contudo, apenas um estudo em hanseníase realizou, além da pesquisa do HBsAg, a pesquisa do HBV DNA em hanseníase, que consiste no único método capaz de diagnosticar a infecção oculta pelo HBV. Nesse estudo, realizado na Índia (BANERJEE et al., 1994), a pesquisa do HBV DNA foi realizada por meio de um ensaio Dot Blot, com limite de detecção de 3×10^4 partículas virais, sendo analisados 41 pacientes. Os autores detectaram positividade do HBsAg e/ou do HBV DNA em quase 50% (20/41) dos pacientes. Dos 20 pacientes positivos, apenas três apresentaram positividade de ambos os marcadores (HBsAg e HBV DNA), sendo que em nove pacientes negativos para o HBsAg houve detecção de HBV DNA. Na época, a infecção oculta pelo HBV ainda não era bem definida ou amplamente reconhecida. Além disso, a técnica empregada para pesquisa do HBV DNA não era capaz de detectar os baixos níveis de HBV DNA típicos da infecção oculta. A justificativa dos autores para o encontro de pacientes HBsAg negativos com HBV DNA detectável foi a diferença de sensibilidade entre os métodos, tendo em vista a maior sensibilidade da hibridização molecular, empregada na pesquisa do HBV DNA, em relação à sensibilidade do ensaio imunoenzimático, empregado para a pesquisa do HBsAg. Por outro lado, em oito pacientes com positividade do HBsAg, não houve detecção de HBV DNA. Os autores relataram que este achado pode ser reflexo da integração do HBV ao cromossomo hepatocelular.

Segundo Squadrino et al. (2014), em estados de comprometimento imune, existe a possibilidade de reativação da infecção pelo HBV, podendo ocorrer quadros clínicos graves. Como o paciente com hanseníase está sujeito à imunodepressão associada à doença ou

imunossupressão em virtude do tratamento dos episódios reacionais, é possível que aqueles que apresentem infecção oculta encontrem-se sob risco de ocorrência de tais reativações. Além disso, acredita-se que a infecção oculta possa causar dano hepático crônico que, se potencializado por outros fatores, pode contribuir para cirrose e carcinoma hepatocelular (MAKVANDI, 2016). Medicamentos utilizados na poliquimioterapia são conhecidos por seu potencial de hepatotoxicidade (rifampicina). Assim, a presença da infecção oculta poderia potencializar o dano hepático e aumentar o risco de complicações. De forma semelhante, Trigo et al. (2016), estudando pacientes com tuberculose em tratamento, identificou a presença de infecção oculta pelo HBV como importante preditor de ocorrência de dano hepático induzido por drogas antituberculose.

Pesquisas com foco na prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e do HCV na população hanseníaca ainda não foram realizadas na região Nordeste e estudos envolvendo a pesquisa do HBV DNA para identificação de infecção oculta por HBV em hanseníacos ainda não foram realizados no Brasil. A comprovação de que a população hanseníaca apresenta uma maior propensão para a aquisição do HBV ou do HCV, seja por fatores biológicos ou por fatores associados à exposição aos vírus, pode conduzir à incorporação de testes diagnósticos para essas infecções ao atendimento do paciente com hanseníase. Além disso, a identificação dos fatores associados a essas coinfeções, incluindo a forma clínica e a classificação operacional (multibacilar ou paucibacilar) da hanseníase, pode contribuir para a definição de estratégias de prevenção. Além disso, o estudo da associação entre coinfeções com HBV ou HCV e a ocorrência de episódios reacionais hanseníacos pode permitir um melhor manejo clínico do paciente, contribuindo para a prevenção desses episódios e das incapacidades ocasionadas pelos mesmos.

3 HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- ✓ A prevalência de marcadores sorológicos do HBV e do HCV em pacientes hansênicos de Centro de Referência na Paraíba, região Nordeste, é maior do que a da população geral da mesma região, estando associada a fatores clínicos, comportamentais ou socioeconômicos e à ocorrência de episódios reacionais hansênicos.

- ✓ A infecção oculta pelo HBV ocorre em pacientes com hanseníase e está associada a fatores clínicos ou comportamentais e à ocorrência de episódios reacionais hansênicos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar prevalência e fatores de risco de marcadores sorológicos do HBV e do HCV e da infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase de Centro de Referência na Paraíba no período de 2015 a 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em pacientes com hanseníase de Centro de Referência na Paraíba,

- ✓ Determinar a prevalência de marcadores sorológicos do HBV (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) e do HCV (anti-HCV);
- ✓ Verificar se existe associação da positividade dos marcadores anti-HBc e anti-HCV com fatores clínicos, socioeconômicos e comportamentais e com a ocorrência de episódios reacionais hansênicos;
- ✓ Determinar frequência e fatores epidemiológicos associados à infecção oculta pelo HBV nos pacientes com marcadores sorológicos do HBV (anti-HBc e/ou anti-HBs).

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, no qual foram avaliados pacientes atendidos em Centro de Referência para o tratamento da hanseníase na Paraíba no período de fevereiro de 2015 a janeiro de 2016.

5.2 LOCAIS DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Dermatologia Sanitária do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga, em João Pessoa, no qual são atendidos principalmente pacientes com hanseníase. A equipe do setor é composta por médicos dermatologistas, enfermeiros, assistentes sociais e técnicos de enfermagem, que atuam realizando diagnóstico, prescrição, acompanhamento de tratamento, dispensação de medicação (poliquimioterapia), busca e avaliação de contactantes, trabalhando em conjunto com os setores de fisioterapia e de neurocirurgia na prevenção, diagnóstico e tratamento do acometimento neural da doença.

Segundo dados disponibilizados pelo hospital, no ano de 2013 foram realizados 4.494 atendimentos no Ambulatório de Dermatologia Sanitária, tendo sido diagnosticados 61 casos novos de hanseníase paucibacilar em 2012 e 99 casos novos de hanseníase multibacilar em 2011. De acordo com o DATASUS, no ano de 2015 foram diagnosticados 526 casos novos de hanseníase na Paraíba, estado da região Nordeste com população estimada de 3.972.202 e com alta endemicidade da doença.

O Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga atende pacientes de todo o estado da Paraíba, incluindo os antigos moradores da Colônia Getúlio Vargas, antigo leprosário do estado, fundado no município de Bayeux em 1941 (SILVA, 2016).

Os ensaios imunoenzimáticos para a pesquisa foram realizados no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), pertencente à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, Pernambuco, e os testes moleculares foram realizados no Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba (LACEN-PB), em João Pessoa, Paraíba.

5.3 POPULAÇÃO ALVO

A população alvo foi composta por pacientes de ambos os sexos e de qualquer idade, provenientes de todo o estado, tendo sido encaminhados ao Ambulatório de Dermatologia Sanitária do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga a partir de serviços de saúde da rede pública municipal e estadual ou de serviços privados, para tratamento da hanseníase e de suas complicações.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes que receberam diagnóstico de hanseníase em qualquer época, incluindo os recém-diagnosticados, os que estão em tratamento e os que já concluíram a poliquimioterapia.

Segundo a OMS, o diagnóstico de caso de hanseníase é feito quando pelo menos um dos sinais seguintes está presente: perda de sensibilidade em mácula ou placa cutânea hipopigmentada ou eritematosa; espessamento de nervo periférico, com perda de sensibilidade ou fraqueza de musculatura correspondente ao nervo acometido; presença de bacilo álcool-ácido resistente em esfregaço dérmico (WHO, 2012).

5.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos PVHA, pacientes transplantados e pacientes em uso de medicações imunossupressoras para controle de outras doenças, segundo informações contidas no prontuário ou relato do paciente.

5.5 TIPO DE AMOSTRAGEM E CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Os pacientes foram recrutados de forma sequencial, a medida em que compareciam para atendimento no ambulatório do estudo. A amostra foi calculada utilizando-se o programa Epi Info 7TM, disponibilizado pelo CDC (Center for Disease Control and Prevention, EUA), tendo como base dados de estudos de prevalência e fatores de risco para HBV em pacientes hansenícos, os quais reportaram prevalências de marcadores virais de 27,7% na região

Centro-Oeste (RAMOS et al., 2011) e de 39,7% na região Sul (LEITÃO et al., 2014). Optou-se pelo maior tamanho de amostra calculado (203 pacientes) acrescido de 10%, para compensar as perdas esperadas, resultando em tamanho de amostra final de 221 pacientes.

5.6 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.6.1 Marcadores sorológicos e infecção oculta pelo HBV (variáveis dependentes)

Quadro 3 - Definição, forma de obtenção e categorização das variáveis relacionadas aos marcadores do HBV e do HCV e à infecção oculta pelo HBV.

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	FORMA DE OBTENÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Anti-HBc positivo *	Positividade do anticorpo contra o antígeno do core ou capsídeo do HBV (contato com o HBV)	ELISA	Sim
			Não
HBsAg positivo	Positividade do antígeno de superfície do HBV (infecção atual pelo HBV)	ELISA	Sim
			Não
Anti-HBc positivo isoladamente	Positividade “apenas” do anticorpo contra o antígeno do core ou capsídeo do HBV	ELISA	Sim
			Não
Anti-HBc e anti-HBs positivos	Positividade do anticorpo contra o antígeno do core ou capsídeo do HBV e também do anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV	ELISA	Sim
			Não
Anti-HBs positivo isoladamente	Positividade “apenas” do anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV	ELISA	Sim
			Não
Anti-HCV positivo *	Positividade do anticorpo contra o HCV (contato com o HCV)	ELISA	Sim
			Não
HCV RNA detectável	Detecção do HCV RNA (infecção atual pelo HCV)	PCR em tempo real	Sim
			Não
Infecção oculta pelo HBV*	Detecção de HBV DNA em paciente com negatividade do antígeno de superfície do HBV	PCR em tempo real	Sim
			Não

* Variáveis dependentes consideradas na parte analítica do estudo (análise da associação com fatores epidemiológicos).

5.6.2 Fatores epidemiológicos (variáveis independentes)

Quadro 4 - Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores clinicoepidemiológicos.

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	FORMA DE OBTENÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Idade (anos)	Tempo entre data de nascimento e dia da entrevista, em anos completos	Prontuário	7-25
			26-45
			46-65
			66-86
Sexo biológico	Sexo biológico do paciente	Prontuário	Masculino Feminino
Classificação operacional da hanseníase	Classificação do paciente de acordo com o número de lesões e com o resultado do exame baciloscópico	Prontuário	Multibacilar
			Paucibacilar
Forma clínica da hanseníase	Classificação da hanseníase de acordo com as manifestações clínicas (outras: indeterminada, neural pura)	Prontuário	Tuberculoide
			Borderline
			Lepromatosa
			Outras
Tempo desde o diagnóstico da hanseníase (meses)	Intervalo de tempo em meses completos desde a data do diagnóstico da hanseníase até a data da entrevista	Prontuário	6 ou menos
			7 a 12
			13 a 24
			25 ou mais
Tempo em que está/esteve em poliquimioterapia (meses)	Há quanto tempo está em poliquimioterapia ou durante quanto tempo esteve, em meses completos	Prontuário	Zero a seis
			Sete a 12
			13 a 24
História de episódio reacional hansênico *	Tipo de episódio reacional hansênico já apresentado pelo paciente	Prontuário	Só tipo 1
			Só tipo 2
			Tipo 1 e tipo 2
			Nunca teve
Episódio reacional tipo 1 *	Antecedente de episódio reacional tipo 1	Prontuário	Sim
			Não
Episódio reacional tipo 2 *	Antecedente de episódio reacional tipo 2	Prontuário	Sim
			Não
Episódio reacional hansênico atual *	Presença de episódio reacional hansênico no momento da entrevista	Prontuário	Só tipo 1
			Só tipo 2
			Tipo 1 e tipo 2
			Nenhum
Tratamento atual para episódio reacional *	Medicamentos utilizados para controle de episódio reacional no momento da entrevista	Prontuário	Só prednisona
			Só talidomida
			Prednisona e talidomida
			Nenhum
História de hospitalização	Antecedente de hospitalização	Prontuário e entrevista	Sim
			Não
História de cirurgia	Antecedente de cirurgia	Prontuário e entrevista	Sim
			Não
História de hemotransfusão	Antecedente de transfusão de sangue e/ou hemoderivados.	Prontuário e entrevista	Sim
			Não
História de institucionalização	Antecedente de permanência em instituições como leprosário, penitenciária ou sanatório	Prontuário e entrevista	Sim
			Não
Relato de vacinação para HBV	Ter sido vacinado previamente para HBV	Entrevista	Sim
			Não ou não sabe

* Para pacientes que concluíram a poliquimioterapia.

Quadro 5 - Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores comportamentais.

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	FORMA DE OBTENÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Fez acupuntura, tatuagem ou <i>piercing</i>	Antecedente de acupuntura ou ter ou ter tido tatuagem ou <i>piercing</i>	Entrevista	Sim
			Não
Compartilhou objeto cortante	Compartilhamento de seringas, agulhas, alicates ou lâminas de barbear	Entrevista	Sim
			Não
História de uso de drogas *	Uso prévio de drogas injetáveis, inaláveis ou sob a forma de cigarros de maconha	Entrevista	Sim
			Não
Iniciou vida sexual *	Ter iniciado vida sexual	Entrevista	Sim
			Não
Orientação sexual *	Identidade sexual do paciente	Entrevista	Homossexual ou bissexual
			Heterossexual
História de infecção sexualmente transmissível *	Antecedente de infecção sexualmente transmissível	Prontuário	Sim
			Não
Número de parceiros sexuais no último ano *	Número de parceiros sexuais que teve durante o último ano	Entrevista	Nenhum
			Um
			Dois ou mais

* Para pacientes com 13 anos ou mais.

Quadro 6 - Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores socioeconômicos.

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	FORMA DE OBTENÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Trabalhou na área de saúde	Exerceu ou exerce ocupação na área da saúde	Entrevista	Sim
			Não
Trabalho remunerado na última semana	Exerceu ocupação remunerada na última semana	Entrevista	Sim
			Não
Anos de estudo concluídos	Anos de estudo concluídos em instituições de ensino nos níveis básico, médio ou superior	Entrevista	0 a 9
			10 ou mais

5.7 OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO

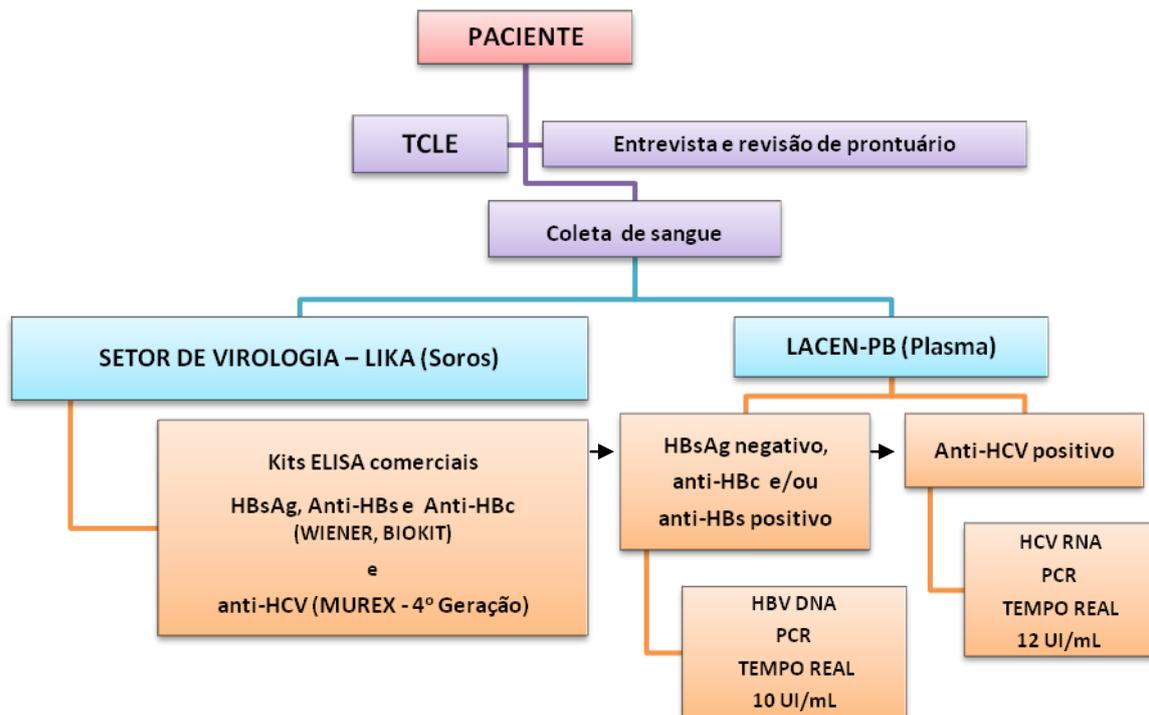
O pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo, mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou TCLE (APÊNDICE A, B e C). Foram realizadas entrevista e análise de prontuário para obtenção de dados utilizados no preenchimento de formulário elaborado para a pesquisa (APÊNDICE D), sendo garantido ao paciente o sigilo das informações.

As amostras de sangue periférico (8 mL) foram coletadas por punção venosa no Laboratório de Análises Clínicas do próprio hospital, utilizando-se instrumentos estéreis descartáveis, sendo acondicionadas em tubos com anticoagulante (EDTA) e sem

anticoagulante. As amostras foram centrifugadas (1000 rpm por 15 minutos) para obtenção do plasma e do soro, os quais foram armazenados em microtubos plásticos, e o sangue remanescente no tubo sem anticoagulante foi armazenado em tubo falcon de 15 ml. As amostras de soro foram transportadas, devidamente acondicionadas, para o Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, onde permaneceram armazenadas em freezer à temperatura de -20°C até a realização dos testes sorológicos. As amostras de plasma foram conduzidas, devidamente acondicionadas, ao Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba (LACEN-PB), em João Pessoa, onde permaneceram armazenadas em freezer à temperatura de -80°C até a realização dos testes moleculares para detecção do HBV DNA e do HCV RNA. A pesquisa do HBV DNA foi realizada apenas nas amostras dos pacientes com resultado negativo para HBsAg e positivo para anti-HBc e/ou anti-HBs. A pesquisa do HCV RNA foi realizada apenas nas amostras dos pacientes com resultado positivo para anti-HCV.

Na figura 1, encontram-se representadas as principais etapas da pesquisa.

Figura 1 - Esquema contendo as principais etapas da pesquisa



5.7.1 Ensaios imunoenzimáticos para detecção dos marcadores do HBV

5.7.1.1 HBsAg

Para detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg), foi utilizado kit para ensaio imunoenzimático (ELISA), sendo seguidas as instruções do fabricante (HBsAg ELISA, Wiener Lab Group, Argentina). O HBsAg ELISA consiste em método imunoenzimático, no qual existem cubetas encobertas pelo anticorpo de captura, que é o anti-HBsAg. Em tais cubetas são colocadas as amostras e, se nessas amostras houver HBsAg, este se ligará ao anticorpo de captura, formando um complexo preso à placa. Após lavagem para eliminação do material não unido à placa, é acrescentado anticorpo de cabra anti-HBs conjugado com peroxidase, que por sua vez se unirá ao complexo antígeno-anticorpo pré-formado. Após nova lavagem da placa, é acrescentada uma solução contendo tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio, a qual produzirá uma cor azul clara nos casos em que exista HBsAg na amostra. Quando esta reação é detida com ácido sulfúrico, desenvolve-se uma cor amarela.

5.7.1.2 Anti-HBs

Para a detecção qualitativa e quantitativa dos anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV (anti-HBs), foi utilizado kit comercial de ELISA, sendo seguidas as instruções do fabricante (Bioelisa anti-HBs, Biokit S. A., Espanha). As amostras são colocadas em pequenos poços, entrando em contato com uma placa recoberta por HBsAg altamente purificado. Nos casos em que existe anti-HBs na amostra, este se liga ao HBsAg da placa. Após lavagem para retirada do material não unido à placa, acrescenta-se HBsAg conjugado com peroxidase, que reage com o complexo antígeno-anticorpo previamente formado. Após nova lavagem, é adicionado substrato enzimático e cromógeno, levando ao aparecimento de uma cor azul nos casos em que a amostra é positiva para o anti-HBs. Após bloqueio da reação com ácido sulfúrico, surge a cor amarela. A intensidade da cor é proporcional à concentração do anticorpo na amostra, e esta pode ser calculada por interpolação em uma curva de calibração.

5.7.1.3 Anti-HBc

Para detecção qualitativa dos anticorpos contra o antígeno do core do HBV (anti-HBc), foi utilizado kit comercial de ELISA, seguindo as instruções do fabricante (Bioelisa anti-HBc, Biokit S. A., Espanha). A amostra é colocada em contato com placa recoberta com HBcAg recombinante, juntamente com anti-HBc IgG de coelho conjugada com peroxidase. Caso não exista anti-HBc na amostra, os anticorpos do coelho conjugados com peroxidase se ligam à placa. Após lavagem para retirada do material não unido, é adicionada solução de substrato enzimático contendo cromógeno. Uma cor azul se desenvolve nos casos em que a amostra não contém anti-HBc, sendo que a cor mudará para amarela após bloqueio da reação com ácido sulfúrico. Quando existe anti-HBc na amostra, ocorre uma competição entre os anticorpos humanos e os anticorpos do coelho, impedindo ou diminuindo o desenvolvimento da cor azul proporcionalmente à sua concentração na amostra.

5.7.2 Teste molecular para HBV

Para extração, amplificação e quantificação do HBV DNA, foi utilizado kit comercial Abbott RealTime HBV (Abbott, EUA) para sistema automatizado de PCR em tempo real (Abbott *m2000sp* e Abbott *m2000rt*), sendo seguidas as instruções do fabricante. A técnica apresenta limite inferior de quantificação de 10 UI/mL de HBV DNA (1UI = 3,41 cópias). Abaixo desse limite, a técnica empregada, embora possa detectar a presença do HBV DNA, não é capaz de quantificar seus níveis.

