

## Hepatite B na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

Alberto Saraiva Tibúrcio<sup>1</sup>, Kátia Martins Lopes de Azevedo<sup>2</sup>

### RESUMO

Estudo retrospectivo de 73 pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) internados na Enfermaria de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Antônio Pedro, Niterói, Brasil, no período de 10 de abril de 1985 a 10 de abril de 1993. Destes 73 pacientes, 52 (71,2%) possuíam evidências sorológicas de infecção pelo vírus da hepatite B. Baseando-se em uma revisão da literatura sobre as interações da SIDA com a hepatite B e com outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), foi feita uma análise do comportamento epidemiológico da hepatite B entre os 73 pacientes desta casuística. O autor destaca a importância de se pesquisar a hepatite B e outras DST em pessoas portadoras do VIH ou com SIDA, visando uma estratégia de profilaxia da hepatite B para estes pacientes, seja por uma educação sanitária, seja por imunização ativa e passiva.

Estudo da Hepatite B em portadores da SIDA.

**PALAVRA-CHAVE:** Hepatite B; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### ABSTRACT

Seventy-three patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), admitted to the infectious and Parasitic Diseases Ward at Hospital Universitário Antônio Pedro in Niterói, from April, 10th 1985 to April, 10th, 1993, were retrospectively studied. Of these 73 patients, 52 (71,2%) had serological evidence of infection with the hepatitis B