A primeira etapa consiste na preparação da amostra, onde o DNA é extraído e concentrado, para tornar o alvo acessível à amplificação e para remover potenciais inibidores da amplificação. Nessa etapa, ocorre a lise do vírion, captura dos ácidos nucleicos e lavagem para remoção dos demais componentes da amostra. Proteinase K é incluída para digerir as proteínas ligadas aos ácidos nucleicos. Após estes procedimentos, os ácidos nucleicos estão prontos para a amplificação. A combinação dos reagentes para a amplificação constitui o master mix, o qual é adicionado aos ácidos nucleicos.

Na etapa de amplificação, o *primer* do HBV e do controle interno anelam os respectivos alvos, os quais são estendidos pela DNA polimerase para a amplificação, com a formação um novo DNA a partir do DNA “molde”, na presença de desoxinucleotídeos trifosfatos e de magnésio. Com a desnaturação, que ocorre com o aumento da temperatura, as novas cadeias de DNA, isto é, os produtos da amplificação, se desprendem do DNA alvo.

Esse processo de amplificação é realizado em várias etapas de termociclagem, onde o aquecimento promove a liberação dos produtos de amplificação e o resfriamento permite o anelamento e extensão do DNA alvo.

A sequência alvo está localizada no gene de superfície do HBV, uma região específica do HBV altamente conservada, essencial para a secreção de partículas virais, tolerando apenas mínimas alterações estruturais. Assim, o teste não é influenciado pela presença de vírus mutantes. A presença de produtos de amplificação do HBV é detectada mensurando a fluorescência de sondas de HBV, que são cadeias simples de DNA com uma metade fluorescente. Na presença de HBV, essas sondas ligam-se aos seus alvos e, durante o processo de anelamento e extensão do DNA, a DNA polimerase cliva a sonda de HBV, liberando o fluoróforo, permitindo assim a emissão fluorescente e a sua mensuração.

5.7.3 Ensaio imunoenzimático para detecção do marcador do HCV

Para detecção do anti-HCV, utilizou-se kit comercial de ELISA, seguindo as instruções do fabricante (Murex anti-HCV, versão 4.0, DiaSorin, Itália). A amostra é colocada em pequenos poços contendo antígenos altamente purificados que contêm sequências do core e das regiões NS3, NS4 e NS5 do HCV. Caso exista anti-HCV na amostra, este se une aos antígenos. Após lavagem para remoção do material não unido, os anticorpos anti-HCV capturados são incubados com anticorpos monoclonais anti-IgG humana conjugados com peroxidase, aos quais se ligam. Após nova lavagem, é adicionada solução contendo tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio, ocasionando o surgimento de uma cor violeta nos casos em que a amostra é positiva para anti-HCV.

5.7.4 Teste molecular para HCV

Para extração, amplificação e quantificação do HCV RNA, foi utilizado kit comercial Abbott RealTime HCV (Abbott, EUA) para *reverse transcription* PCR em tempo real por sistema automatizado (Abbott *m2000sp* e Abbott *m2000rt*), sendo seguidas as instruções do fabricante. A técnica pode ser empregada em plasma ou soro e se baseia na detecção de uma região específica e altamente conservada do genoma do HCV (região 5' *utr*), permitindo a detecção dos genótipos de 1 a 6. Apresenta limite inferior de quantificação de 12 UI/mL. Abaixo desse limite, a técnica empregada, embora possa detectar a presença do HCV RNA, não é capaz de quantificar seus níveis.

Durante a etapa de preparação da amostra, as moléculas do RNA alvo são extraídas e concentradas, de maneira a se tornarem acessíveis à amplificação e de maneira a eliminar possíveis inibidores da amplificação. Em seguida, na fase de amplificação, os *primers* reversos do HCV se anelam ao RNA alvo e são estendidos para originar o cDNA por meio da atividade de transcrição reversa da DNA polimerase. Um segundo *primer* anela-se à cadeia de cDNA e é estendido pela ação da DNA polimerase, dando origem a uma dupla fita de DNA. Esse processo ocorre em etapas de termociclagem, sendo que, no aumento de temperatura, os produtos da amplificação se dissociam, e quando a temperatura diminui, ocorre anelamento e extensão dos *primers*.

Para a detecção dos produtos da amplificação, são utilizadas sondas de HCV, que consistem em oligonucleotídeos de DNA de cadeia simples com uma metade fluorescente. Essas sondas anelam-se às cadeias de DNA do HCV originadas da amplificação, e durante o processo de hibridização para formação da cadeia complementar, ocorre a separação do fluoróforo, permitindo a liberação da fluorescência e sua detecção e mensuração.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados coletados foram organizados com auxílio do programa Epi Info 7 (CDC, EUA) e posteriormente exportados para o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) em sua versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) para realização de análise estatística alinhada com os objetivos do estudo. Primeiramente, na análise univariada, com o objetivo de identificar presença de associação entre as variáveis dependentes de interesse e as variáveis independentes, foi utilizado teste Qui-Quadrado (ou teste exato de Fisher, quando necessário), considerando que todas as variáveis do estudo foram previamente categorizadas. Variáveis que, na análise univariada, apresentaram associação com o desfecho (valor de $p < 0,20$) foram selecionadas para compor o modelo inicial da análise multivariada, em que modelos logísticos foram ajustados. A partir daí, foi realizada a seleção de um modelo final por meio do método *backward*, que consiste em começar com o modelo completo, composto por todas as variáveis significativas (valor de $p < 0,20$) provenientes da análise univariada e ir excluindo variável a variável até se chegar a um modelo final. Permaneceram no modelo final aquelas variáveis que apresentaram associação (valor de $p < 0,10$) com as variáveis dependentes de interesse do estudo. Além disso, a *odds ratio* (OR), a qual expressa a razão de chances, foi utilizada como medida de risco e obtida juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

6 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

- ✓ Como trata-se de estudo transversal, não é possível determinar relação de causa e efeito para a coinfeção hanseníase e HBV ou HCV, mas apenas estimar a prevalência dos marcadores virais e identificar fatores associados à presença desses marcadores nessa população.

- ✓ Dentre os fatores epidemiológicos comportamentais analisados, está o uso de drogas inaláveis e injetáveis. Contudo, como esta constitui atividade ilegal, é possível que o paciente tenha tido receio em referir a prática, resultando em subestimação do dado. Além disso, também é possível que tenha ocorrido constrangimento do paciente em informar sobre questões como início da vida sexual, orientação sexual, número de parceiros sexuais ou história prévia de IST, resultando em subestimação também destas variáveis. Para minimizar essa limitação, a entrevista foi realizada em ambiente privativo, sendo assegurado ao paciente o sigilo das informações coletadas.

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, sob o número CAAE 31249014.0.0000.5208 (ANEXO A).

8 RESULTADOS

Os resultados deste estudo serão apresentados na forma de dois artigos científicos, submetidos aos seguintes periódicos:

✓ ARTIGO 1 - PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA OS VÍRUS DA HEPATITE B E C EM PACIENTES COM HANSENÍASE

- Título do periódico: Acta Tropica
- Classificação qualis: B1
- Área de avaliação: Medicina II

✓ ARTIGO 2 - INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES COM HANSENÍASE DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL

- Título do periódico: Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology
- Classificação qualis: A2
- Área de avaliação: Medicina II

8.1 PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA OS VÍRUS DA HEPATITE B E C EM PACIENTES COM HANSENÍASE

Introdução

Estudos têm reportado maior soroprevalência do vírus da hepatite B (HBV) ou da hepatite C (HCV) em pacientes hansênicos em comparação com a população geral (ROSA et al., 1992; BANERJEE et al., 1994; DE MORAES BRAGA et al., 2006; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014). As causas dessa maior soroprevalência ainda não estão esclarecidas. Autores sugeriram a hipótese de que a deficiência imune celular própria dos pacientes com hanseníase, principalmente com formas clínicas lepromatosas, os tornaria mais vulneráveis à aquisição desses vírus (DE MORAES BRAGA et al., 2006; LEITÃO et al., 2014). No entanto, Ramos et al. (2011) apresentaram evidências contrárias a essa teoria, ao evidenciarem que, apesar de existir uma maior prevalência do marcador de contato com o HBV (anti-HBc), a prevalência do marcador de infecção (HBsAg) é semelhante à da população geral, indicando que esses pacientes não apresentam deficiência imune que dificulte o clearance viral. Com relação ao HCV, esses autores identificaram prevalência semelhante à da população geral, em oposição aos achados de De Moraes Braga et al. (2006), que identificaram maior prevalência em hansênicos. Assim, é possível que a maior soroprevalência de HBV e de HCV reportada em alguns estudos em hansênicos (ROSA et al., 1992; BANERJEE et al., 1994; DE MORAES BRAGA et al., 2006; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014) possa estar relacionada a uma maior exposição da população hansênica a fatores de risco ligados à transmissão dos vírus, e não a características imunológicas dos pacientes.

Quanto a esses fatores de risco, existem evidências de que a institucionalização em leprosários estaria associada à positividade dos marcadores do HBV e do HCV nos pacientes hansênicos (ROSA et al., 1992; DE MORAES BRAGA et al., 2006; MACHADO, JOHNSON, GLESBY, 2012; LEITÃO et al., 2014). Com relação às características clínicas da hanseníase, foi reportada associação da positividade de marcadores do HBV e do HCV com a hanseníase lepromatosa, que representa a forma clínica de menor resistência imune do hospedeiro ao bacilo (DE MORAES BRAGA et al., 2006; MACHADO, JOHNSON, GLESBY, 2012; LEITÃO et al., 2014). Fatores socioeconômicos ou comportamentais ligados à segregação social e ao impacto negativo da hanseníase e de suas sequelas na vida do paciente, apesar de pouco investigados, também podem estar associados ao aumento do risco

de aquisição desses vírus pela população hansênica, de forma semelhante ao que ocorre na população geral (PEREIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2013; WHO, 2015).

Além dos relatos de uma maior soroprevalência do HBV e do HCV em hansênicos, existem evidências de que a positividade de marcadores desses vírus esteja associada à ocorrência de episódios reacionais, importante causa de sequelas neurológicas e de sofrimento para o paciente. Foi reportada associação da positividade de anti-HBc, HBsAg e/ou anti-HCV com a ocorrência de episódio reacional tipo 1 e de anti-HBc com a ocorrência de neurite e déficit de função neural. Esses achados sugerem que alterações imunes induzidas pela presença do HBV ou do HCV poderiam influenciar negativamente o curso da hanseníase (REGO et al., 2007; MACHADO, JOHNSON, GLESBY, 2012; MACHADO et al., 2015).

O objetivo deste estudo transversal foi verificar a soroprevalência do HBV e do HCV em pacientes hansênicos e investigar fatores de risco associados à positividade dos marcadores. Também objetivou investigar a associação desses marcadores com a ocorrência dos episódios reacionais hansênicos.

Materiais e métodos

Entre fevereiro de 2015 e janeiro de 2016, pacientes com hanseníase atendidos no Ambulatório de Dermatologia de Centro de Referência para o tratamento da hanseníase na Paraíba, região Nordeste do Brasil, foram convidados a participar do estudo, mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes incluídos foram submetidos à entrevista para pesquisa de fatores de risco para HBV e HCV, incluindo fatores socioeconômicos e comportamentais. Além disso, dados clínicos foram obtidos do prontuário, dentre eles a classificação operacional da hanseníase em multibacilar ou paucibacilar, a classificação da hanseníase em forma lepromatosa, borderline, tuberculoide, neural pura ou indeterminada, de acordo com o quadro clínico do paciente e a história de episódio reacional hansênico (tipo 1 ou tipo 2). Esse último dado foi analisado apenas em pacientes que concluíram a poliquimioterapia. Foram coletadas amostras de 8 ml de sangue dos pacientes, posteriormente centrifugadas para obtenção do soro. As amostras de soro foram conduzidas ao Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) para pesquisa dos marcadores do HBV por ensaio imunoenzimático (ELISA), sendo estes o HBsAg (marcador de infecção atual), o anti-HBc (marcador de exposição ao vírus) e o anti-HBs (marcador de evolução da infecção para cura ou de vacinação), utilizando-se kits comerciais (HBsAg, Wiener; anti-HBc e anti-HBs,

Biokit), e do marcador de exposição ao HCV, isto é, o anti-HCV (DiaSorin). Amostras de plasma dos pacientes com anti-HCV positivo foram posteriormente conduzidas ao Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba (LACEN-PB) para pesquisa do HCV RNA por sistema automatizado de PCR em tempo real, utilizando-se o kit comercial Abbott RealTime HCV (Abbott, EUA), a fim de verificar a existência de infecção atual pelo HCV. Para a análise dos dados, foi empregado o programa SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), sendo inicialmente realizada análise univariada, sendo utilizado o Teste Qui-Quadrado ou, quando necessário, o Teste Exato de Fisher. Os fatores que, na univariada, estiveram associados aos marcadores ($p < 0,2$) foram incluídos no modelo inicial de análise multivariada, a partir do qual, por método *backward*, foi obtido o modelo final contendo as variáveis que permaneceram com associação ($p < 0,1$). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE sob o número CAAE 31249014.0.0000.5208.

Resultados

Foram incluídos 403 pacientes hanseníacos entre 7 e 86 anos, com média de idade de 45,2 anos. Com relação aos marcadores sorológicos do HBV, não se identificou HBsAg em nenhum paciente. O anti-HBc foi identificado em 57 pacientes (14,1%; IC 95% = 10,97 - 18,02), sendo que 24 tinham anti-HBc positivo isoladamente e 33 tinham anti-HBc e anti-HBs positivos. Anti-HBs positivo isoladamente foi identificado em 57 pacientes (14,1%).

Na tabela 1 encontram-se as frequências dos fatores de risco analisados, de acordo com a positividade do marcador anti-HBc (análise univariada).

Tabela 1 - Frequência dos fatores epidemiológicos analisados, de acordo com a positividade do anti-HBc, em pacientes com hanseníase de Centro de Referência na Paraíba, Brasil, no período de 2015-2016.

	Anti-HBc		Total N (%)	Valor de P	
	Não N (%)	Sim N (%)			
Fatores clinicoepidemiológicos					
Idade (anos)					
	7 a 25	42 (12,1)	9 (15,8)	51 (12,7)	0,035
	26 a 45	134 (38,7)	13 (22,8)	147 (36,5)	
	46 a 65	138 (39,9)	24 (42,1)	162 (40,2)	
	66 a 86	32 (9,2)	11 (19,3)	43 (10,7)	

Sexo biológico					
	Masculino	211 (61,0)	38 (66,7)	249 (61,8)	
	Feminino	135 (39,0)	19 (33,3)	154 (38,2)	0,413
Classificação operacional					
	Multibacilar	274 (79,2)	52 (91,2)	326 (80,9)	
	Paucibacilar	72 (20,8)	5 (8,8)	77 (19,1)	0,032
Forma clínica ^a					
	Tuberculoide	61 (19,7)	4 (8,2)	65 (18,2)	
	Borderline	152 (49,2)	25 (51,0)	177 (49,4)	
	Lepromatosa	83 (26,9)	18 (36,7)	101 (28,2)	
	Outras ^b	13 (4,2)	2 (4,1)	15 (4,2)	0,202
Tempo desde o diagnóstico da hanseníase (meses) ^a					
	6 ou menos	103 (31,1)	9 (16,7)	112 (29,1)	
	7 a 12	45 (13,6)	6 (11,1)	51 (13,2)	
	13 a 24	61 (18,4)	14 (25,9)	75 (19,5)	
	25 ou mais	122 (36,9)	25 (46,3)	147 (38,2)	0,113
Tempo em que está/esteve em poliquimioterapia (meses) ^a					
	0 a 6	136 (40,1)	14 (25,0)	150 (38,0)	
	7 a 12	188 (55,5)	39 (69,6)	227 (57,5)	
	13 a 24	15 (4,4)	3 (5,4)	18 (4,6)	0,097
História de episódio reacional ^c					
	Só tipo 1	83 (41,1)	19 (45,2)	102 (41,8)	
	Só tipo 2	39 (19,3)	12 (28,6)	51 (20,9)	
	Tipo 1 e tipo 2	42 (20,8)	5 (11,9)	47 (19,3)	
	Nunca teve	38 (18,8)	6 (14,3)	44 (18,0)	0,335
Episódio reacional hansênico atual ^{c,d}					
	Só tipo 1	32 (15,8)	2 (4,8)	34 (13,9)	
	Só tipo 2	13 (6,4)	5 (11,9)	18 (7,4)	
	Tipo 1 e tipo 2	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	
	Nenhum	156 (77,2)	35 (83,3)	191 (78,3)	0,138
História de cirurgia					
	Não	157 (45,4)	26 (45,6)	183 (45,4)	
	Sim	189 (54,6)	31 (54,4)	220 (54,6)	0,973
História de hospitalização					
	Não	178 (51,4)	30 (52,6)	208 (51,6)	
	Sim	168 (48,6)	27 (47,4)	195 (48,4)	0,868
História de hemotransusão					
	Não	308 (89,0)	54 (94,7)	362 (89,8)	
	Sim	38 (11,0)	3 (5,3)	41 (10,2)	0,186
História de institucionalização ^e					
	Não	338 (97,7)	56 (98,2)	394 (97,8)	
	Sim	8 (2,3)	1 (1,8)	9 (2,2)	1,000
Relato de vacinação para HBV ^f					
	Não ou não sabe	336 (97,1)	56 (98,2)	392 (97,3)	
	Sim	10 (2,9)	1 (1,8)	11 (2,7)	1,000
Fatores comportamentais					
Fez acupuntura, tatuagem ou <i>piercing</i>					
	Não	303 (87,6)	51 (89,5)	354 (87,8)	
	Sim	43 (12,4)	6 (10,5)	49 (12,2)	0,684
Compartilhou objeto cortante					
	Não	342 (98,8)	56 (98,2)	398 (98,8)	
	Sim	4 (1,2)	1 (1,8)	5 (1,2)	0,535
História de uso de drogas ^{g,h}					
	Não	321 (94,1)	56 (98,2)	382 (94,8)	
	Sim	20 (5,9)	1 (1,8)	21 (5,2)	0,335
Iniciou vida sexual ^h					
	Não	13 (3,8)	4 (7,0)	17 (4,2)	

Orientação sexual ^h	Sim	328 (96,2)	53 (93,0)	381 (95,7)	0,283
	Homossexual ou bissexual	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,7)	
História de infecção sexualmente transmissível ^h	Heterossexual	338 (99,1)	57 (100,0)	395 (99,3)	1,000
	Não	312 (91,5)	54 (94,7)	366 (92,0)	
Número de parceiros sexuais no último ano ^h	Sim	29 (8,5)	3 (5,3)	32 (8,0)	0,598
	Nenhum	93 (27,3)	18 (31,6)	111 (27,9)	
	Um	239 (70,1)	36 (63,2)	275 (69,1)	
	Dois ou mais	9 (2,6)	3 (5,3)	12 (3,0)	0,411
Fatores socioeconômicos					
Trabalhou na área de saúde					
	Não	341 (98,6)	54 (94,7)	395 (98,0)	
	Sim	5 (1,4)	3 (5,3)	8 (2,0)	0,089
Trabalho remunerado na última semana					
	Não	253 (73,1)	42 (73,7)	295 (73,2)	
	Sim	93 (26,9)	15 (26,3)	108 (26,8)	0,929
Anos de estudo concluídos					
	Zero a nove	260 (75,1)	50 (87,7)	310 (76,9)	
	Dez ou mais	86 (24,9)	7 (12,3)	93 (23,1)	0,037

^aForam excluídos pacientes nos quais essa informação não constava no prontuário.

^bForma neural pura e forma indeterminada.

^cEm pacientes que já concluíram a poli quimioterapia

^dNo momento da coleta da amostra de sangue

^eEm leprosários, sanatórios ou penitenciárias.

^fCom base no relato dos pacientes, visto que a história vacinal não constava nos prontuários.

^gInaláveis, injetáveis ou sob a forma de cigarro (maconha).

^hPara pacientes com 13 anos ou mais.

Na tabela 2, são apresentadas as frequências dos fatores epidemiológicos que permaneceram associados ao anti-HBc no modelo final de análise multivariada, com *Odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Tabela 2 - Análise multivariada da associação de fatores epidemiológicos com a positividade do anti-HBc em pacientes hansênicos de Centro de Referência na Paraíba, Brasil, no período de 2015-2016.

	Anti-HBc		OR	IC 95%	Valor de p
	Total	Sim N (%)			
Classificação operacional					
	Multibacilar	326	52 (16,0)	1,00	-
	Paucibacilar	77	5 (6,5)	0,38	0,14 - 1,03
Trabalhou na área de saúde					
	Não	395	54 (13,7)	1,00	-
	Sim	8	3 (37,5)	8,28	1,62 - 42,18
Anos de estudo concluídos					
	Zero a nove	310	50 (16,1)	1,00	-
	Dez ou mais	93	7 (7,5)	0,37	0,15 - 0,93

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança.

O marcador anti-HCV foi identificado em dois pacientes (0,5%; IC 95% = 0,09 - 1,98) e não houve detecção de HCV RNA. Não foi observada associação entre os fatores epidemiológicos analisados e a positividade do anti-HCV.

Discussão

O Brasil é o país com a segunda maior prevalência de hanseníase no mundo, sendo que a região Nordeste é considerada área de endemicidade “muito alta” (BRASIL, 2013; WHO, 2016). Com relação ao HBV, o país é considerado de endemicidade “baixa”, com prevalência estimada de 0,65% (IC 95% = 0,65 - 0,66) de HBsAg (SCHWEITZER et al., 2016). Na região Nordeste, foi reportada prevalência de anti-HBc de 9,8% (IC 95% = 8,1 - 11,4) e de HBsAg de 0,19% (IC 95%: 0,02 - 0,36) na população geral não vacinada (PEREIRA et al., 2009).

A prevalência do anti-HBc em hanseníacos (14,1%) foi similar à relatada na população geral (9,8%), considerando-se os intervalos de confiança. Contudo, não houve detecção do HBsAg em nenhum paciente, indicando que aqueles que entraram em contato com o HBV foram imunologicamente capazes de realizar o clareamento viral, não havendo evolução para a fase de infecção crônica. Esse resultado corrobora os achados de Ramos et al. (2011), sugerindo que a maior prevalência de marcadores do HBV em hanseníacos possa estar relacionada a uma maior exposição do paciente a fatores de risco para aquisição do vírus, e não por razões imunológicas. Achados semelhantes haviam sido previamente descritos por Rosa et al. (1992). Esses resultados são contrários à teoria de que os pacientes hanseníacos apresentariam déficit imune que dificultaria o clareamento viral e os tornaria mais propensos à cronicidade da infecção (BLUMBERG et al., 1967; BANERJEE et al., 1994; LEITÃO et al., 2014).

A positividade isolada do anti-HBs, que é padrão sorológico sugestivo de vacinação prévia para o HBV, foi observada em 14,1% dos pacientes. Apesar da história vacinal não constar no prontuário dos pacientes analisados, esse pequeno percentual de anti-HBs isolado é compatível com a média de idade da população estudada (45,2 anos), visto que, no Brasil, a vacinação para o HBV em menores de um ano foi adotada há menos de 20 anos (BRASIL, 2010).

Com relação aos fatores epidemiológicos investigados, na análise univariada foi observada associação entre a idade do paciente e a positividade do anti-HBc, de maneira que, quanto maior a idade, maior a frequência de exposição ao vírus. Esse fato pode estar

relacionado à oportunidade cumulativa de infecção, corroborando achados na população geral (PEREIRA et al., 2009) e na população hansênica (ROSA et al., 1992; RAMOS et al., 2011). Contudo, essa associação não foi significativa na análise multivariada.

Embora não tenha sido identificada associação entre a forma clínica da hanseníase e a presença do anti-HBc, foi observada maior frequência desse marcador em pacientes com a forma borderline (49,4%). Por outro lado, Leitão et al. (2014) reportaram associação do anti-HBc com a forma clínica lepromatosa. Contudo, esses autores sugeriram que os pacientes com hanseníase, principalmente com a forma lepromatosa, seriam imunologicamente incapazes de alcançar um satisfatório clareamento viral, o que não foi observado na presente pesquisa, como já discutido anteriormente.

Na análise univariada, houve associação entre a classificação operacional multibacilar da hanseníase e o marcador anti-HBc ($p = 0,032$), embora na análise multivariada tenha ocorrido perda de significância estatística ($p = 0,057$). Ressalta-se, porém, que Ramos et al. (2011) não identificaram associação entre classificação operacional e anti-HBc ao estudarem um número menor de pacientes hansênicos (191).

É possível que o encontro de uma maior prevalência de anti-HBc em pacientes com formas mais disseminadas da doença, isto é, formas multibacilares, possa estar relacionado a uma maior frequência de admissões hospitalares em virtude da doença ou de intercorrências durante o tratamento, com conseqüente aumento do risco de aquisição de infecções, em comparação com os pacientes paucibacilares, os quais apresentam formas clínicas mais localizadas e menor risco de internação. Também pode estar relacionado à presença de fatores comportamentais de risco para aquisição do HBV, como uso de drogas ou comportamento sexual de risco, que por sua vez podem estar ligados à segregação social ou ao impacto socioeconômico negativo trazido pela hanseníase ou suas sequelas (LESSHAFFT et al., 2010; RAMOS et al., 2011).

No entanto, não se identificou nesta pesquisa associação da positividade do marcador anti-HBc com fatores comportamentais de risco, embora Ramos et al. (2011) tenham reportado associação entre a positividade do anti-HBc e um maior número de parceiros sexuais. Ressalta-se, contudo, que grande parte da população estudada na presente pesquisa é composta por indivíduos de meia idade moradores de zona rural, podendo ter ocorrido receio por parte dos pacientes em relatar uso de drogas, visto tratar-se de atividade ilegal, ou em fornecer informações sobre o comportamento sexual.

Por outro lado, na análise multivariada, foi observada associação da positividade do anti-HBc com ter trabalhado na área da saúde ($p = 0,011$) e ter um menor nível educacional (p

= 0,035), este último representado pelo número de anos escolares concluídos pelo paciente (até nove anos). Pereira et al. (2009), estudando a população geral, reportaram associação entre trabalho relacionado à área de saúde e positividade de anti-HBc, o que pode refletir a importância da exposição ocupacional na aquisição do HBV. Esses autores também reportaram associação entre baixo nível educacional e positividade do anti-HBc na população geral da mesma região do país, achado que pode estar relacionado a dificuldades de acesso aos serviços de saúde e a informações sobre prevenção de infecções. A baixa escolaridade também tem estado associada à ocorrência da hanseníase em estudos que investigam os fatores de risco para a doença (CURY et al., 2012; MURTO et al.; 2013).

Quanto ao HCV, foi reportada prevalência do marcador anti-HCV de 0,97% (IC 95% = 0,48 - 1,47) na população geral da região Nordeste do Brasil (PEREIRA et al., 2013). Nesta pesquisa, a frequência de anti-HCV (0,5%) em hanseníacos foi similar à da população geral, considerando-se os intervalos de confiança, em concordância com os resultados de Ramos et al. (2011), porém contrariamente aos achados de De Moraes Braga et al. (2006), que reportaram prevalência de 3,52% em hanseníacos, institucionalizados ou não. É possível que os resultados desses últimos autores estejam relacionados ao fato da institucionalização ser considerada fator de risco importante para aquisição de infecções (DE MORAES BRAGA et al., 2006; LEITÃO et al., 2014; ROSA et al. 1992), ressaltando-se que, na presente pesquisa, foram incluídos somente pacientes acompanhados ambulatorialmente, sendo que apenas nove possuíam história prévia de institucionalização. Não houve detecção de HCV RNA em nenhum dos pacientes com positividade do anti-HCV, indicando ausência de infecção atual pelo HCV.

A história prévia ou atual de episódio reacional hanseníaco foi pesquisada nos 244 pacientes que já haviam concluído a poliquimioterapia, sendo identificada em 200 pacientes. Não foi observada associação da ocorrência desses episódios com a positividade dos marcadores anti-HBc e anti-HCV, corroborando os achados de Machado et al. (2015), embora esses autores tenham encontrado associação dos marcadores com neurite e déficit de função neural. Por outro lado, Rego et. al (2007) identificaram associação da positividade do HBsAg, anti-HBc e/ou anti-HCV com a história prévia de episódio reacional tipo 1 ($p < 0,026$). Ressalta-se que outros fatores podem estar envolvidos na associação encontrada por Rego et al. (2007), atuando como desencadeantes do episódio reacional hanseníaco (MACHADO et al., 2015). Estudos longitudinais seriam necessários para melhor investigar essa associação e determinar se o contato com os vírus realmente precedeu a ocorrência dos episódios reacionais hanseníacos.

Conclusões

A prevalência do marcador anti-HBc em hanseníacos foi semelhante à relatada na população geral da mesma região. A não detecção de HBsAg sugere não haver, nesses pacientes, déficit imune que os torne propensos à infecção crônica. Foi encontrada associação do marcador anti-HBc com trabalho na área da saúde e com um nível educacional mais baixo, de forma semelhante ao que ocorre na população geral. A prevalência de anti-HCV também foi semelhante à relatada na população geral da mesma região. Não houve associação entre a positividade dos marcadores anti-HBc ou anti-HCV e a ocorrência dos episódios reacionais hanseníacos.

Referências

BANERJEE, K.; GHOSH, S.; MOUDGIL, K. D.; KHANDEKAR, P. Status of HBV DNA and HBsAg in leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 62, n. 3, p. 444-446, 1994.

BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.; LECHAT, M.; GUINTO, R. S. Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. **Lancet**, v. 2, n. 7508, p. 173-176, 1967.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/prot_clinico_diretrizes_terapeuticas_hep_B.pdf>. Acesso em 22 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil - análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. **Boletim Epidemiológico**, v. 44, n. 11, 2013.

CURY, M. R.; PASCHOAL, V. D.; NARDI, S. M.; CHIEROTTI, A. P.; RODRIGUES JÚNIOR, A. L.; CHIARAVALLI NETO, F. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 110-118, 2012.

DE MORAES BRAGA, A. C.; REASON, I. J.; MALUF, E. C.; VIEIRA, E. R. Leprosy and confinement due to leprosy show high association with hepatitis C in Southern Brazil. **Acta Tropica**, v. 97, p. 88-93, 2006.

LEITÃO, C.; UEDA, D.; DE MORAES BRAGA, A. C.; BOLDT, A. B.; MESSIAS-REASON, I. J. Leprosy and hepatitis B coinfection in southern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 8-12, 2014.

LESSHAFFT, H.; HEUKELBACH, J.; BARBOSA, J. C.; RIECKMANN, N.; LIESENFELD, O.; FELDMEIERS, H. Perceived social restriction in leprosy-affected inhabitants of a former leprosy colony in northeast Brazil. **Leprosy Review**, v. 81, p. 69-78, 2010.

MACHADO, P. R.; JOHNSON, W. D.; GLESBY, M. J. The role of human T cell lymphotropic virus type 1, hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfections in leprosy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 43-48, 2012.

MACHADO, P. R. L.; MACHADO, L. M.; SHIBUYA, M.; REGO, J.; JOHNSON, W. D.; GLESBY, M. J. Viral Coinfection and Leprosy Outcomes: A Cohort Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, e0003865, 2015.

MURTO, C.; CHAMMARTIN, F.; SCHWARZ, K.; DA COSTA, L. M.; KAPLAN, C.; HEUKELBACH, J. Patterns of migration and risks associated with leprosy among migrants in Maranhão, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, e2422, 2013.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MERCHÁN-HAMANN, E.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, M. C.; DE LIMA, M. L.; CARDOSO, M. R.; TURCHI, M. D.; COSTA, M. A.; DE ALENCAR, L. C.; MOREIRA, R. C.; FIGUEIREDO, G. M.; XIMENES, R. A. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 240-247, 2009.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MOREIRA, R. C.; MERCHAN-HAMMAN, E.; STEIN, A. T.; CARDOSO, M. R.; FIGUEIREDO, G. M.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, C.; TURCHI, M. D.; CORAL, G.; CRESPO, D.; LIMA, M. L.; ALENCAR, L. C.; COSTA, M.; DOS SANTOS, A. A.; XIMENES, R. A. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, 2013. Disponível em: <<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com.ez16.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/1471-2334-13-60>>. Acesso em: 3 set. 2016.

RAMOS, J. M.; COSTA E SILVA, Á. M.; MARTINS, R. M.; SOUTO, F. J. Prevalence of hepatitis B and C virus infection among leprosy patients in a leprosy-endemic region of central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 5, p. 632-634, 2011.

REGO, V. P. A.; MACHADO, P. R. L.; MARTINS, I.; TRINDADE, R.; PARANÁ, R. Características da reação tipo 1 e associação com vírus B e C da hepatite na hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 546-549, 2007.

ROSA, H.; COSTA, A. P.; FERRAZ, M. L.; PEDROZA, S. C.; ANDRADE, A. L.; MARTELLI, C. M.; ZICKER, F. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 5, p. 421-426, 1992.

SCHWEITZER, A.; HORN, J.; MIKOLAJCZYK, R. T.; KRAUSE, G.; OTT, J. J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1546-1555, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 91, n. 35, p. 405-420, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. Geneva: World Health Organization, 2015.

Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1>

Acesso em: 08 fev. 2017.

8.2 INFECÇÃO OCULTA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM PACIENTES COM HANSENÍASE DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL

Introdução

A infecção oculta pelo vírus da hepatite B (HBV), definida pela detecção do HBV DNA em indivíduo HBsAg negativo, parece ser mais comum em pacientes imunodeprimidos e em populações com maior risco de infecção pelo HBV (RAIMONDO et al., 2008). Pacientes com hanseníase podem apresentar comprometimento imunológico, relacionado a algumas formas clínicas da doença ou ao uso de corticoesteroides para controle dos episódios reacionais (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Além disso, tem sido reportada maior prevalência de marcadores sorológicos de contato com o HBV em hansênicos, em comparação com a população geral (ROSA et al, 1992; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014).

Estudos sobre a soroprevalência do HBV em hansênicos também têm analisado a associação dos marcadores sorológicos com forma clínica, classificação operacional da hanseníase (BLUMBERG et al., 1967; ZYNGIER et al., 1979; BANERJEE et al., 1994; RAMOS et al., 2011; LEITÃO et al., 2014) e com a ocorrência dos episódios reacionais hansênicos (REGO et al., 2007; MACHADO et al., 2015). No entanto, o HBV DNA, marcador molecular de infecção, foi pouco investigado nesse grupo de pacientes (BANERJEE et al., 1994) e estudos sobre infecção oculta pelo HBV em pacientes hansênicos ainda não foram realizados no Brasil, país com o segundo maior número de casos de hanseníase no mundo, depois da Índia (WHO, 2016).

A infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase pode predispor à ocorrência de reativação viral em situações de imunodepressão determinadas pela própria doença ou imunossupressão em virtude de seu tratamento, e também à ocorrência de dano hepático progressivo, com evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, principalmente se o paciente estiver exposto a outros fatores hepatotóxicos (SQUADRITO et al., 2014; TRIGO et al., 2016), como é o caso de medicamentos utilizados na poliquimioterapia da hanseníase, o que demonstra a importância do diagnóstico dessa forma de infecção pelo HBV nesses pacientes.

Objetivos

O objetivo deste estudo foi investigar a frequência e fatores epidemiológicos associados à infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase.

Materiais e métodos

Pacientes e coleta de dados

Entre fevereiro de 2015 e janeiro de 2016, foi realizado estudo transversal incluindo pacientes com hanseníase atendidos no Ambulatório de Dermatologia de Hospital de Doenças Infectocontagiosas em João Pessoa, Paraíba, região Nordeste do Brasil, que foram convidados a participar do estudo, mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Dados epidemiológicos foram obtidos através de entrevista e de consulta aos prontuários dos pacientes. Dentre os dados clínicos obtidos dos prontuários, estavam a classificação operacional da hanseníase (multibacilar ou paucibacilar), a forma clínica (tuberculoide, borderline, lepromatosa, neural pura, indeterminada) e a história prévia de episódio reacional (tipo 1 e/ou tipo 2), esta última avaliada nos pacientes que concluíram a poliquimioterapia, visto que tais fenômenos imunológicos são observados principalmente durante o tratamento (ANTUNES et al., 2013). Também foram pesquisados fatores de risco para aquisição do HBV, incluindo fatores comportamentais. Foram excluídos do estudo indivíduos previamente diagnosticados com HIV/aids ou transplantados, pela possibilidade de influência de tais condições clínicas no estado imunológico e, conseqüentemente, na ocorrência de infecção oculta.

Os pacientes foram submetidos à coleta de amostras de sangue, posteriormente centrifugadas para obtenção de soro e plasma para análise laboratorial. Aqueles cujos resultados laboratoriais foram compatíveis com infecção pelo HBV foram posteriormente encaminhados ao Setor de Hepatites Virais do próprio hospital para tratamento e acompanhamento. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número CAAE 31249014.0.0000.5208.

Seleção de pacientes para pesquisa do HBV DNA

Foram selecionados para pesquisa do HBV DNA pacientes com resultado negativo para o marcador sorológico HBsAg e positivo para os marcadores sorológicos anti-HBc e/ou anti-HBs. Para os testes sorológicos, foram utilizados kits comerciais de ensaio imunoenzimático (HBsAg, Wiener, Argentina; anti-HBc e anti-HBs, Biokit, Espanha), tendo estes sido realizados no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Como foram selecionados apenas pacientes com HBsAg negativo, aqueles em que houve detecção de HBV DNA foram considerados com infecção oculta pelo HBV.

Pesquisa do HBV DNA por PCR em tempo real

As amostras de plasma dos pacientes selecionados foram submetidas à extração, amplificação e quantificação do HBV DNA no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba (LACEN-PB) por sistema automatizado de PCR em tempo real, utilizando-se o kit comercial Abbott RealTime HBV (Abbott, EUA), com limite inferior de quantificação de 10 UI/mL de HBV DNA (34 cópias).

Análise de dados

Foi realizada análise univariada da associação dos fatores epidemiológicos com a presença da infecção oculta pelo HBV, sendo utilizado teste do Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. Os fatores que apresentaram associação com a infecção oculta ($p < 0,25$) foram incluídos no modelo inicial de análise multivariada, sendo utilizado o método *backward* para construção do modelo final, contendo os fatores que permaneceram com associação ($p < 0,1$). O programa SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), foi empregado para essas análises.

Resultados

Dentre 403 pacientes hansênicos avaliados quanto aos marcadores sorológicos do HBV, foram selecionados 114 pacientes com HBsAg negativo e que apresentaram positividade para anti-HBc e/ou anti-HBs. Desses, 59,6% eram do sexo masculino, com

média de idade de 42,9 anos. Foram positivos para o anti-HBc e para o anti-HBs 33 pacientes, para o anti-HBc isoladamente 24 e para o anti-HBs isoladamente 57.

A infecção oculta pelo HBV foi identificada em seis pacientes (5,3%). A história vacinal não constava no prontuário dos pacientes, porém todos os seis relataram não terem sido vacinados para hepatite B. Três pacientes com infecção oculta já haviam concluído a poliquimioterapia, sendo que todos os três possuíam história prévia de episódio reacional hansênico tipo 2, tendo sido tratados com corticosteroide e talidomida. A tabela 1 apresenta a frequência dos fatores epidemiológicos analisados, de acordo com a presença de infecção oculta pelo HBV (análise univariada).

Tabela 1 - Associação entre fatores clínicos ou comportamentais e infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase de Centro de Referência na região Nordeste do Brasil, período de 2015-2016.

	Infecção oculta pelo HBV		Total N (%)	Valor de p
	Não N (%)	Sim N (%)		
Idade (anos)				
7 a 24	25 (23,1)	0 (0,0)	25 (21,9)	
25 a 44	30 (27,8)	3 (50,0)	33 (28,9)	
45 a 64	39 (36,1)	2 (33,3)	41 (36,0)	
65 a 84	14 (13,0)	1 (16,7)	15 (13,2)	0,503
Sexo biológico				
Masculino	63 (58,3)	5 (83,3)	68 (59,6)	
Feminino	45 (41,7)	1 (16,7)	46 (40,4)	0,399
Classificação operacional				
Multibacilar	92 (85,2)	5 (83,3)	97 (85,1)	
Paucibacilar	16 (14,8)	1 (16,7)	17 (14,9)	1,000
Forma clínica^a				
Tuberculoide	13 (13,3)	1 (25,0)	14 (13,7)	
Borderline	46 (46,9)	3 (75,0)	49 (48,0)	
Lepromatosa	35 (35,7)	0 (0,0)	35 (34,3)	
Outras	4 (4,1)	0 (0,0)	4 (3,9)	0,376
História de cirurgia				
Não	52 (48,1)	4 (66,7)	56 (49,1)	
Sim	56 (51,9)	2 (33,3)	58 (50,9)	0,434
História de hospitalização				
Não	57 (52,8)	3 (50,0)	60 (52,6)	
Sim	51 (47,2)	3 (50,0)	54 (47,4)	1,000
História de hemotransfusão				
Não	102 (94,4)	5 (83,3)	107 (93,9)	
Sim	6 (5,6)	1 (16,7)	7 (6,1)	0,322
Fez acupuntura, tatuagem ou				

piercing					
	Não	90 (83,3)	6 (100,0)	96 (84,2)	
	Sim	18 (16,7)	0 (0,0)	18 (15,8)	0,587
Compartilhou objeto cortante					
	Não	106 (98,1)	6 (100,0)	112 (98,2)	
	Sim	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,8)	1,000
História de uso de drogas^{b, c}					
	Não	103 (97,2)	6 (100,0)	109 (97,3)	
	Sim	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (2,7)	1,000
Iniciou vida sexual^c					
	Não	9 (8,5)	1 (16,7)	10 (8,9)	
	Sim	97 (91,5)	5 (83,3)	102 (91,1)	0,437
Orientação sexual^c					
	Homossexual ou bissexual	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	
	Heterossexual	105 (99,1)	6 (100,0)	111 (99,1)	1,000
História de infecção sexualmente transmissível^c					
	Não	100 (94,3)	5 (83,3)	107 (93,9)	
	Sim	6 (5,7)	1 (16,7)	7 (6,1)	0,327
Número de parceiros sexuais no último ano^c					
	Nenhum	36 (34,0)	2 (33,3)	38 (33,9)	
	Um	66 (62,3)	4 (66,7)	70 (62,5)	
	Dois ou mais	4 (3,8)	0 (0,0)	4 (3,6)	1,000
História de episódio reacional^d					
	Só tipo 1	29 (46,0)	0 (0,0)	29 (43,9)	
	Só tipo 2	12 (19,0)	3 (100,0)	15 (22,7)	
	Tipo 1 e tipo 2	10 (15,9)	0 (0,0)	10 (15,2)	
	Nunca teve	12 (19,0)	0 (0,0)	12 (18,2)	0,017
História de episódio reacional tipo 1^d					
	Não	25 (39,7)	3 (100,0)	28 (42,4)	
	Sim	38 (60,3)	0 (0,0)	38 (57,6)	0,072
História de episódio reacional tipo 2^d					
	Não	41 (65,1)	0 (0,0)	41 (62,1)	
	Sim	22 (34,9)	3 (100,0)	25 (37,9)	0,05
Tratamento atual para episódio reacional^{d, e}					
	Só prednisona	22 (34,9)	1 (33,3)	23 (34,8)	
	Só talidomida	26 (41,3)	0 (0,0)	26 (39,4)	
	Prednisona e talidomida	4 (6,3)	0 (0,0)	4 (6,1)	
	Nenhum	11 (17,5)	2 (66,7)	13 (19,7)	0,205
Relato de vacinação para hepatite^f					
	Não ou não sabe	103 (95,4)	6 (100,0)	109 (95,6)	
	Sim	5 (4,6)	0 (0,0)	5 (4,4)	1,000

^a Foram excluídos pacientes cuja forma clínica não constava no prontuário.

^b Inaláveis, injetáveis ou sob a forma de cigarro (maconha).

^c Para pacientes com 13 anos ou mais.

^d Em pacientes que já concluíram a poliquimioterapia.

^e No momento da coleta da amostra de sangue.

^f Com base no relato dos pacientes, visto que a história vacinal não constava nos prontuários.

Os fatores que, na análise univariada, apresentaram associação com infecção oculta pelo HBV (história prévia ou atual de episódio reacional, episódio reacional tipo 1, episódio reacional tipo 2, tratamento atual para episódio reacional) foram incluídos na análise multivariada, sendo que apenas a história de episódio reacional tipo 2 permaneceu no modelo final de análise ($p = 0,072$; $OR = 4,97$; $IC95\% = 0,87 - 28,52$).

A tabela 2 apresenta o padrão sorológico e molecular dos seis pacientes nos quais foi identificada infecção oculta pelo HBV.

Tabela 2 - Padrão sorológico (anti-HBc e/ou anti-HBs) e molecular (HBV DNA) de pacientes hansênicos com infecção oculta pelo HBV

Paciente	Anti-HBc	Anti-HBs	HBV DNA	
		mUI/mL	UI/mL	cópias/mL
1	Positivo	Negativo	< 10*	< 34*
2	Positivo	Negativo	< 10*	< 34*
3	Positivo	3	< 10*	< 34*
4	Negativo	215	< 10*	< 34*
5	Negativo	72	12,6	43
6	Negativo	25	190	648

* Nestes pacientes, a técnica empregada para PCR em tempo real não foi capaz de quantificar o título de HBV DNA, embora tenha detectado a presença deste marcador.

Discussão

O Brasil é responsável por 13% dos casos novos de hanseníase no mundo (WHO, 2016). Com relação ao HBV, apresenta prevalência de HBsAg estimada em 0,65% (SCHWEITZER et al., 2016). Na região Nordeste, foi reportada prevalência de anti-HBc de 9,8% e de HBsAg de 0,19% na população geral não vacinada, sendo considerada região de “baixa” endemicidade (PEREIRA et al., 2009). Embora a história vacinal não constasse no prontuário dos pacientes estudados, é possível que a grande maioria não tenha sido vacinada para HBV, visto que, no Brasil, a vacinação para crianças com menos de um ano contra esse

vírus foi implementada há menos de 20 anos e a média de idade dos pacientes do estudo foi de 42,9 anos (BRASIL, 2010).

A prevalência da infecção oculta pelo HBV sofre influência de inúmeros fatores, como a sensibilidade da técnica empregada e características epidemiológicas da população estudada, o que dificulta a comparação entre diferentes estudos, sendo necessário cautela na interpretação de resultados (KWAK; KIM, 2014)

As maiores prevalências de infecção oculta têm sido descritas em imunodeprimidos e em populações com maior risco de aquisição do HBV, como pessoas vivendo com HIV/aids (ARAÚJO et al., 2008; SUCUPIRA et al., 2006; JARDIM et al., 2008; COHEN STUART et al., 2009), portadores de hepatite C crônica (CACCIOLA et al., 1999), usuários de drogas injetáveis (MATOS et al., 2013) e pacientes de clínicas de hemodiálise (ALBUQUERQUE et al., 2012), além de outros grupos populacionais, como pacientes com tuberculose (AIRES et al., 2012). Em indivíduos saudáveis doadores de sangue, a infecção oculta pelo HBV ocorre em baixas frequências (LEVI et al., 2013; MORESCO et al., 2014).

Na Índia, Banerjee et al. (1994) realizaram a pesquisa do HBsAg e do HBV DNA em 41 hansênicos, identificando algum desses marcadores em 48,8% dos pacientes. Contudo, a técnica empregada para pesquisa do HBV DNA não possuía sensibilidade adequada para detectar os baixos títulos tipicamente encontrados na infecção oculta. No Brasil, ainda não havia sido conduzido estudo que pesquisasse o HBV DNA em pacientes hansênicos.

A frequência de infecção oculta pelo HBV na presente pesquisa (5,3%) mostrou-se inferior às relatadas em pessoas vivendo com HIV/aids, que foi de 13,6% e 14% nos estudos de Sucupira et al. (2006) e Araújo et al. (2008), respectivamente, e à relatada em pacientes com tuberculose, coinfectados ou não com HIV, que foi de 14,4% (AIRES et al., 2012). Porém, mostrou-se maior do que a observada por Albuquerque et al. (2012) em pacientes de clínicas de hemodiálise (1,5%) da mesma região do presente estudo. Destaca-se que os estudos previamente citados (SUCUPIRA et al., 2006; ARAÚJO et al., 2008; AIRES et al., 2012; ALBUQUERQUE et al., 2012), além de empregarem técnicas de PCR menos sensíveis, restringiram a pesquisa do HBV DNA a pacientes com positividade de anti-HBc, enquanto que, na presente pesquisa, também foram incluídos pacientes com anti-HBs positivo isoladamente.

Com relação aos estudos em indivíduos saudáveis candidatos a doação de sangue, a frequência em hansênicos (5,3%) no presente estudo também foi maior do que a observada por Levi et al. (2013), que encontraram infecção oculta em apenas 0,02% dos indivíduos estudados, empregando teste de amplificação de ácido nucleico de alta sensibilidade (limite de

detecção de 3,8 UI/mL), e por Moresco et al. (2014), que estudando apenas indivíduos com anti-HBc positivo, identificaram HBV DNA em 2,7%, empregando PCR em tempo real com limite de detecção de 24 UI/mL.

Na infecção oculta pelo HBV, são identificados níveis de HBV DNA em geral menores do que 200 UI/mL. Quando níveis maiores são detectados, é possível se tratar de “falsa infecção oculta”, que ocorre em virtude de uma mutação no antígeno S do vírus, de maneira que o HBsAg não é detectado pelos kits comerciais de ELISA disponíveis (RAIMONDO et al., 2008). Os seis pacientes com infecção oculta apresentaram baixos níveis de HBV DNA, o que depõe contra a possibilidade de “falsa infecção oculta”. A infecção oculta pode ocorrer em virtude de uma reativação do HBV por desequilíbrio imunológico do hospedeiro. O encontro de HBV DNA em níveis muito baixos poderia ser explicado pelo fato do sistema imune do hospedeiro ainda ser capaz de manter uma forte supressão da expressão gênica viral, limitando a replicação do HBV ao mínimo possível (TORBENSON et al., 2002; SQUADRITO et al., 2014).

O padrão sorológico típico da infecção oculta é a positividade isolada do anti-HBc (RAIMONDO et al., 2008; OCANA et al., 2011), que ocorreu em apenas dois pacientes da pesquisa. Por outro lado, foi identificada infecção oculta em três pacientes com anti-HBs positivo isoladamente, corroborando achados de Stramer et al. (2011). No entanto, segundo Hollinger e Sood (2010), os maiores níveis de HBV DNA deveriam ocorrer nos pacientes com anti-HBc positivo isoladamente, o que não foi observado na presente pesquisa, na qual os maiores títulos foram detectados em pacientes com anti-HBs positivo isoladamente.

Quanto aos fatores clinicoepidemiológicos, embora não tenha sido encontrada associação estatística, cinco dos seis pacientes com infecção oculta pertenciam à classificação operacional multibacilar, sugerindo que os mecanismos imunológicos que favorecem o desenvolvimento de formas clínicas mais disseminadas da hanseníase poderiam também favorecer a ocorrência de infecção oculta. Por outro lado, tendo em vista que a infecção oculta é mais comum em populações com maior prevalência de HBV (RAIMONDO et al., 2008), sua maior ocorrência em pacientes multibacilares pode estar relacionada a uma maior exposição destes a fatores de risco para aquisição do HBV (PEREIRA et al., 2009; RAMOS et al., 2011). Tais fatores foram observados em quatro dos seis pacientes com infecção oculta (história prévia de hospitalização, de cirurgia, de hemotransusão e de infecção sexualmente transmissível).

Com relação à história prévia de episódio reacional hansênico, Rego et al. (2007) identificaram associação do episódio reacional tipo 1 com a presença de marcadores

sorológicos do HBV e/ou HCV. Por outro lado, Machado et al. (2015) não identificaram tal associação, mas encontraram associação da positividade do anti-HBc com a ocorrência de neurite e déficit de função neural. Assim, é possível que interações entre o vírus e o *Mycobacterium leprae* possam induzir, no hospedeiro, resposta inflamatória contra os antígenos micobacterianos, levando ao desencadeamento de episódios reacionais ou influenciando a evolução da hanseníase (MACHADO; JOHNSON; GLESBY, 2012). Na presente pesquisa, nos pacientes que concluíram a poliquimioterapia, foi identificada associação entre história de episódio reacional tipo 2 e infecção oculta na análise univariada ($p = 0,017$). Contudo, na análise multivariada, houve perda da significância da associação ($p = 0,072$), podendo este resultado ter sido influenciado pelo pequeno número de pacientes com infecção oculta, o que diminui o poder da análise estatística.

No entanto, ainda não está claro se a presença do vírus tem influência direta nessas intercorrências da doença, como os episódios reacionais, ou se outros fatores estão envolvidos nessa associação (MACHADO et al., 2015). Além disso, não é possível determinar, através de estudos transversais, se a presença do vírus influenciaria no desencadeamento do episódio reacional ou se, de modo contrário, os fenômenos imunológicos próprios do episódio reacional ou de seu tratamento influenciariam no desencadeamento da replicação viral. Ainda não havia sido realizada pesquisa abordando a relação entre infecção oculta pelo HBV e a ocorrência de episódio reacional hanseníase. São necessárias novas investigações que incluam um número maior de pacientes, de maneira a aumentar o poder estatístico da análise das associações, para elucidação da relação da infecção oculta pelo HBV com a hanseníase e os episódios reacionais.

Conclusões

Este foi o primeiro estudo sobre a infecção oculta pelo HBV em pacientes com hanseníase, cuja frequência foi de 5,3%, com maiores níveis de HBV DNA detectados em pacientes com anti-HBs positivo isoladamente, evidenciando que a replicação viral pode ocorrer mesmo na presença desse padrão sorológico. Observou-se uma maior ocorrência da infecção oculta pelo HBV em pacientes que apresentaram episódio reacional tipo 2, refletindo a possibilidade de que alterações imunes induzidas pela presença do vírus possam contribuir para o desencadeamento desse tipo de episódio reacional ou que, de forma inversa, as alterações induzidas pelo episódio reacional ou por seu tratamento possam influenciar na replicação viral.

Referências

- AIRES, R. S.; MATOS, M. A.; LOPES, C. L.; TELES, S. A.; KOZLOWSKI, A. G.; SILVA, A. M.; FILHO, J. A.; LAGO, B. V.; MELLO, F. C.; MARTINS, R. M. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. **Journal of Clinical Virology**, v. 54, n. 4, p. 327-331, 2012.
- ALBUQUERQUE, A. C.; COELHO, M. R.; LEMOS, M. F.; MOREIRA, R. C. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Recife, State of Pernambuco, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 5, p. 558-562, 2012.
- ANTUNES D. E.; ARAUJO, S.; FERREIRA, G. P.; CUNHA, A. C. S. R.; COSTA, A. V.; GONÇALVES, M. A.; GOULART, I. M. B. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 7, p. 901-908, 2013.
- ARAUJO, N. M.; BRANCO-VIEIRA, M.; SILVA, A. C.; PILOTTO, J. H.; GRINSZTEJN, B.; DE ALMEIDA, A. J.; TREPO, C.; GOMES, S. A. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients: Evaluation of biochemical, virological and molecular parameters. **Hepatology Research**, v. 38, p. 1194-1203, 2008.
- BANERJEE, K.; GHOSH, S.; MOUDGIL, K. D.; KHANDEKAR, P. Status of HBV DNA and HBsAg in leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 62, n. 3, p. 444-446, 1994.
- BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.; LECHAT, M.; GUINTO, R. S. Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. **Lancet**, v. 2, n. 7508, p. 173-176, 1967.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/prot_clinico_diretrizes_terapeuticas_hep_B.pdf>. Acesso em 22 nov. 2016.
- CACCIOLA, I.; POLLICINO, T., SQUADRITO, G., CERENZIA, G., ORLANDO, M. E., RAIMONDO, G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 1, p. 22-26, 1999.
- COHEN STUART, J. W.; VELEMA, M.; SCHUURMAN, R.; BOUCHER, C. A.; HOEPELMAN, A. I. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. **Journal of Medical Virology**, v. 81, p. 441-445, 2009.
- HOLLINGER, F. B.; SOOD, G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2010.
- JARDIM, R. N.; GONÇALES, N. S.; PEREIRA, J. S.; FAIS, V. C.; GONÇALES JUNIOR, F. L. Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 300-305, 2008.

KWAK, M. S.; KIM, Y. J. Occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Hepatology**, v. 6, n. 12, p. 860-869, 2014.

LEITÃO, C.; UEDA, D.; DE MORAES BRAGA, A. C.; BOLDT, A. B.; MESSIAS-REASON, I. J. Leprosy and hepatitis B coinfection in southern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 8-12, 2014.

LEVI, J. E.; PEREIRA, R. A.; POLITE, M. B.; MOTA, M. A.; NUNEZ, S. P.; PINHO, J. R.; KUTNER, J. M. One window-period donation in two years of individual donor-nucleic acid test screening for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 3, p.167-170, 2013.

MACHADO, P. R.; JOHNSON, W. D.; GLESBY, M. J. The role of human T cell lymphotropic virus type 1, hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfections in leprosy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 43-48, 2012.

MACHADO, P. R. L.; MACHADO, L. M.; SHIBUYA, M.; REGO, J.; JOHNSON, W. D.; GLESBY, M. J. Viral Coinfection and Leprosy Outcomes: A Cohort Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, e0003865, 2015.

MATOS, M. A.; FERREIRA, R. C.; RODRIGUES, F. P.; MARINHO, T. A.; LOPES, C. L.; NOVAIS, A. C.; MOTTA-CASTRO, A. R.; TELES, S. A.; SOUTO, F. J.; MARTINS, R. M. Occult hepatitis B virus infection among injecting drug users in the Central-West Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, 2013.

MORESCO, M. N.; VIRGOLINO, H. DE A.; DE MORAIS, M. P.; DA MOTTA-PASSOS, I.; GOMES-GOUVÊA, M. S.; DE ASSIS, L. M.; AGUIAR, K. R.; LOMBARDI, S. C.; MALHEIRO, A.; CAVALHEIRO, N. DE P.; LEVI, J. E.; TORRES, K. L. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. **Vox Sanguinis**, v. 107, n. 1, p. 19-25, 2014.

OCANA, S; CASAS, M. L.; BUHIGAS, I.; LLEDO, J. L. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p.1553-1557, 2011.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MERCHÁN-HAMANN, E.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, M. C.; DE LIMA, M. L.; CARDOSO, M. R.; TURCHI, M. D.; COSTA, M. A.; DE ALENCAR, L.C.; MOREIRA, R.C.; FIGUEIREDO, G. M.; XIMENES, R. A. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 240-247, 2009.

RAIMONDO, G.; ALLAIN, J. P.; BRUNETTO, M. R.; BUENDIA, M. A.; CHEN, D. S.; COLOMBO, M.; CRAXÌ, A.; DONATO, F.; FERRARI, C.; GAETA, G. B.; GERLICH, W. H.; LEVRERO, M.; LOCARNINI, S.; MICHALAK, T.; MONDELLI, M. U.; PAWLOTSKY, J. M.; POLLICINO, T.; PRATI, D.; PUOTI, M.; SAMUEL, D.; SHOUVAL, D.; SMEDILE, A.; SQUADRITO, G.; TRÉPO, C.; VILLA, E.; WILL, H.; ZANETTI, A. R.; ZOULIM, F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection, **Journal of Hepatology**, n. 49, n. 4, p. 652-657, 2008.

RAMOS, J. M.; COSTA E SILVA, Á. M.; MARTINS, R. M.; SOUTO, F.J. Prevalence of hepatitis B and C virus infection among leprosy patients in a leprosy-endemic region of central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 5, p. 632-634, 2011.

REGO, V. P. A; MACHADO, P. R. L; MARTINS, I; TRINDADE, R.; PARANÁ, R. Características da reação tipo 1 e associação com vírus B e C da hepatite na hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 546-549, 2007.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 464-470, 2011.

ROSA, H.; COSTA, A. P.; FERRAZ, M. L.; PEDROZA, S. C; ANDRADE, A. L.; MARTELLI, C. M.; ZICKER, F. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 5, p. 421-426, 1992.

SCHWEITZER, A.; HORN, J.; MIKOLAJCZYK, R. T.; KRAUSE, G.; OTT, J. J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1546-1555, 2016.

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

STRAMER, S. L.; WEND, U.; CANDOTTI, D.; FOSTER, G.; HOLLINGER, F. B.; DODD, R. Y.; ALLAIN, J.; GERLICH, W. N. Nucleic Acid Testing to Detect HBV Infection in Blood Donors. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 3, p. 236-247, 2011.

SUCUPIRA, M. V.; MELLO, F. C.; SANTOS, E. A.; NIEL, C.; ROLLA, V. C.; ARABE, J.; GOMES, S. A. Patterns of hepatitis B virus infection in Brazilian human immunodeficiency virus infected patients: high prevalence of occult infection and low frequency of lamivudine resistant mutations. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 6, p. 655-660, 2006.

TORBENSON, M.; THOMAS, D. L. Occult hepatitis B. **Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 479-486, 2002.

TRIGO, C.; DO BRASIL, P. E., COSTA, M. J., DE CASTRO, L. Occult hepatitis B virus infection: clinical implications in tuberculosis treatment. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 23, n. 12, p. 1027-35, 2016.

ZYNGIER, F. R.; COSTA, F. G.; ZILBERMAN, S. D.; GREY, P. S.; LEMME A. C.; GAZE, R.; PEREIRA, A. Prevalence of HBsAg in a Brazilian leprosarium. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 5, p. 599, 1979.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 91, n. 35, p. 405-420, 2016.

9 CONCLUSÕES DA TESE

- ✓ A prevalência do anti-HBc foi semelhante à da população geral da região Nordeste; não foi detectado HBsAg em nenhum paciente e anti-HBs isolado ocorreu em 14,1%;
- ✓ Ter trabalhado na área de saúde e possuir menor nível educacional foram fatores de risco associados à presença do anti-HBc;
- ✓ O anti-HCV foi encontrado em dois pacientes, porém nenhum apresentou HCV RNA, assim como não houve associação do anti-HCV com os fatores epidemiológicos estudados;
- ✓ A frequência de infecção oculta pelo HBV foi de 5,3%, sendo esta pela primeira vez pesquisada em pacientes com hanseníase no Brasil;
- ✓ História de episódio reacional tipo 2 esteve associada à infecção oculta pelo HBV.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ✓ Tendo em vista a possibilidade de ocorrência da infecção oculta, a pesquisa do HBV DNA deve ser considerada nos casos em que há alterações hepáticas na vigência da poliquimioterapia ou durante o acompanhamento do paciente com hanseníase.

- ✓ Investigações prospectivas que incluam um número maior de pacientes podem contribuir no entendimento da influência da infecção oculta na evolução da hanseníase, incluindo ocorrência de episódios reacionais, presença de neurite, déficit de função neural, além de ocorrência de efeitos adversos da poliquimioterapia.

REFERÊNCIAS

- AIRES, R. S.; MATOS, M. A.; LOPES, C. L.; TELES, S. A.; KOZLOWSKI, A. G.; SILVA, A. M.; FILHO, J. A.; LAGO, B. V.; MELLO, F. C.; MARTINS, R. M. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *Journal of Clinical Virology*, v. 54, n. 4, p. 327-331, 2012.
- ALBUQUERQUE, A. C.; COELHO, M. R.; LEMOS, M. F.; MOREIRA, R. C. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 5, p. 558-562, 2012.
- ALMEIDA, D.; TAVARES-NETO, J.; TREPO, C.; ALMEIDA, A.; MELLO, C.; CHEMIN, I.; PARANÁ, R. Occult B infection in the Brazilian northeastern region: a preliminary report. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 12, n. 4, p. 310-312, 2008.
- ANSALDI, F.; ORSI, A.; STICCHI, L.; BRUZZONE, B.; ICARDI, G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 29, p.9633-9652,2014.
- ANTUNES D. E.; ARAUJO, S.; FERREIRA, G. P.; CUNHA, A. C. S. R.; COSTA, A. V.; GONÇALVES, M. A; GOULART, I. M. B. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 7, p. 901-908, 2013.
- ARAUJO, N. M.; BRANCO-VIEIRA, M.; SILVA, A. C.; PILOTTO, J. H.; GRINSZTEJN, B.; DE ALMEIDA, A. J.; TREPO, C.; GOMES, S. A. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients: Evaluation of biochemical, virological and molecular parameters. **Hepatology Research**, v. 38, p. 1194-1203, 2008.
- ARAÚJO, M. G.; GONÇALVES, D. U.; NOBRE, V.; RIBAS, J. G.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; LAMBERTUCCI, J. R.; GUEDES, A. C. HTLV-1 associated myelopathy diagnosed during lepromatous leprosy reaction treatment: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 465-466, 2010.
- BALAMAYOORAN, G.; PENA, M.; SHARMA, R.; TRUMAN, R. W. The armadillo as an animal model and reservoir host for *Mycobacterium leprae*. **Clinics in Dermatology**, v. 33, p. 108-115, 2015.
- BANERJEE, K.; GHOSH, S.; MOUDGIL, K. D.; KHANDEKAR, P. Status of HBV DNA and HBsAg in leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 62, n. 3, p. 444-446, 1994.
- BARROS JÚNIOR, G. M.; BRAGA, W. S.; OLIVEIRA, C. M.; CASTILHO, M. C.; ARAÚJO, J. R. Occult hepatitis B: prevalence and clinical characteristics in a population with high endemicity of hepatitis B infection in the western Brazilian Amazon region. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. 6, p. 596-601, 2008.
- BES, M.; VARGAS, V.; PIRON, M.; CASAMITJANA, N.; ESTEBAN, J. I.; VILANOVA, N.; PINACHO, A.; QUER, J.; PUIG, L.; GUARDIA, J.; SAULEDA, S. T cell responses and

viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 4, p. 765-774, 2012.

BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.; LECHAT, M.; GUINTO, R. S. Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. **Lancet**, v. 2, n. 7508, p. 173-176, 1967.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/hanseniase/cnv/hanswpb.def>>. Acesso em: 29 ago. 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hepapb.def>>. Acesso em: 29 ago. 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptpb.def>>. Acesso em: 29 ago. 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil - análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. **Boletim Epidemiológico**, v. 44, n. 11, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/prot_clinico_diretrizes_terapeuticas_hep_B.pdf>. Acesso em 22 nov. 2016

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota informativa n. 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58563/nota_informativa_149_pdf_23535.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2016d.

BRITO, M. F. M.; XIMENES, R. A. A.; GALLO, M. E. N.; BÜHRER-SÉKULA, S. Associação entre reação hansênica após alta e a carga bacilar avaliada utilizando sorologia anti-PGL-I e baciloscopia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v 41, p. 67-72, 2008.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. **Lancet**, v. 363, p. 1209-1219, 2004.

CACCIOLA, I.; POLLICINO, T., SQUADRITO, G., CERENZIA, G., ORLANDO, M. E., RAIMONDO, G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 1, p. 22-26, 1999.

COHEN STUART, J. W.; VELEMA, M.; SCHUURMAN, R.; BOUCHER, C. A.; HOEPELMAN, A. I. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD4 counts and resolves during antiretroviral therapy. **Journal of Medical Virology**, v. 81, p. 441-445, 2009.

CROFT, R. P.; NICHOLLS, P. G.; STEYERBERG, E. W.; RICHARDUS, J. H.; CAIRNS, W.; SMITH, S. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. **Lancet**, v. 355, p. 1603-1606, 2000.

CUNHA, V. S. Isolados 'como nós' ou isolados 'entre nós'? a polêmica na Academia Nacional de Medicina sobre o isolamento compulsório dos doentes de lepra. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, n. 17, n. 4, p. 939-954, 2010.

CURY, M. R.; PASCHOAL, V. D.; NARDI, S. M.; CHIEROTTI, A. P.; RODRIGUES JÚNIOR, A. L.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 110-118, 2012.

DE MORAES BRAGA, A. C.; REASON, I. J.; MALUF, E. C.; VIEIRA, E. R. Leprosy and confinement due to leprosy show high association with hepatitis C in Southern Brazil. **Acta Tropica**, v. 97, p. 88-93, 2006.

DOUGLAS, J. T.; CELLONA, R. V.; FAJARDO, T. T. JR.; ABALOS, R. M.; BALAGON, M. V.; KLATSER, P. R. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 11, n. 5, p. 897-900, 2004.

DU, W.; ZHENG, Z.; HAN, S.; MA, S.; CHEN, S. HBV reactivation in an occult HBV infection patient treated with prednisone for nephritic syndrome: case report and literature review. **BMC Infectious Diseases**, 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/394>>. Acesso em: 30 ago. 2016.

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**, v. 13, n. 2, p. 76-88, 2004.

FILIPPINI, P.; COPPOLA, N.; PISAPIA, R.; MARTINI, S.; MARROCCO, C.; DI MARTINO, F.; SAGNELLI, C.; FILIPPINI, A.; SAGNELLI, E. Virological and clinical aspects of HBV-HCV coinfection in HIV positive patients. **Journal of Medical Virology**, v. 79, p. 1679-1685, 2007.

GASCHIGNARD, J.; GRANT, A. V.; THUC, N. V.; ORLOVA, M.; COBAT, A.; HUONG, N. T.; BA, N. N.; THAI, V. H.; ABEL, L.; SCHURR, E.; ALCAÏS, A. Pauci- and Multibacillary Leprosy: Two Distinct, Genetically Neglected Diseases. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, e0004345, 2016.

GERLICH, W. H.; BREMER, C.; SANIEWSKI, M.; SCHÜTTLER, C. G.; WEND, U. C.; WILLEMS, W. R.; GLEBE, D. Occult Hepatitis B Virus Infection: Detection and Significance. **Digestive Diseases**, v. 28, p. 116-125, 2010.

GRAY, R. R.; SALEMI, M.; KLENERMAN, P.; PYBUS, O. G. A new evolutionary model for hepatitis C virus chronic infection. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 5, e1002656, 2012.

GROB, P.; JILG, W.; BORNHAK, H.; GERKEN, G.; GERLICH, W.; GÜNTHER, S.; HESS, G.; HÜDIG, H.; KITCHEN, A.; MARGOLIS, H.; MICHEL, G.; TREPO, C.; WILL, H.; ZANETTI, A.; MUSHAHWAR, I. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. **Journal of Medical Virology**, v. 62, n. 4, p. 450-455, 2000.

GUTIÉRREZ-GARCÍA, M. L.; FERNANDEZ-RODRIGUEZ, C. M.; LLEDO-NAVARRO, J. L.; BUHIGAS-GARCIA, I. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p. 1538-1542, 2011.

HANAFIAH, K. M.; GROEGER, J.; FLAXMAN, A. D.; WIERSMA, S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333-1342, 2013.

HAJARIZADEH, B.; GREBELY, J.; DORE, G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. **Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, p. 553-562, 2013.

HOFER, M.; JOLLER-JEMELKA, H. I.; GROB, P. J.; LÜTHY, R.; OPRAVIL, M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 17, p. 6-13, 1998.

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

HU, K. Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. **Journal of Viral Hepatology**, v. 9, n. 4, p. 243-257, 2002.

HUANG, X.; HOLLINGER, F. B. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. **Journal of Viral Hepatitis**, n. 21, p. 153-162, 2014.

JARDIM, R. N.; GONÇALES, N. S.; PEREIRA, J. S.; FAIS, V. C.; GONÇALES JUNIOR, F. L. Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 300-305, 2008.

JOB, C. K.; JAYAKUMAR, J.; KEARNEY, M.; GILLIS, T. P. Transmission of Leprosy: A Study of Skin and Nasal Secretions of Household Contacts of Leprosy Patients Using PCR. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.78, n. 3, p. 518-521, 2008.

KERR-PONTES, L. R. S.; BARRETO, M. L.; EVANGELISTA, C. M. N.; RODRIGUES, L. C.; HEUKELBACH, J.; FELDMEIERS, H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 4, p. 994-1000, 2006.

KRETZER, I. F.; LIVRAMENTO, A.; CUNHA, J.; GONÇALVES, S.; TOSIN, I.; SPADA, C.; TREITINGER, A. Hepatitis C Worldwide and in Brazil: Silent Epidemic-Data on Disease including Incidence, Transmission, Prevention, and Treatment. **The Scientific World Journal**, 2014. Disponível em:

<file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Documents/A%20TESE%20HANSEN%20E%20HEPATITE/Artigos%20-%20hepatite%20C/KRETZER%20ET%20AL.,%202014.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2016.

KWAK, M. S.; KIM, Y. J. Occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Hepatology**, v. 6, n. 12, p. 860-869, 2014.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 2, p. 205-218, 2014.

LEITÃO, C.; UEDA, D.; DE MORAES BRAGA, A. C.; BOLDT, A. B.; MESSIAS-REASON, I. J. Leprosy and hepatitis B coinfection in southern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 8-12, 2014.

LESSHAFFT, H.; HEUKELBACH, J.; BARBOSA, J. C.; RIECKMANN, N.; LIESENFELD, O.; FELDMEIERS, H. Perceived social restriction in leprosy-affected inhabitants of a former leprosy colony in northeast Brazil. **Leprosy Review**, v. 81, p. 69-78, 2010.

LEVI, J. E.; PEREIRA, R. A.; POLITE, M. B.; MOTA, M. A.; NUNEZ, S. P.; PINHO, J. R.; KUTNER, J. M. One window-period donation in two years of individual donor-nucleic acid test screening for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 3, p.167-170, 2013.

LOCKWOOD, D. N. J.; NICHOLLS, P.; SMITH, W. C. S.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; BRAKEL, W. V.; SUNEETHA, S. Comparing the Clinical and Histological Diagnosis of Leprosy and Leprosy Reactions in the INFIR Cohort of Indian Patients with Multibacillary Leprosy. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 6, e1702, 2012.

MANNING, M. P.; MCHUTCHISON, J. G.; GORDON, S. C. ; RUSTGI, V. K.; SHIFFMAN, M.; REINDOLLAR, R.; GOODMAN, Z. D.; KOURY, K.; LING, M.; ALBRECHT, J. K. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. **Lancet**, v. 358, n. 9286, p. 958-965, 2001.

MACHADO, P. R.; JOHNSON, W. D.; GLESBY, M. J. The role of human T cell lymphotropic virus type 1, hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfections in leprosy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 43-48, 2012.

MACHADO, P. R. L.; MACHADO, L. M.; SHIBUYA, M.; REGO, J.; JOHNSON, W. D.; GLESBY, M. J. Viral Coinfection and Leprosy Outcomes: A Cohort Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, e0003865, 2015.

MAKVANDI, M. Update on occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 39, p. 8720-8734, 2016.

MALDONADO-RODRIGUEZ, A.; CEVALLOS, A. M.; ROJAS-MONTES, O.; ENRIQUEZ-NAVARRO, K.; ALVAREZ-MUÑOZ, M. T.; LIRA, R. Occult hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-positive patients: A review of prevalence,

diagnosis and clinical significance. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 2, p. 253-260, 2015.

MARINHO, T. A.; LOPES, C. L.; TELES, S. A.; MATOS, M. A.; MATOS, M. A.; KOZLOWSKI, A. G.; OLIVEIRA, M. P.; SILVA, Á. M.; MARTINS, R. M. Epidemiology of hepatitis B virus infection among recyclable waste collectors in central Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 1, p. 18-23, 2014.

MATOS, M. A.; FERREIRA, R. C.; RODRIGUES, F. P.; MARINHO, T. A.; LOPES, C. L.; NOVAIS, A. C.; MOTTA-CASTRO, A. R.; TELES, S. A.; SOUTO, F. J.; MARTINS, R. M. Occult hepatitis B virus infection among injecting drug users in the Central-West Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, 2013.

MIRA, M. T.; ALCAÏS, A.; NGUYEN, V. T.; MORAES, M. O.; DI FLUMERI, C.; VU, H. T.; MAI, C. P.; NGUYEN, T. H.; NGUYEN, N. B.; PHAM, X. K.; SARNO, E. N.; ALTER, A.; MONTPETIT, A.; MORAES, M. E.; MORAES, J. R.; DORÉ, C.; GALLANT, C. J.; LEPAGE, P.; VERNER, A.; VAN DE VOSSE, E.; HUDSON, T. J.; ABEL, L.; SCHURR, E. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. **Nature**, v. 427, n. 6975, p. 636-640, 2004.

MORESCO, M. N.; VIRGOLINO, H. DE A.; DE MORAIS, M. P.; DA MOTTA-PASSOS, I.; GOMES-GOUVÊA, M. S.; DE ASSIS, L. M.; AGUIAR, K. R.; LOMBARDI, S. C.; MALHEIRO, A.; CAVALHEIRO, N. DE P.; LEVI, J. E.; TORRES, K. L. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. **Vox Sanguinis**, v. 107, n. 1, p. 19-25, 2014.

MOTTA, A. C.; FURINI, R. B.; SIMÃO, J. C.; VIEIRA, M. B.; FERREIRA, M. A.; KOMESU, M. C.; FOSS, N. T. Could leprosy reaction episodes be exacerbated by oral infections? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 5, p. 633-635, 2011.

MOTTA, A. C.; PEREIRA, K. J.; TARQUINIO, D. C.; VIEIRA, M. B.; MIYAKE, K.; FOSS, N.T. Leprosy reactions: coinfections as a possible risk factor. **Clinics**, v. 67, n 10, p. 1145-1148, 2012.

MOTTA, A. C.; SIMÃO, J. C.; FURINI, R. B.; FERREIRA, M. A.; PALMA, P. V.; KOMESU, M. C.; FOSS, N. T. Oral coinfection can stress peripheral lymphocyte to inflammatory activity in leprosy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 1, p. 73-78, 2013.

MURTO, C.; CHAMMARTIN, F.; SCHWARZ, K.; DA COSTA, L. M.; KAPLAN, C.; HEUKELBACH, J. Patterns of migration and risks associated with leprosy among migrants in Maranhão, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, e2422, 2013.

NATH, I.; SAINI, C.; VALLURI, V. L. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. **Clinics in Dermatology**, v. 33, n. 1, p. 90-98, 2015.

NEBBIA, G.; GARCIA-DIAZ, A.; AYLIFFE, U.; SMITH, C.; DERVISEVIC, S.; JOHNSON, M.; GILSON, R.; TEDDER, R.; GERETTI, A. M. Predictors and kinetics of

occult hepatitis B virus infection in HIV-infected persons. **Journal of Medical Virology**, v. 79, n. 10, p. 1464-71, 2007.

NÚÑEZ, M.; RÍOS, P.; PÉREZ-OLMEDA, M.; SORIANO, V. Lack of 'occult' hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 16, n. 15, p. 2099-2101, 2002.

OCANA, S; CASAS, M. L.; BUHIGAS, I.; LLEDO, J. L. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p.1553-1557, 2011.

OLIVEIRA, M. P.; MATOS, M. A.; SILVA, Á. M.; LOPES, C. L.; TELES, S. A.; MATOS, M. A.; SPITZ, N.; ARAUJO, N. M.; MOTA, R. M.; KERR, L. R.; MARTINS, R. M. Prevalence, Risk Behaviors, and Virological Characteristics of Hepatitis B Virus Infection in a Group of Men Who Have Sex with Men in Brazil: Results from a Respondent-Driven Sampling Survey. **PLoS One**, n. 11, v. 8, e0160916, 2016.

OTTATI, S.; CANDEIAS, J. A. N. Subtipos do antígeno australíia (HBsAg) em doentes de hanseníase de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 13, p. 366-369, 1979.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MERCHÁN-HAMANN, E.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, M. C.; DE LIMA, M. L.; CARDOSO, M. R.; TURCHI, M. D.; COSTA, M. A.; DE ALENCAR, L.C.; MOREIRA, R.C.; FIGUEIREDO, G. M.; XIMENES, R. A. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 240-247, 2009.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MOREIRA, R. C.; MERCHAN-HAMMAN, E.; STEIN, A. T.; CARDOSO, M. R.; FIGUEIREDO, G. M.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, C.; TURCHI, M. D.; CORAL, G.; CRESPO, D.; LIMA, M. L.; ALENCAR, L. C.; COSTA, M.; DOS SANTOS, A. A.; XIMENES, R. A. Prevalence and risk factors of Hepatitis C vírus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, 2013. Disponível em: <<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com.ez16.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/1471-2334-13-60>>. Acesso em: 3 set. 2016.

PEREIRA, C. V.; TOVO, C. V.; GROSSMANN, T. K.; MIRENDA, H.; DAL-PUPO, B. B.; ALMEIDA, P. R. L.; MATTOS, A. A. Efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B under treatment in the public health system in southern Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 4, p. 252-257, 2016.

POLLICINO, T.; RAFFA, G.; COSTANTINO, L.; LISA, A.; CAMPELLO, C.; SQUADRITO, G.; LEVRERO, M.; RAIMONDO, G. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 45, n. 2, p. 277-285, 2007.

RAIMONDO, G.; ALLAIN, J. P.; BRUNETTO, M. R.; BUENDIA, M. A.; CHEN, D. S.; COLOMBO, M.; CRAXÌ, A.; DONATO, F.; FERRARI, C.; GAETA, G. B.; GERLICH, W. H.; LEVRERO, M.; LOCARNINI, S.; MICHALAK, T.; MONDELLI, M. U.; PAWLOTSKY, J. M.; POLLICINO, T.; PRATI, D.; PUOTI, M.; SAMUEL, D.; SHOUVAL, D.; SMEDILE, A.; SQUADRITO, G.; TRÉPO, C.; VILLA, E.; WILL, H.; ZANETTI, A. R.;

ZOULIM, F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection, **Journal of Hepatology**, n. 49, n. 4, p. 652-657, 2008.

RAIMONDO, G; CACCAMO, G.; FILOMIA, R.; POLLICINO, T. Occult HBV infection. **Seminars in Immunopathology**, v. 35, n. 1, p. 39-52, 2013.

RAMOS, J. M.; COSTA E SILVA, Á. M.; MARTINS, R. M.; SOUTO, F.J. Prevalence of hepatitis B and C virus infection among leprosy patients in a leprosy-endemic region of central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 5, p. 632-634, 2011.

RAMOS-E-SILVA, M.; CASTRO, M. C. R. Mycobacterial Infections. In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. P. **Dermatology**. Spain: Elsevier, 2008. p. 1107-1114.

REA, T. H.; MODLIN, R. L. Leprosy. In: WOLFF, KLAUS; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; GILCHREST, PALLER, A. S., LEFFELL, D. J. **Fitzpatrick'S dermatology in general medicine**. The United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2008. p. 1786-1796.

REGO, V. P. A; MACHADO, P. R. L; MARTINS, I; TRINDADE, R.; PARANÁ, R. Características da reação tipo 1 e associação com vírus B e C da hepatite na hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 546-549, 2007.

RIDLEY, D. S. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. **Bull World Health Organ**. v. 51, n. 5, p. 451-465, 1974.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Internacional Journal of Leprosy**. v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 464-470, 2011.

ROSA, H.; COSTA, A. P.; FERRAZ, M. L.; PEDROZA, S. C; ANDRADE, A. L.; MARTELLI, C. M.; ZICKER, F. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, central Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 5, p. 421-426, 1992.

SAGNELLI, E.; PISATURO, M.; MARTINI, S.; FILIPPINI, P.; SAGNELLI, C. COPPOLA, N. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients. **World Journal of Hepatology**, v. 6, n. 6, p. 384-393, 2014.

SALES A. M.; PONCE DE LEON, A.; DÜPPRE, N. C.; HACKER, M. A.; NERY, J. A.; SARNO, E. N.; PENNA, M. L. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 3, e1013, 2011.

SHEPARD, C. W.; SIMARD, E. P.; FINELLI, L.; FIORE, A. E.; BELL, B. P. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. **Epidemiologic Reviews**, v. 28, p. 112-125, 2006.

SHIOGAMA, K.; TERAMOTO, H.; MORITA, Y.; MIZUTANI, Y.; SHIMOMURA, R.; INADA, K.; KAMAHORA, T.; MAKINO, M.; TSUTSUMI, Y. Hepatitis C virus infection in

a japanese leprosy sanatorium for the past 67 years. **Journal of Medical Virology**, v. 82, n. 4, p. 556-561, 2010.

SILVA, M. L. A (re)construção das memórias do mito do papa-figo na cidade de Bayeux-PB. Universidade Estadual da Paraíba. Disponível em:

<http://www.anpuhpb.org/anais_xiii_eeph/textos/ST%2011%20-%20Maria%20da%20Luz%20da%20Silva%20TC.PDF>. Acesso em: 3 set. 2016.

SOUZA, M. T.; PINHO, T. L.; SANTOS, M. D.; SANTOS, A.; MONTEIRO, V. L.; FONSÊCA, L. M.; FERREIRA, P. A.; FERREIRA, A. S. Prevalence of hepatitis B among pregnant women assisted at the public maternity hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.16, n. 6, p. 517-520, 2012.

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

STIEF, A. C.; MARTINS, R. M.; ANDRADE, S. M.; POMPILIO, M. A.; FERNANDES, S. M.; MURAT, P. G.; MOUSQUER, G. J.; TELES, S. A.; CAMOLEZ, G. R.; FRANCISCO, R. B.; MOTTA-CASTRO, A. R. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 5, p. 512-515, 2010.

STRAMER, S. L.; WEND, U.; CANDOTTI, D.; FOSTER, G.; HOLLINGER, F. B.; DODD, R. Y.; ALLAIN, J.; GERLICH, W. N. Nucleic Acid Testing to Detect HBV Infection in Blood Donors. *The New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 3, p. 236-247, 2011.

SUCUPIRA, M. V.; MELLO, F. C.; SANTOS, E. A.; NIEL, C.; ROLLA, V. C.; ARABE, J.; GOMES, S. A. Patterns of hepatitis B virus infection in Brazilian human immunodeficiency virus infected patients: high prevalence of occult infection and low frequency of lamivudine resistant mutations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 6, p. 655-660, 2006.

SCHWEITZER, A.; HORN, J.; MIKOLAJCZYK, R. T.; KRAUSE, G.; OTT, J. J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1546-1555, 2015.

TABOR, E.; HOOFNAGLE, J. H.; SMALLWOOD, L. A.; DRUCKER, J. A.; PINEDA-TAMONDONG, G. C.; NI, L. Y., GREENWALT, T. J.; BARKER, L. F.; GERETY, R. J. Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis. **Transfusion**, v. 19, n. 6, p.725-731, 1979.

TALHARI, C.; TALHARI, S.; PENNA, G. O. Clinical aspects of leprosy. **Clinics in Dermatology**, v. 33, n. 1, p. 26-37, 2015.

TEIXEIRA, M. A.; SILVEIRA, V. M.; FRANÇA, E. R. Characteristics of leprosy reactions in paucibacillary and multibacillary individuals attended at two reference centers in Recife, Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 43, n. 3, p. 287-292, 2010.

TORBENSON, M.; THOMAS, D. L. Occult hepatitis B. **Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 479-486, 2002.

TORBENSON, M.; KANNANGAI, R.; ASTEMBORSKI, J.; STRATHDEE, S. A.; VLAHOV, D.; THOMAS, D. L. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. **Hepatology**, v. 39, n. 1, p. 51-57, 2004.

TOYODA, H.; HAYASHI, K., MURAKAMI, Y., HONDA, T., KATANO, Y., NAKANO, I., GOTO, H., KUMADA, T., TAKAMATSU, J. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. **Journal of Medical Virology**, v. 73, n. 2, p. 195-199, 2004.

TRÉPO, C.; CHAN, H. L. Y.; LOK, A. Hepatitis B virus infection. **Lancet**, v. 384, n. 9959, p. 2053-2063, 2014.

TRIGO, C.; DO BRASIL, P. E., COSTA, M. J., DE CASTRO, L. Occult hepatitis B virus infection: clinical implications in tuberculosis treatment. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 23, n. 12, p. 1027-35, 2016.

VILLAR, L. M.; AMADO, L. A.; DE ALMEIDA, A. J.; DE PAULA, V. S.; LEWIS-XIMENEZ, L. L.; LAMPE, E. Low prevalence of hepatitis B and C virus markers among children and adolescents. **Biomed Research International**, 2014:324638.
Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/BMRI2014-324638%20(1).pdf>. Acesso em: 02 fev. 2017.

VOOREND, C. G.; POST, E. B. A Systematic Review on the Epidemiological Data of Erythema Nodosum Leprosum, a Type 2 Leprosy Reaction. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 10, e2440, 2013.

ZYNGIER, F. R.; COSTA, F. G.; ZILBERMAN, S. D.; GREY, P. S.; LEMME A. C.; GAZE, R.; PEREIRA, A. Prevalence of HBsAg in a Brazilian leprosarium. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 5, p. 599, 1979.

ZHU, H. L.; LI, X.; LI, J.; ZHANG, Z. H. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 13, p. 3531-3546, 2016.

WAHID, A.; DUBUISSON, J. Virus-neutralizing antibodies to hepatitis C virus. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 20, n. 6, p. 369-376, 2013.

WEBSTER, D. P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G. M. Hepatitis C. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p. 1124-1135, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemotherapy of leprosy: Report of a WHO Study Group**. Geneva: World Health Organization, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 91, n. 35, p. 405-420, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.** Geneva: World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on Leprosy: 6th Report.** Geneva: World Health Organization, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on Leprosy: 8th Report.** Geneva: World Health Organization, 2012.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO/PPGMT
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS - RESOLUÇÃO 466/12)

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) {ou menor que está sob sua responsabilidade} para participar, como voluntário (a), da pesquisa HANSENÍASE E COINFECÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Joanne Elizabeth Ferraz da Costa, e-mail joanne_ferraz@yahoo.com.br, telefone (83) 96659476, Laboratório de Virologia (LIKA/UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP: 50670-901, e está sob a orientação de Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, telefone (81) 2126.8484.

Este documento se chama Termo de Consentimento e pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe solicitando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre tudo que será feito. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que o (a) menor faça parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa nem o (a) Sr. (a) nem o/a voluntário/a que está sob sua responsabilidade serão penalizados (as) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da participação do (a) menor a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

O objetivo da pesquisa é saber qual a frequência da hepatite B e C nas pessoas com hanseníase e se existem fatores que aumentam o risco dessas infecções. Será necessário fazer perguntas sobre características pessoais, consultar o prontuário e coletar amostra de sangue, que será feita com material estéril e descartável. Os exames serão feitos no Laboratório de Virologia do LIKA/UFPE, em Recife-PE, onde as amostras ficarão armazenadas para futuros estudos. Se possível, você será chamado para dar sua autorização para o(s) novo(s) projeto(s). Caso isso seja impossível, o material biológico somente será utilizado mediante aprovação do(s) novo(s) projeto(s) pelo CEP e/ou pela CONEP. Os resultados serão informados a você ou anexados ao prontuário e se forem positivos, o voluntário será encaminhado ao setor de hepatites para tratamento. Não há riscos para a saúde, apenas o possível constrangimento da entrevista e o desconforto da coleta de sangue, e seu filho (a) será beneficiado pela possibilidade de diagnóstico da hepatite B e C.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados ficarão armazenados em pasta de arquivos, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos, assim como as amostras biológicas. O (a) senhor (a) não pagará nada para ele/ela participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pela pesquisadora (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação do voluntário/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 - e-mail: cepccs@ufpe.br.

Assinatura da pesquisadora

CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo HANSENÍASE E COINFECÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____

Assinatura do (da) participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Impressão
digital

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO/PPGMT
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)

Convidamos você, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa HANSENÍASE E COINFEÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Joanne Elizabeth Ferraz da Costa, e-mail joanne_ferraz@yahoo.com.br, telefone (83) 96659476, Laboratório de Virologia (LIKA/UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP: 50670-901, e está sob a orientação de Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, telefone (81) 21268484.

Este documento se chama Termo de Assentimento e pode conter algumas palavras que você não entenda. Se tiver alguma dúvida, pode perguntar à pessoa a quem está lhe entrevistando, para compreender tudo o que vai acontecer. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. Após ler as informações a seguir, caso aceite participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema se desistir, é um direito seu. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Queremos saber qual a frequência da hepatite B e C nas pessoas com hanseníase e se existem fatores que aumentam o risco dessas infecções. Participarão dessa pesquisa crianças de qualquer idade. A pesquisa será feita no Hospital Clementino Fraga, onde as crianças serão entrevistadas e será feita consulta ao prontuário e coleta de amostra de sangue. Para isso, será usado material estéril e descartável. A coleta de sangue é considerada segura, mas é possível ocorrer leve desconforto, e também certo constrangimento durante a entrevista. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones informados acima. Mas há coisas boas que podem acontecer, como a possibilidade de saber se você possui hepatite B ou C. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos fornecer. Os resultados da pesquisa serão publicados apenas em eventos ou publicações científica, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Todos os dados coletados nesta pesquisa ficarão guardados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado pelo período mínimo de 5 anos. Nem você e nem seus pais [ou responsáveis legais] pagarão nada para você participar desta pesquisa. Caso seja necessário, se você morar longe do Hospital, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para também acompanhar a pesquisa. Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE que está no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588, e-mail: cepccs@ufpe.br.

Assinatura da pesquisadora

ASSENTIMENTO DO MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo HANSENÍASE E COINFEÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data _____

Assinatura do (da) menor: _____

Impressão
digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO/PPGMT
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - RESOLUÇÃO 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa HANSENÍASE E COINFEÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Joanne Elizabeth Ferraz da Costa, e-mail joanne_ferraz@yahoo.com.br, telefone (83) 96659476, Laboratório de Virologia (LIKA/UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP: 50670-901, e está sob a orientação de Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, telefone (81) 21268484.

Este documento se chama Termo de Consentimento e pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe solicitando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido(a) sobre tudo que será feito. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite participar do estudo, rubrique as folhas e assinie ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

O objetivo da pesquisa é saber qual a frequência da hepatite B e C nas pessoas com hanseníase e se existem fatores que aumentam o risco dessas infecções. Será necessário fazer perguntas sobre características pessoais, consultar o prontuário e coletar amostra de sangue, que será feita com material estéril e descartável. Os exames serão feitos no Laboratório de Virologia do LIKA/UFPE, em Recife-PE, onde as amostras ficarão armazenadas para futuros estudos. Se possível, você será chamado para dar sua autorização para o(s) novo(s) projeto(s). Caso isso seja impossível, o material biológico somente será utilizado mediante aprovação do(s) novo(s) projeto(s) pelo CEP e/ou pela CONEP. Os resultados serão informados a você ou anexados ao prontuário e se forem positivos, você será encaminhado ao setor de hepatites para tratamento. Não há riscos para a saúde, apenas o possível constrangimento da entrevista e o desconforto da coleta de sangue, e você será beneficiado pela possibilidade de diagnóstico da hepatite B e C.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados ficarão armazenados em pasta de arquivos, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos, assim como as amostras biológicas. O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pela pesquisadora (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação do voluntário/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde da Paraíba, Avenida Dom Pedro II, 1826, Torre, CEP 58.040-440, João Pessoa, Paraíba, fone: (83) 3218 7357 / (83) 3218 7768, e-mail cep@saude.pb.gov.br.

Assinatura da pesquisadora

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo HANSENÍASE E COINFEÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do (da) participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Impressão
digital

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE D - FORMULÁRIO DA PESQUISA

Nº: _____ Data da entrevista: ____/____/____ Nº do prontuário: _____

VARIÁVEIS INDIVIDUAIS

Nome: _____

Telefone fixo:(____) _____ Telefone celular:(____) _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo biológico: __1.Masculino 2.Feminino

Qual é seu estado civil? __ 1.Solteiro 2.Casado 3.Viúvo 4.Divorciado 5.União estável

Você trabalha ou já trabalhou na área da saúde? 1.Não 2.Sim Profissão: _____

VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Qual foi a última série de estudo que você concluiu e que foi aprovado?

Como é a coleta de esgoto onde você mora? __

1.Sistema público 2.Fossa 3.Outros 4.Ignorado

Você realizou algum trabalho remunerado na última semana? __1.Não 2.Sim

Você já foi institucionalizado em leprosário, asilo, penitenciária ou clínica? __

1.Não 2.Sim Onde? __1.Leprosário 2.Asilo 3.Penitenciária 4.Clínica 5.Outras

Quantas vezes? __

Em que ano ou há quantos anos (para cada vez)?

Durante quanto tempo (anos, meses ou dias) para cada vez?

VARIÁVEIS LIGADAS À AQUISIÇÃO DOS VÍRUS

Você já fez transfusão de sangue? __1.Não 2.Sim

Quantas vezes? __ Em que ano ou há quantos anos (para cada vez)?

Você já foi hospitalizado? __1.Não 2.Sim

Quantas vezes? __ Em que ano ou há quantos anos (para cada vez)?

Você já fez alguma cirurgia? __1.Não 2.Sim

Quantas vezes? __

Em que ano ou há quantos anos (para cada vez)?

Você já fez acupuntura? ___ 1.Não 2.Sim 3. Não sabe

Você tem ou já teve tatuagem? ___ 1.Não 2.Sim

Você tem ou já teve *piercing*? ___ 1.Não 2.Sim

Você se vacinou para hepatite? ___ 1.Completa 2.Incompleta 3.Não vacinado 4.Não sabe

Fonte da informação: ___ 1.Cartão de vacinação 2.Prontuário 3.Relato

Você já usou drogas? Que tipo? ___

1.Injetável 2.Inalável 3.Cig. (maconha) 4.Nunca 5. Não se aplica

Qual droga/frequência de uso _____

Você já iniciou vida sexual? ___ 1.Não 2.Sim 3. Não se aplica

Orientação sexual: ___ 1.Homossexual 2. Bissexual 3. Heterossexual

Número de parceiros sexuais no último ano: _____

Você já teve alguma doença sexualmente transmissível ou venérea? ___

1.Não 2.Sim 3. Não se aplica

Você já compartilhou algum objeto cortante? ___ 1.Não 2.Sim 3.Não sabe 4.Não se aplica

VARIÁVEIS CLÍNICAS

Classificação operacional: ___ 1.Multi 2.Pauci **Data diagnóstico hansen:** ___/___/___

Baciloscopia: ___ 1.Positiva 2.Negativa 3.Não foi feita **Data da coleta:** ___/___/___

Forma clínica: _____

PQT: 1.Não iniciou 2. Em PQT 3. Concluiu. **Tempo de PQT em meses:** _____

ERH prévio: RR nº ___ ENH nº ___ RR/ENH nº ___ EM nº ___

Primeiro ERH: ___ 1.Antes da PQT 2.Durante a PQT 3.Após a PQT

Quanto tempo antes, durante ou após (dias, meses ou anos): _____

Já usou corticoesteróide para tratamento de ERH? 1.Não 2.Sim

Está apresentando ERH agora? 1.Não 2.Sim **Que tipo:** _____

Está em tratamento atual para ERH? 1.Não 2.Sim **Qual:** _____

Pessoa vivendo com HIV/AIDS: 1.Não 2.Sim

Já usou imunossupressor ou biológico ou já fez quimioterapia para neoplasia?

1.Não 2.Sim **Para que doença?** _____

Já fez transplante de órgãos? 1.Não 2.Sim **Qual?** _____

APÊNDICE E - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1

PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS B AND C VIRUSES IN PATIENTS WITH LEPROSY

J.E.F. Costa^a, V.M.S. Morais^b, J.P. Gonçalves^b, D.M. Silva^b, M.R.C.D. Coêlho^{b,c*}

^aPost-Graduation in Tropical Medicine, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

^bVirology Sector, Keizo Asami Immunopathology Laboratory, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

^cDepartment of Physiology and Pharmacology, Center for Biosciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

E-mail: joanne_ferraz@yahoo.com.br (J.E.F. Costa), vivi.martha@hotmail.com (V.M.S. Morais), julianapgoncales@gmail.com (J.P. Gonçalves), dmufpe@outlook.com (D.M. Silva), rcoelholika@gmail.com (M.R.C.D. Coêlho).

*Corresponding author: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

ABSTRACT

It has been reported a higher seroprevalence of HBV and HCV in leprosy patients than in the general population, but the reasons for these findings are not yet clear. On the other hand, there is evidence that these viruses may influence the onset of leprosy reactional episodes, an important cause of neurological sequelae. This study aimed to determine seroprevalence and risk factors for HBV and HCV in leprosy patients and to investigate its association with reactional episodes. Patients attended from 2015 to 2016 at a Reference Center in Leprosy in Northeastern region of Brazil, were interviewed and underwent blood sample collection and had their records reviewed, investigating clinical, socioeconomic and behavioral factors. Biological samples were tested for HBV serological markers (HBsAg, anti-HBs and anti-HBs) and HCV (anti-HCV) by ELISA and, in the anti-HCV positive samples, HCV RNA was

screened by real time PCR, using the SPSS program to analyze the data. A total of 403 leprosy patients were included. There was no detection of HBsAg, but anti-HBc was positive in 14.1%. Multibacillary leprosy (0.057), health-related work (0.011) and lower educational level (0.035) were associated with anti-HBc. Anti-HCV was positive in 0.5% and there was no detection of HCV RNA. No association was identified between anti-HCV and the epidemiological factors. There was also no association of anti-HBc or anti-HCV with leprosy reactional episodes. Non-detection of HBsAg contradicts the hypothesis that leprosy patients have immune deficit that make them more prone to chronic HBV infection. Thus, the seroprevalence of HBV and HCV was similar to that of the general population, and no association of HBV or HCV markers with leprosy reactional episodes was observed.

Keywords: Leprosy; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus.

INTRODUCTION

Studies have reported higher seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) in leprosy patients compared to the general population (Rosa et al., 1992; Banerjee et al., 1994; De Moraes Braga et al., 2006; Ramos et al., 2011; Leitão et al., 2014). The causes of these findings are not yet clear. Some authors suggest that cellular immune deficiency of leprosy, especially of lepromatous form, would make patients more vulnerable to these viruses (De Moraes Braga et al., 2006; Leitão et al., 2014). However, Ramos et al. (2011) demonstrated that, although there is a higher prevalence of anti-HBc, the prevalence of HBsAg is similar to that of the general population, suggesting that these patients do not present immune deficiency that makes viral clearance difficult. As to HCV, these authors identified similar prevalence to that of the general population, as opposed to results of De Moraes Braga et al. (2006). Thus, it is possible that the higher seroprevalence of HBV and HCV reported in leprosy patients may be related to greater exposure to risk factors related to transmission of the virus, and not to immunological characteristics.

As for these risk factors, there is evidence that institutionalization in leprosariums is associated with HBV and HCV markers positivity. Regarding clinical characteristics, it has been reported the association between these markers with lepromatous leprosy, the clinical form of lower immune resistance to the bacillus (Rosa et al., 1992; De Moraes Braga et al., 2006; Machado, Johnson, Glesby, 2012; Leitão et al., 2014). Socioeconomic or behavioral factors, related to social segregation and to the negative impact of leprosy and its sequelae on

the patient's life, although not sufficiently investigated previously, may also be associated with the increased risk of acquisition of these viruses by leprosy patients, similar to what occurs in the general population (Pereira et al., 2009; Pereira et al., 2013; WHO, 2015).

In addition, it was reported an association between HBV or HCV markers and type 1 reactional episode, neuritis and neural function deficit, suggesting that immune alterations induced by the presence of HBV or HCV could negatively influence the course of leprosy (Rego et al., 2007; Machado, Johnson, Glesby, 2012; Machado et al., 2015).

The aim of this cross-sectional study was to determine HBV and HCV seroprevalence and risk factors in leprosy patients and to investigate the association of these markers with the occurrence of reactional episodes.

MATERIALS AND METHODS

Between February 2015 and January 2016, leprosy patients attending the dermatology outpatient clinic of a Reference Center in Paraíba, Northeastern of Brazil, were invited to participate in the study, by signing an informed consent form, being interviewed for research on risk factors for HBV and HCV, including socioeconomic and behavioral factors. In addition, clinical data were obtained from medical records. History of reactional episode was analyzed only in patients who concluded polychemotherapy. Samples of 8 mL of blood were collected from patients and transported to the Virology Sector of Keizo Asami Immunopathology Laboratory (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE), to investigate HBV and HCV markers by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), using commercial kits HBsAg ELISA (Wiener, Argentina), Bioelisa anti-HBc and anti-HBs (Biokit, Spain) and anti-HCV Murex (Diasorin, Italy). SPSS program, version 13.0 (SPSS Inc., USA) was employed to data analysis. Univariate analysis was performed using Chi-Square test or Fisher's Exact Test and the associated factors ($p < 0.2$) were included in initial model of multivariate analysis, from which, by backward method, the final model was obtained. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center of UFPE, under the number CAAE 31249014.0.0000.5208.

RESULTS

403 leprosy patients were included, with a mean age of 45.2 years. No HBsAg was identified, but anti-HBc was identified in 57 patients (14.1%; CI 95% = 10.97-18.02), 24 of

which had anti-HBc positive alone and 33 had anti-HBc and anti-HBs positive. Anti-HBs positive alone was identified in 57 patients (14.1%). Table 1 shows the frequencies of the risk factors analyzed, according to anti-HBc positivity (univariate analysis).

Table 1 - Frequency of the epidemiological factors analyzed, according to the anti-HBc positivity, in patients with leprosy of Reference Center in Paraíba, Brazil, in the period 2015-2016.

	Anti-HBc		Total N (%)	P value	
	No N (%)	Yes N (%)			
Clinical and epidemiological factors					
Age (years)					
	7- 25	42 (12.1)	9 (15.8)	51 (12.7)	0.035
	26 - 45	134 (38.7)	13 (22.8)	147 (36.5)	
	46 - 65	138 (39.9)	24 (42.1)	162 (40.2)	
	66 - 86	32 (9.2)	11 (19.3)	43 (10.7)	
Biological sex					
	Male	211 (61.0)	38 (66.7)	249 (61.8)	0.413
	Female	135 (39.0)	19 (33.3)	154 (38.2)	
Operational classification					
	Multibacillary	274 (79.2)	52 (91.2)	326 (80.9)	0.032
	Paucibacillary	72 (20.8)	5 (8.8)	77 (19.1)	
Clinical form ^a					
	Tuberculoid	61 (19.7)	4 (8.2)	65 (18.2)	0.202
	Borderline	152 (49.2)	25 (51.0)	177 (49.4)	
	Lepromatous	83 (26.9)	18 (36.7)	101 (28.2)	
	Others ^b	13 (4.2)	2 (4.1)	15 (4.2)	
Time since diagnosis of leprosy (months) ^a					
	6 or less	103 (31.1)	9 (16.7)	112 (29.1)	0.113
	7 - 12	45 (13.6)	6 (11.1)	51 (13.2)	
	13 - 24	61 (18.4)	14 (25.9)	75 (19.5)	
	25 or more	122 (36.9)	25 (46.3)	147 (38.2)	
Time the patient are/was in polychemotherapy (months) ^a					
	0 - 6	136 (40.1)	14 (25.0)	150 (38.0)	0.097
	7 - 12	188 (55.5)	39 (69.6)	227 (57.5)	
	13 - 24	15 (4.4)	3 (5.4)	18 (4.6)	
History of reactional episode ^c					
	Only type 1	83 (41.1)	19 (45.2)	102 (41.8)	0.335
	Only type 2	39 (19.3)	12 (28.6)	51 (20.9)	
	Type 1 and type 2	42 (20.8)	5 (11.9)	47 (19.3)	
	Never have	38 (18.8)	6 (14.3)	44 (18.0)	
Current leprosy reactional episode ^{c, d}					
	Only type 1	32 (15.8)	2 (4.8)	34 (13.9)	0.138
	Only type 2	13 (6.4)	5 (11.9)	18 (7.4)	
	Type 1 and type 2	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.4)	
	None	156 (77.2)	35 (83.3)	191 (78.3)	
History of surgery					
	No	157 (45.4)	26 (45.6)	183 (45.4)	0.973
	Yes	189 (54.6)	31 (54.4)	220 (54.6)	
History of hospitalization					
	No	178 (51.4)	30 (52.6)	208 (51.6)	0.868
	Yes	168 (48.6)	27 (47.4)	195 (48.4)	

History of blood transfusion					
	No	308 (89.0)	54 (94.7)	362 (89.8)	
	Yes	38 (11.0)	3 (5.3)	41 (10.2)	0.186
History of institutionalization ^e					
	No	338 (97.7)	56 (98.2)	394 (97.8)	
	Yes	8 (2.3)	1 (1.8)	9 (2.2)	1.000
Report of vaccination for HBV ^f					
	No or not known by the patient	336 (97.1)	56 (98.2)	392 (97.3)	
	Yes	10 (2.9)	1 (1.8)	11 (2.7)	1.000
Behavioral factors					
History of acupuncture, tattooing or piercing					
	No	303 (87.6)	51 (89.5)	354 (87.8)	
	Yes	43 (12.4)	6 (10.5)	49 (12.2)	0.684
History of sharing cutting objects					
	No	342 (98.8)	56 (98.2)	398 (98.8)	
	Yes	4 (1.2)	1 (1.8)	5 (1.2)	0.535
History of drug use ^{g, h}					
	No	321 (94.1)	56 (98.2)	382 (94.8)	
	Yes	20 (5.9)	1 (1.8)	21 (5.2)	0.335
Have initiated sexual life ^h					
	No	13 (3.8)	4 (7.0)	17 (4.2)	
	Yes	328 (96.2)	53 (93.0)	381 (95.7)	0.283
Sexual orientation ^h					
	Homosexual ou bisexual	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.7)	
	Heterosexual	338 (99.1)	57 (100)	395 (99.3)	1.000
History of sexually transmitted infection ^h					
	No	312 (91.5)	54 (94.7)	366 (92.0)	
	Yes	29 (8.5)	3 (5.3)	32 (8.0)	0.598
Number of sexual partners in the last year ^h					
	0	93 (27.3)	18 (31.6)	111 (27.9)	
	1	239 (70.1)	36 (63.2)	275 (69.1)	
	2 or more	9 (2.6)	3 (5.3)	12 (3.0)	0.411
Socioeconomic factors					
Health-related job					
	No	341 (98.6)	54 (94.7)	395 (98.0)	
	Yes	5 (1.4)	3 (5.3)	8 (2.0)	0.089
Paid work last week					
	No	253 (73.1)	42 (73.7)	295 (73.2)	
	Yes	93 (26.9)	15 (26.3)	108 (26.8)	0.929
Years of study concluded					
	0 - 9	260 (75.1)	50 (87.7)	310 (76.9)	
	10 or more	86 (24.9)	7 (12.3)	93 (23.1)	0.037

^a Patients in whom this information was not included in the medical record were excluded.

^b Neural form and indeterminate form.

^c In patients who have already completed polychemotherapy.

^d At the time of collection of blood sample.

^e In leprosariums, sanatoria or penitentiaries..

^f Based on the patients' reports, since the vaccination history was not included in the medical records.

^g Inhaled, injectables or in the form of a cigarette (marijuana).

^h For patients aged 13 years and over.

Table 2 shows the frequencies of the epidemiological factors that remained associated with anti-HBc in the final model of multivariate analysis, with respective OR and CI 95%.

Table 2 - Multivariate analysis of the association of epidemiological factors with anti-HBc positivity in leprosy patients at a Reference Center in Paraíba, Brazil, in the period 2015-2016.

	Anti-HBc		OR	CI 95%	P value
	Total	Yes N (%)			
Operational classification					
Multibacillary	326	52 (16.0)	1.00	-	0.057
Paucibacillary	77	5 (6.5)	0.38	0.14 - 1.03	
Health-related job					
No	395	54 (13.7)	1.00	-	0.011
Yes	8	3 (37.5)	8.28	1.62 - 42.18	
Years of study concluded					
1 - 9	310	50 (16.1)	1.00	-	0.035
10 or more	93	7 (7.5)	0.37	0.15 - 0.93	

OR: odds ratio.

CI: confidence intervals.

Anti-HCV was identified in two patients (0.5%; 95% CI = 0.09 - 1.98), but there was no detection of HCV RNA and no association between epidemiological factors and anti-HCV positivity.

DISCUSSION

Brazil has the second highest prevalence of leprosy in the world and the Northeast is considered an area of "very high" endemicity (Brazil, 2013; WHO, 2016). Regarding HBV, the country is considered of "low" endemicity, with an estimated HBsAg prevalence of 0.65% (CI 95% = 0.65-0.66), according to Schweitzer et al. (2016). In the Northeast, it was reported anti-HBc prevalence of 9.8% (CI 95% = 8.1-11.4) and HBsAg prevalence of 0.19% (CI 95% = 0.02-0.36) in the general non-vaccinated population (Pereira et al., 2009).

The anti-HBc prevalence in leprosy (14.1%) was similar to that reported in the general population (9.8%), considering the confidence intervals. However, failure to detect HBsAg indicates that those who came in contact with HBV were immunologically capable of performing viral clearance, with no evolution to chronic infection. This result corroborates findings of Ramos et al. (2011), suggesting that the higher prevalence of HBV markers reported in some studies in leprosy may be related to greater exposure to risk factors for virus

acquisition, rather than for immunological reasons. Similar findings had previously been described by Rosa et al. (1992). These results are contrary to the theory that leprosy patients would present an immune deficiency that make them more prone to chronicity (Blumberg et al., 1967; Banerjee et al. 1994; Leitão et al., 2014).

Although the vaccination history does not appear in the medical records, the small percentage of anti-HBs positive alone (14.1%), serologic pattern suggestive of prior vaccination, is compatible with the average age of the studied population (45.2 years), since in Brazil vaccination for HBV in children under one year was adopted less than 20 years ago (Brazil, 2010).

Regarding the epidemiological factors, univariate analysis showed that the greater the age, the higher the frequency of exposure to the virus. This fact may be related to the cumulative opportunity of infection, corroborating findings in general population (Pereira et al., 2009) and in leprosy population (Rosa et al., 1992; Ramos et al., 2011). However, this association was not significant in the multivariate analysis.

Although there was observed greater frequency of anti-HBc in patients with borderline leprosy (49.4%), Leitão et al. (2014) reported association of anti-HBc with the lepromatous form. However, these authors suggested that patients with leprosy, especially lepromatous leprosy, would be immunologically unable to achieve a satisfactory viral clearance, which was not observed in the present study, as discussed previously.

It is possible that the finding, in univariate analysis, of a higher prevalence of anti-HBc in patients with multibacillary leprosy, that is a more widespread form of the disease, may be related to a higher frequency of hospital admissions due to disease or its treatment, consequently increasing risk of infections. It may also be related to exposure to risk factors for HBV acquisition, such as drug use or risky sexual behavior, which may be related to social segregation or to the negative socioeconomic impact brought by leprosy or its sequelae (Lesshafft et al., 2006).

However, we did not identify association between anti-HBc positivity and behavioral risk factors, although Ramos et al. (2011) reported association between anti-HBc and a greater number of sexual partners. It should be noted, though, that the large part of the population in the present study is composed of middle-aged individuals living in rural areas, and patients may have been afraid to report drug use, since it is an illegal activity, or in providing information about sexual behavior.

On the other hand, in the multivariate analysis, it was observed association of anti-HBc positivity with health-related work ($p = 0.011$) and lower level of education ($p = 0.035$),

findings also reported by Pereira et al. (2009) in the general population, which may reflect the importance of occupational exposure in the acquisition of HBV and, regarding the lower educational level, difficulties in accessing health services or information on infection prevention. Low schooling has also been associated with the occurrence of leprosy (Curry et al., 2012; Murto et al., 2013).

In this study, the frequency of anti-HCV (0.5%) in leprosy patients was similar to that of the general population of Northeast (0.97%; CI 95% = 0.48 - 1.47) reported by Pereira et al. (2013), in agreement with the results of Ramos et al. (2011), but contrary to the findings of De Moraes Braga et al. (2006), who reported a prevalence of 3.52% in leprosy patients, institutionalized or not. It is possible that the results of these last authors are related to the fact that institutionalization is considered an important risk factor for the acquisition of infections (De Moraes Braga et al., 2006, Leitão et al., 2014, Rosa et al., 1992). In the present study, only outpatients were included, and only nine of these patients had previous history of institutionalization. There was no HCV RNA detection in anti-HCV positive patients, indicating absence of current HCV infection.

The previous or current history of leprosy reactional episode was investigated in 244 patients who had already completed polychemotherapy and it was identified in 200. There was no association between these episodes and the positivity of anti-HBc and anti-HCV, corroborating findings of Machado et al. (2015), although these authors have found association between these markers and neuritis and neural function deficit. On the other hand, Rego et. al (2007) identified association of HBsAg, anti-HBc and/or anti-HCV positivity with a previous history of type 1 reactional episode ($p < 0.026$). It should be emphasized that other factors may be involved in this association found by Rego et al. (2007), acting as triggers of the reactional leprosy episode (Machado et al., 2015). Longitudinal studies would be needed to better investigate this association and to determine whether contact with the virus actually preceded the occurrence of leprosy reactional episodes.

CONCLUSION

The prevalence of anti-HBc in leprosy patients was similar to that reported in the general population of the same region. Non-detection of HBsAg suggests that, in these patients, there is no immune deficit that makes them prone to chronic infection. It was found an association of anti-HBc with health-related work and with a lower educational level, similar to what occurs in the general population. The prevalence of anti-HCV was also similar

to that reported in the general population. There was no association between the positivity of anti-HBc or anti-HCV and leprosy reactional episodes.

REFERENCES

Banerjee, K., Ghosh, S., Moudgil, K.D., Khandekar, P, 1994. Status of HBV DNA and HBsAg in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 62(3), 444-446.

Blumberg, B.S., Melartin, L., Lechat, M., Guinto, R.S, 1967. Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. *Lancet.* 2(7508), 173-176.

Brasil. Ministério da Saúde. 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Ministério da Saúde, Brasília. http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/prot_clinico_diretrizes_terapeuticas_hep_B.pdf (accessed 22.11.16).

Brasil. Ministério da Saúde. 2013. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil - análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. *Boletim Epidemiológico.* 44 (11), 1-12. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--11----Hanseníase.pdf> (accessed 08.02.17).

Cury, M.R., Paschoal, V.D., Nardi, S.M., Chierotti, A.P., Rodrigues Júnior, A.L., Chiaravalloti-Neto, F., 2012. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. *Revista de Saúde Pública.* 46(1), 110-118.

De Moraes Braga, A.C., Reason, I.J., Maluf, E.C., Vieira, E.R, 2006. Leprosy and confinement due to leprosy show high association with hepatitis C in Southern Brazil. *Acta Trop.* 97(1), 88-93.

Leitão, C., Ueda, D., De Moraes Braga, A.C., Boldt, A.B., Messias-Reason, I.J, 2014. Leprosy and hepatitis B coinfection in southern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 18(1), 8-12.

Lesshaft, H., Heukelbach, J., Barbosa, J.C., Rieckmann, N., Liesenfeld, O., Feldmeier, H., 2010. Perceived social restriction in leprosy-affected inhabitants of a former leprosy colony in northeast Brazil. *Lepr Rev.* 81(1), 69-78.

Machado, P.R., Johnson, W.D., Glesby, M.J., 2012. The role of human T cell lymphotropic virus type 1, hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfections in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 107(Suppl 1), 43-48.

Machado, P.R., Machado, L.M., Shibuya, M., Rego, J., Johnson, W.D., Glesby, M.J., 2015. Viral Co-infection and Leprosy Outcomes: A Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 9(8), e0003865.

Murto, C., Chammartin, F., Schwarz, K., Da Costa, L.M., Kaplan, C., Heukelbach, J., 2013. Patterns of migration and risks associated with leprosy among migrants in Maranhão, Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 7(9), e2422.

Pereira, L.M., Martelli, C.M., Merchán-Hamann, E., Montarroyos, U.R., Braga, M.C., de Lima, M.L., Cardoso, M.R., Turchi, M.D., Costa, M.A., de Alencar, L.C., Moreira, R.C., Figueiredo, G.M., Ximenes, R.A., 2009. Hepatitis Study Group. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 81(2), 240-247.

Pereira, L.M., Martelli, C.M., Moreira, R.C., Merchan-Hamman, E., Stein, A.T., Cardoso, M.R., Figueiredo, G.M., Montarroyos, U.R., Braga, C., Turchi, M.D., Coral, G., Crespo, D., Lima, M.L., Alencar, L.C., Costa, M., dos Santos, A.A., Ximenes, R.A., 2013. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 13: 60.

Ramos, J.M., Costa e Silva, Á.M., Martins, R.M., Souto, F.J., 2011. Prevalence of hepatitis B and C virus infection among leprosy patients in a leprosy-endemic region of central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 106(5), 632-634.

Rego, V.P., Machado, P.R., Martins, I., Trindade, R., Paraná, R., 2007. Type 1 reaction in leprosy: characteristics and association with hepatitis B and C viruses. *Rev Soc Bras Med Trop.* 40(5), 546-549.

Rosa, H., Costa, A.P., Ferraz, M.L., Pedroza, S.C., Andrade, A.L., Martelli, C.M., Zicker, F., 1992. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, central Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 34(5), 421-426.

Schweitzer, A.; Horn, J.; Mikolajczyk, R.T.; Krause, G.; Ott, J.J., 2016. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet.* 386(10003), 1546-1555.

World Health Organization. 2016. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Wkly Epidemiol Rec.* 91(35), 405-420.

World Health Organization. 2015. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, Geneva. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1 (accessed 08.02.17).

APÊNDICE F - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2

**OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH LEPROSY IN
OF A REFERENCE CENTER IN BRAZIL**

JEF Costa^a, VMS Morais^b, JP Gonçalves^b, AADP Medeiros^c, H Barroso^c, AP Compri^d,
L Fukasawa^d, RC Moreira^d, MRCD Coêlho^{b,e*}

^a Post-graduation in Tropical Medicine, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

^b Sector of Virology, Keizo Asami Immunopathology Laboratory (LIKA), Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

^c Central Public Health Laboratory of the State of Paraíba (LACEN-PB). Address: Av. Cruz das Armas, S/N, Cruz das Armas, 58085-000, João Pessoa, Paraíba, Brazil.

^d Laboratory of Viral Hepatitis, Virology Center, Adolfo Lutz Institute. Address: Av. Dr. Arnaldo, 355, Pacaembu, 01246-902, Sao Paulo - SP, Brazil.

^e Department of Physiology and Pharmacology, Center for Biosciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

* Corresponding author: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

ABSTRACT

Background: Occult hepatitis B virus (HBV) infection appears to be more frequent in immunosuppressed patients and in populations with a higher prevalence of HBV. As leprosy patients may present immunosuppression and, according to previous studies, have a higher HBV seroprevalence, it is justified the investigation of occult infection in these patients, highlighting that leprosy patients with occult infection may be at risk of viral reactivation or progressive liver damage. **Objective:** The aim of this cross-sectional study was to verify the frequency and factors associated with occult HBV infection in leprosy patients. **Methods:** Between 2015 and 2016, leprosy patients from a Reference Center in Paraíba, Northeastern region of Brazil, were interviewed and had their records reviewed for clinical data and for

research on risk factors for HBV, and were submitted to collection of blood samples for screening of HBV serological markers by enzyme-linked immunosorbent assay; those with negative HBsAg and positive anti-HBc and/or anti-HBs were selected for HBV DNA detection by real-time PCR. The SPSS program was used for data analysis. **Results:** Among the 114 selected patients, six were identified with HBV occult infection (5.3%), five of them with multibacillary leprosy. There was an association between occult infection and the occurrence of type 2 reactional episode in the univariate analysis ($p = 0.017$). Only two patients with occult infection had positive anti-HBc alone, while three patients, including the two with the highest HBV DNA titers detected in the study, had isolated anti-HBs positivity. **Conclusion:** Occult HBV infection was identified in 5.3% of leprosy patients, with higher HBV DNA titers in patients with anti-HBs positive alone and with a higher occurrence in patients with history of type 2 reactional episode.

keywords: Leprosy; Hepatitis B virus; HBV DNA; Occult HBV infection

INTRODUCTION

Occult hepatitis B virus (HBV) infection, defined by the detection of HBV DNA in a HBsAg-negative individual, appears to be more common in immunosuppressed patients and populations at higher risk for HBV infection.¹ Patients with leprosy may have immunological involvement, related to some clinical forms of the disease or to the use of corticosteroids to control reactional episodes.² In addition, there has been a higher prevalence of serological markers of contact with HBV in leprosy patients, compared to the general population.³⁻⁵

Studies on the seroprevalence of HBV in leprosy have also analyzed the association of serological markers with clinical form, operational classification of leprosy^{4,6,7,8} and with the occurrence of leprosy reactional episodes.^{9,10} However, HBV DNA, the molecular marker of infection, has been poorly investigated in this group of patients⁸ and studies on occult HBV infection in leprosy patients have not yet been conducted in Brazil, country with the second largest number of leprosy cases in the world, after India.¹¹

Occult HBV infection in leprosy patients may predispose to viral reactivation in cases of immunosuppression determined by the disease itself or its treatment and also to the occurrence of progressive hepatic damage, with evolution to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, especially if the patient is submitted to other hepatotoxic factors,^{12,13} as is the case of drugs used in leprosy polychemotherapy, which demonstrates the importance of diagnosing this form of HBV infection in these patients.

OBJECTIVES

The aim of this study was to investigate the frequency and epidemiological factors associated with occult HBV infection in leprosy patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients and data collection

Between February 2015 and January 2016, a cross-sectional study was carried out including patients with leprosy treated at the outpatient dermatology clinic of the Hospital for Infectious Diseases in João Pessoa, Paraíba, Northeast region of Brazil. These patients were invited to participate in the study, by signing an informed consent form. Epidemiological data were obtained through interview and consultation of patients' medical records. Among the clinical data obtained from the medical records were the classification of leprosy (multibacillary or paucibacillary), clinical form (tuberculoid, borderline, lepromatous, neural, indeterminate) and previous history of reactional episode (type 1 and/or type 2), the latter being evaluated in patients who concluded polychemotherapy, since such immunological phenomena are observed mainly during treatment.¹⁴ Risk factors for HBV acquisition, including behavioral factors, were also investigated. Individuals previously diagnosed with HIV/AIDS or transplanted were excluded, because of the possibility of influence of such clinical conditions on their immunological status and, consequently, on the occurrence of occult infection.

Patients were submitted to collection of blood samples, which were centrifuged to obtain serum and plasma for laboratory analysis. Those whose laboratory results were compatible with HBV infection were then referred to the Sector of Viral Hepatitis of the same hospital for treatment and follow-up.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco, under the number CAAE 31249014.0.0000.5208.

Selection of patients for HBV DNA screening

Patients with negative result for the HBsAg serologic marker and positive result for the anti-HBc and/or anti-HBs serologic markers were selected for HBV DNA screening. For the serological tests, commercial immunoenzymatic kits (HBsAg, Wiener, Argentina; anti-HBc and anti-HBs, Biokit, Spain) were employed in the Virology Sector of Keizo Asami Immunopathology Laboratory (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE). As only patients with negative HBsAg were selected, those with detection of HBV DNA were considered to have occult HBV infection.

HBV DNA detection by Real-Time PCR

Plasma samples of selected patients were submitted to extraction, amplification and quantification of HBV DNA in the Central Public Health Laboratory of the State of Paraíba (LACEN-PB) by automated real-time PCR system using the commercial kit Abbott RealTime HBV assay (Abbott, USA), with lower limit of quantification of 10 IU/mL of HBV DNA (34 copies).

Data analysis

Univariate analysis of the association between epidemiological factors and the presence of occult HBV infection was carried out using the Qui-Square test or Fisher's exact test. The factors that were associated with occult infection ($p < 0.25$) were included in the initial model of multivariate analysis, using the backward method to construct the final model, containing the factors that remained with association ($p < 0.1$). The SPSS program, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), was used for these analyzes.

RESULTS

Among 403 leprosy patients evaluated for HBV serological markers, 114 patients with HBsAg negative and who were positive for anti-HBc and/or anti-HBs were selected. Of these, 59.6% were males, with a mean age of 42.9 years. Anti-HBc and anti-HBs were positive in

33, anti-HBc alone in 24 and anti-HBs alone in 57. Occult HBV infection was identified in six patients (5.3%). Table 1 shows the serological and molecular pattern of these patients.

Table 1 - Serological (anti-HBc and/or anti-HBs) and molecular (HBV DNA) patterns of leprosy patients with occult HBV infection.

Patient	Anti-HBc	Anti-HBs mUI/mL	HBV DNA	
			UI/mL	copies/mL
1	Positive	Negative	< 10*	< 34*
2	Positive	Negative	< 10*	< 34*
3	Positive	3	< 10*	< 34*
4	Negative	215	< 10*	< 34*
5	Negative	72	12,6	43
6	Negative	25	190	648

*In these patients, PCR technique used was not able to quantify the HBV DNA titre, although it detected the presence of this marker.

The vaccination history was not included in patients' records, but all six reported not having been vaccinated for hepatitis B. Three patients with occult infection had already completed polychemotherapy, and all three had a previous history of type 2 reactional leprosy episode and were treated with corticosteroids and thalidomide. Table 2 shows the frequency of the epidemiological factors analyzed, according to the presence of occult HBV infection (univariate analysis).

Table 2 - Association between clinical or behavioral factors and occult HBV infection in patients with leprosy of a Reference Center in Northeast region of Brazil, period 2015-2016.

	Occult HBV infection		Total N (%)	P value
	No N (%)	Yes N (%)		
Age (years)				
7 - 24	25 (23.1)	0 (0.0)	25 (21.9)	0.503
25 - 44	30 (27.8)	3(50.0)	33 (28.9)	
45 - 64	39 (36.1)	2 (33.3)	41 (36.0)	
65 - 84	14 (13.0)	1 (16.7)	15 (13.2)	
Biological sex				
Male	63 (58.3)	5 (83.3)	68 (59.6)	0.399
Female	45 (41.7)	1 (16.7)	46 (40.4)	
Operational classification				
Multibacillary	92 (85.2)	5 (83.3)	97 (85.1)	1.000
Paucibacillary	16 (14.8)	1 (16.7)	17 (14.9)	
Clinical form^a				
Tuberculoid	13 (13.3)	1 (25.0)	14 (13.7)	0.376
Borderline	46 (46.9)	3 (75.0)	49 (48.0)	
Lepromatous	35 (35.7)	0 (0.0)	35 (34.3)	
Others	4 (4.1)	0 (0.0)	4 (3.9)	
History of surgery				
No	52 (48.1)	4 (66.7)	56 (49.1)	0.434
Yes	56 (51.9)	2 (33.3)	58 (50.9)	

History of hospitalization				
No	57 (52.8)	3 (50.0)	60 (52.6)	
Yes	51 (47.2)	3 (50.0)	54 (47.4)	1.000
History of blood transfusion				
No	102 (94.4)	5 (83.3)	107 (93.9)	
Yes	6 (5.6)	1 (16.7)	7 (6.1)	0.322
History of acupuncture, tattoo or piercing				
No	90 (83.3)	6 (100.0)	96 (84.2)	
Yes	18 (16.7)	0 (0.0)	18 (15.8)	0.587
History of sharing cutting objects				
No	106 (98.1)	6 (100.0)	112 (98.2)	
Yes	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	1.000
History of drug use^{b, c}				
No	103 (97.2)	6 (100.0)	109 (97.3)	
Yes	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.7)	1.000
Have initiated sex life^c				
No	9 (8.5)	1 (16.7)	10 (8.9)	
Yes	97 (91.5)	5 (83.3)	102 (91.1)	0.437
Sexual orientation^c				
Homosexual or bisexual	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	
Heterosexual	105 (99.1)	6 (100.0)	111 (99.1)	1.000
History of sexually transmitted infection^c				
No	100 (94.3)	5 (83.3)	107 (93.9)	
Yes	6 (5.7)	1 (16.7)	7 (6.1)	0.327
Number of sexual partners in the last year^c				
0	36 (34.0)	2 (33.3)	38 (33.9)	
1	66 (62.3)	4 (66.7)	70 (62.5)	
2 or more	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (3.6)	1.000
History of reactional episode^d				
Only type 1	29 (46.0)	0 (0.0)	29 (43.9)	
Only type 2	12 (19.0)	3 (100.0)	15 (22.7)	
Type 1 e type 2	10 (15.9)	0 (0.0)	10 (15.2)	
Never had	12 (19.0)	0 (0.0)	12 (18.2)	0.017
History of reactional episode type 1^d				
No	25 (39.7)	3 (100.0)	28 (42.4)	
Yes	38 (60.3)	0 (0.0)	38 (57.6)	0.072
History of reactional episode type 2^d				
No	41 (65.1)	0 (0.0)	41 (62.1)	
Yes	22 (34.9)	3 (100.0)	25 (37.9)	0.05
Current treatment for reactional episode^{d, e}				
Only prednisone	22 (34.9)	1 (33.3)	23 (34.8)	
Only thalidomide	26 (41.3)	0 (0.0)	26 (39.4)	
Prednisone and thalidomide	4 (6.3)	0 (0.0)	4 (6.1)	
None	11 (17.5)	2 (66.7)	13 (19.7)	0.205
Report of vaccination for hepatitis^f				
No or not known by the patient	103 (95.4)	6 (100.0)	109 (95.6)	
Yes	5 (4.6)	0 (0.0)	5 (4.4)	1.000

^aPatients whose clinical form was not included in the medical record were excluded.

^bInhalable, injectable or in the form of a cigarette (marijuana).

^cFor patients 13 years of age or older.

^dIn patients who have already completed polychemotherapy.

^eAt the time of collection of the blood sample.

^fBased on the patients' reports, since the vaccination history was not included in the medical records.

In the univariate analysis, the factors that were associated with occult HBV infection (previous or current history of reactional episode, type 1 reactional episode, type 2 reactional episode, current treatment for reactional episode) were included in the initial model of multivariate analysis. Only the history of type 2 reactional episode remained in the final model of analysis ($p = 0.072$, OR = 4.97, 95% CI = 0.87 - 28.52).

DISCUSSION

Brazil is responsible for 13% of the new cases of leprosy in the world [11]. With regard to HBV, it is considered a country of "low" endemicity, with a prevalence of HBsAg estimated at 0.65%.¹⁵ In the Northeast region, it was reported anti-HBc prevalence of 9.8% and HBsAg of 0.19% in the general non-vaccinated population¹⁶. Although the vaccine history was not included in the medical records of the patients studied, it is possible that the great majority were not vaccinated for HBV, since in Brazil vaccination against HBV for children less than one year old was implemented less than 20 years ago, and the mean age of the study patients was 42.9 years.¹⁷

The prevalence of occult HBV infection is influenced by a number of factors, such as sensitivity of the technique employed and epidemiological characteristics of the studied population, which makes it difficult to compare different studies, caution being required in interpretation of results.¹⁸

The highest prevalence of occult infection has been described in immunosuppressed patients and in populations with a higher risk of HBV acquisition, such as people with HIV/AIDS,^{19,20} patients with chronic hepatitis C,²¹ patients from hemodialysis clinics,²² injecting drug users,²³ as well as other population groups, such as patients with tuberculosis.²⁴ In healthy blood donors, occult HBV infection occurs at low frequencies.^{25,26}

In India, Banerjee et al. (1994)⁸ performed HBsAg and HBV DNA screening in 41 leprosy patients, identifying one of these markers in 48.8% of the patients. However, the technique used to identification of HBV DNA did not have adequate sensitivity to detect the low titers typically found in the occult infection. In Brazil, a study that investigated HBV DNA in leprosy patients had not yet been conducted.

The frequency of HBV occult infection in the present study (5.3%) was lower than that reported in people with HIV/AIDS, which was 13.6% and 14% in the studies of Sucupira et al. (2006)¹⁹ and Araújo et al. (2008),²⁰ respectively, and also lower than that reported in

patients with tuberculosis (coinfected or not with HIV).²⁴ However, it was higher than that observed by Albuquerque et al. (2012)²² in patients from hemodialysis clinics (1.5%) in the same region of the present study (Northeast of Brazil). However, in addition to employing less sensitive PCR techniques, the studies previously cited^{19,20,22,24} included only patients with anti-HBc positivity, whereas, in the present study, patients with anti-HBs positive alone were also included.

With respect to the studies in healthy individuals candidates for blood donation, the frequency in leprosy patients (5.3%) was also higher than that observed by Levi et al. (2013),²⁵ who found occult infection in only 0.02% of the studied individuals, using a high sensitivity nucleic acid amplification test (detection limit of 3.8 IU/mL), and by Moresco et al. (2014),²⁶ who studied only candidates to blood donation with negative HBsAg and positive anti-HBc and identified HBV DNA in 2.7% using real-time PCR with detection limit of 24 IU/mL.

In occult HBV infection, HBV DNA levels are generally found to be lower than 200 IU/mL. When higher levels are detected, it is possible to be a "false occult infection", which occurs due to a mutation in virus S antigen, so that HBsAg is not detected by commercially available ELISA kits.¹ The six patients with occult infection had low levels of HBV DNA, which testified against the possibility of "false occult infection". Occult infection may occur due to HBV reactivation secondary to an immunological imbalance of the host. The presence of HBV DNA at very low levels could be explained by the fact that the host immune system is still able to maintain a strong suppression of viral gene expression, limiting HBV replication to the lowest possible level.^{12,27}

The typical serological pattern of occult infection is isolated anti-HBc positivity,^{1,28} which occurred in only two patients of the study. On the other hand, occult infection was identified in three patients with anti-HBs positive alone, corroborating findings by Stramer et al. (2011).²⁹ However, according to Hollinger and Sood (2010),³⁰ higher levels of HBV DNA should occur in patients with anti-HBc positive alone, which was not observed in the present study, in which the highest titers were detected in patients with anti-HBs positive alone.

Regarding the clinical factors, although no statistical association has been found, five of the six patients with occult infection had multibacillary leprosy, suggesting that the immunological mechanisms favoring the development of more widespread clinical forms of the disease could also favor the occurrence of occult infection. On the other hand, since occult infection is more common in populations with a higher prevalence of HBV,¹ its greater occurrence in multibacillary patients may be related to a higher exposure to risk factors for

acquisition of HBV.^{4,16} These factors were observed in four of the six patients with occult infection (previous history of hospitalization, surgery, hemotransfusion and sexually transmitted infection).

With respect to previous history of leprosy reactional episodes, Rego et al. (2007) identified association of type 1 reactional episode with presence of HBV and/or HCV serological markers. On the other hand, Machado et al. (2015)¹⁰ did not identify such association, but found an association between anti-HBc positivity and occurrence of neuritis and neural function deficit. Thus, it is possible that interactions between virus and *Mycobacterium leprae* may induce in the host an inflammatory response against the mycobacterial antigens, leading to the triggering of reactional leprosy episodes or influencing the evolution of the disease.³¹ In the present study, in patients who concluded polychemotherapy, it was identified an association between history of type 2 reactional episode and occult infection in univariate analysis ($p = 0.017$). However, in multivariate analysis, the statistical significance of this association was reduced ($p = 0.072$). This result may have been influenced by the small number of patients with occult infection, which reduces statistical analysis power.

However, it is still unclear whether the presence of the virus has a direct influence on these interurrences of the disease, such as reactional episodes, or whether other factors are involved in this association.¹⁰ In addition, it is not possible to determine, through cross-sectional studies, whether the presence of the virus would influence the triggering of the reactional episode or if, on the contrary, the immunological phenomena characteristic of the reactional episode or its treatment would influence the triggering of viral replication. No study has yet been conducted addressing the relationship between occult HBV infection and the occurrence of leprosy reactional episode. Further research is needed to include a larger number of patients, in order to increase the statistical power of association analysis, to elucidate the relationship of occult HBV infection with leprosy and reactional episodes.

CONCLUSION

This was the first study on occult HBV infection in leprosy patients, whose frequency was 5.3%, with higher levels of HBV DNA detected in patients with anti-HBs positive alone, evidencing that viral replication can occur even in the presence of this serological pattern. There was a higher occurrence of occult HBV infection in patients with type 2 reactional episode, reflecting the possibility that immune changes induced by the presence of the virus

may contribute to the onset of this type of reactional episode or that, conversely, changes induced by the reactional episode or by its treatment may influence viral replication.

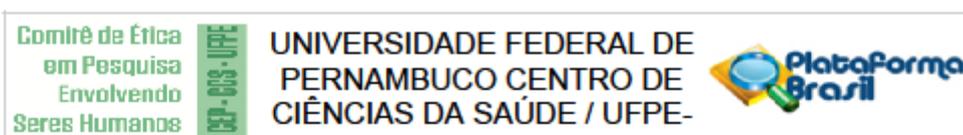
REFERENCES

1. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;**49**(4):652-7.
2. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* 2011;**11**(6):464-70.
3. Rosa H, Costa AP, Ferraz ML, et al. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, central Brazil. *Rev Inst Med Trop* 1992;**34**(5):421-6.
4. Ramos JM, Costa e Silva ÁM, Martins RM, Souto FJ. Prevalence of hepatitis B and C virus infection among leprosy patients in a leprosy-endemic region of central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;**106**(5):632-4.
5. Leitão C, Ueda D, de Moraes Braga AC, Boldt AB, Messias-Reason IJ. Leprosy and hepatitis B coinfection in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2014;**18**(1):8-12.
6. Blumberg BS, Melartin L, Lechat M, Guinto RS. Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. *Lancet* 1967;**2**(7508):173-6.
7. Zyngier FR, Costa FG, Zilberman SD, et al. Prevalence of HBsAg in a Brazilian leprosarium. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979;**73**(5):599.
8. Banerjee K, Ghosh S, Moudgil KD, Khandekar P. Status of HBV DNA and HBsAg in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;**62**(3):444-6.
9. Rego VP, Machado PR, Martins I, Trindade R, Paraná R. Type 1 reaction in leprosy: characteristics and association with hepatitis B and C viruses. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;**40**(5):546-9.
10. Machado PR, Machado LM., Shibuya M, Rego J, Johnson WD, Glesby MJ. Viral Co-infection and Leprosy Outcomes: A Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;**9**(8):e0003865.
11. World Health Organization (WHO), Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Wkly Epidemiol Rec* 2016;**91**(35):405-20.
12. Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection. *Ann Gastroenterol* 2014;**27**(1):15-19.
13. Trigo C, do Brasil PE, Costa MJ, de Castro L. Occult hepatitis B virus infection: clinical implications in tuberculosis treatment. *J Viral Hepat* 2016;**23**(12):1027-35.

14. Antunes DE, Araujo S, Ferreira GP, et al. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013;**108**(7):901-8.
15. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2016;**386**(10003):1546-55.
16. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, et al. Hepatitis Study Group, Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009;**81**(2):240-7.
17. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. 1st edn. 2010. Available at: http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/prot_clinico_diretrizes_terapeuticas_hep_B.pdf (last accessed 22 November 2016).
18. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 2014;**6**(12):860-9.
19. Sucupira MV, Mello FC, Santos EA, Niel C, Rolla VC, Arabe J, Gomes SA. Patterns of hepatitis B virus infection in Brazilian human immunodeficiency virus infected patients: high prevalence of occult infection and low frequency of lamivudine resistant mutations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;**101**(6):655-60.
20. Araujo NM, Branco-Vieira M, Silva AC, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients: Evaluation of biochemical, virological and molecular parameters. *Hepatol Res* 2008;**38**(12):1194-1203.
21. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;**341**(1):22-6.
22. Albuquerque AC, Coelho MR, Lemos MF, Moreira RC. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;**45**(5):558-62.
23. Matos MA, Ferreira RC, Rodrigues FP, et al. Occult hepatitis B virus infection among injecting drug users in the Central-West Region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013;**108**(3):386-9.

24. Aires RS, Matos MA, Lopes CL, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J Clin Virol* 2012;**54**(4):327-31.
25. Levi JE, Pereira RA, Polite MB, et al. One window-period donation in two years of individual donor-nucleic acid test screening for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;**35**(3):167-70.
26. Moresco MN, Virgolino HA, de Moraes MP, et al. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. *Vox Sang* 2014;**107**(1):19-25.
27. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**(8):479-86.
28. Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;**17**(12):1553-7.
29. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011;**364**(3):236-47.
30. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat* 2010;**17**(1):1-15.
31. Machado PR, Johnson WD, Glesby MJ. The role of human T cell lymphotropic virus type 1, hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfections in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;**107**(Suppl 1):43-8.

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HANSENÍASE E COINFECÇÃO COM OS VÍRUS DA HEPATITE B OU C E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS

Pesquisador: Joanne Elizabeth Ferraz da Costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31249014.0.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 708.925

Data da Relatoria: 02/07/2014

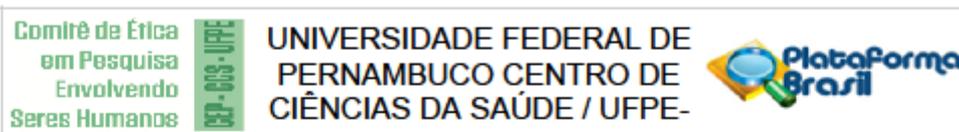
Apresentação do Projeto:

O documento intitulado "Hanseníase e co-infecção com os vírus da hepatite B ou C e características clínicas e epidemiológicas associadas" trata-se de Projeto de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – UFPE da doutoranda Joanne Elizabeth Ferraz da Costa sob orientação da Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho.

Pesquisas realizadas em algumas regiões brasileiras (Centro-Oeste e Sul) relataram o encontro de uma maior prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) ou vírus da hepatite C (HCV) em pacientes hansênicos, em comparação com a prevalência desses vírus na população geral. Contudo, fatores epidemiológicos ou clínicos implicados nessa maior prevalência ainda não estão completamente elucidados, e a relevância de características socioeconômicas ou comportamentais ainda não foi investigada neste contexto. Além disso, a pesquisa do DNA viral por técnica de biologia molecular pode ser útil para uma melhor estimativa da prevalência dessas infecções nos pacientes hansênicos.

Ademais, existe a hipótese de que a presença do HBV e/ou HCV possa desencadear a ocorrência de episódios reacionais hansênicos. Assim, este estudo também pretende estimar a prevalência da coinfeção em pacientes que apresentaram episódios reacionais e investigar características associadas, contribuindo para o conhecimento da associação entre o HBV e/ou HCV e os episódios

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 708.925

reacionais.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a frequência e os fatores de risco para a coinfeção HBV e/ou HCV em pacientes com hanseníase e identificar as características clínicas da hanseníase associadas a essas coinfeções, em centro de referência para hanseníase na Paraíba no período de 2014 a 2015.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Em pacientes com hanseníase atendidos em centro de referência para hanseníase na Paraíba, no período de 2014 a 2015:

- Determinar a frequência do anti-HBc total, HBs Ag, Anti-HBs e HBV DNA
- Determinar a frequência do anti-HCV e HCV RNA
- Identificar fatores de risco para a aquisição do HBV ou HCV: Sexo, Idade, Escolaridade, Forma de coleta de resíduos (esgoto) do domicílio atual, Institucionalização prévia; Hemotransfusão prévia e Hospitalização prévia; Início de vida sexual e História prévia de DST; Uso de drogas e Presença de tatuagem; Tempo de PQT ; Ocorrência de episódio reacional e Tipo de episódio reacional; Tempo do primeiro episódio reacional em relação à PQT; Número de episódios reacionais durante a PQT
- Identificar características clínicas da hanseníase associadas às coinfeções: Classificação operacional ; Forma clínica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos para a saúde são mínimos, sendo relacionados ao constrangimento da entrevista e ao desconforto da coleta de sangue. O paciente será beneficiado pela possibilidade de diagnóstico da infecção pelo HBV e pelo HCV

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de corte transversal, no qual serão determinadas a frequência, os fatores de risco e as características clínicas da hanseníase associadas à co-infecção com HBV e/ou HCV.

Serão avaliados 300 Pacientes que apresentam ou que apresentaram hanseníase, atendidos no Hospital Clementino Fraga- Paraíba no período de 2014 a 2015. Os pacientes incluídos serão submetidos à entrevista e os números de seus prontuários serão registrados para posterior revisão e obtenção de dados que serão utilizados no preenchimento de questionário elaborado para a pesquisa, sendo garantido o sigilo das informações. As variáveis clínicas necessárias ao estudo também poderão ser obtidas através de consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Será coletado 4 mL de sangue periférico por punção venosa. As amostras

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

<p>Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos</p>		<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-</p>	
---	---	--	---

Continuação do Parecer: 708.925

serão processadas no Setor de Virologia do LIKA, utilizando kits de ELISA para identificação dos marcadores sorológicos para HBV, bem como será utilizado técnicas de PCR. Os critérios de inclusão e exclusão estão adequadamente definidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi anexada na plataforma a carta de anuência da diretora do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga (Paraíba) e carta de anuência do Diretor do LIKA- UFPE. O cronograma é compatível com os objetivos da pesquisa. O projeto será financiado em parte pelo Edital de Multi-usuários (PROPESQ/UFPE), processo 23076.018009/2013-11, montante de 19.900,00 reais, e em parte pela pesquisadora principal. Foram anexados Termo de confidencialidade, TALE e TCLE para os participantes, todos redigidos de forma clara e adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de grande relevância, com boa fundamentação teórica. Cumpriu com todos os termos de apresentação obrigatória.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de "Notificação " e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado .

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS			
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.740-600		
UF: PE	Município: RECIFE		
Telefone: (81)2126-8588	Fax: (81)2126-8588	E-mail: cepccs@ufpe.br	

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos	CEP - CCS - UFPE	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	-------------------------	---	---

Continuação do Parecer: 708.925

RECIFE, 03 de Julho de 2014

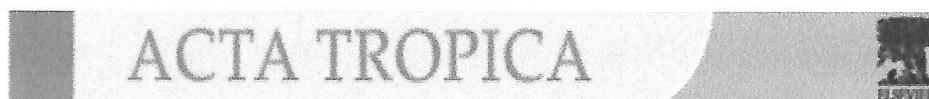
Assinado por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO B - SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 AO PERIÓDICO ACTA TROPICA

16/02/2017

MS Landing



Maria R.

[Home](#) [Reports](#)


ACTROP_2017_168 | Research Paper

PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS B AND C VIRUSES IN PATIENTS WITH LEPROSY

Maria Rosângela Coêlho | Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Brazil.



Zip File

Status: **With Journal (0 days)** | Submitted: 16/Feb/2017
[Overview](#)

[Files](#)

[Messages](#)
Other Authors [Show Details](#)

Joanne Costa, Viviane Morais, Juliana Gonçalves, Dayvson Silva

[Contact Editor](#)

Abstract

It has been reported a higher seroprevalence of HBV and HCV in leprosy patients than in the general population, but the reasons for these findings are not yet clear. On the other hand, there is evidence that these viruses may influence the onset of leprosy reactional episodes, an important cause of neurological sequelae. This study aimed to determine seroprevalence and risk factors for HBV and HCV in leprosy patients and to investigate its association with reactional episodes. Patients attended from 2015 to 2016 at a Reference Center in Leprosy in Northeastern region of Brazil, were interviewed and underwent blood sample collection and had their records reviewed, investigating clinical, socioeconomic and behavioral factors. Biological samples were tested for HBV serological markers (HBsAg, anti-HBs and anti-HBc) and HCV (anti-HCV) by ELISA and, in the anti-HCV positive samples, HCV RNA was screened by real time PCR, using the SPSS program to analyze the data. A total of 403 leprosy patients were included. There was no detection of HBsAg, but anti-HBc was positive in 14.1%. Multibacillary leprosy (0.057), health-related work (0.011) and lower educational level (0.035) were associated with anti-HBc. Anti-HCV was positive in 0.5% and there was no detection of HCV RNA. No association was identified between anti-HCV and the epidemiological factors. There was also no association of anti-HBc or anti-HCV with leprosy reactional episodes. Non-detection of HBsAg contradicts the hypothesis that leprosy patients have immune deficit that make them more prone to chronic HBV infection. Thus, the seroprevalence of HBV and HCV was similar to that of the general population, and no association of HBV or HCV markers with leprosy reactional episodes was observed.

Keywords

Leprosy; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus.

[Additional Information](#)
[View](#)
[References](#)
[View](#)

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | [Terms of Use](#) | [Privacy Policy](#) | [About Us](#)
 Cookies are set by this site. To decline or learn more, visit our [Cookies page](#).

ANEXO C - SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 AO PERIÓDICO JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ScholarOne Manuscripts™ Maria Rosângela Coêlho ▾ Instructions & Forms Help Log Out

JEADV **EADV**
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

Home Author Review

Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation



Thank you for your submission

Submitted to Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

Manuscript ID JEADV-2017-0635

Title OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH LEPROSY IN A REFERENCE CENTER IN BRAZIL

Authors Costa, Joanne
Morais, Viviane
Gonçales, Juliana
Medeiros, Ana Anizia
Barroso, Haline
Compri, Adriana
Fukasawa, Lucila
Moreira, Regina
Coêlho, Maria Rosângela

Date Submitted 26-Mar-2017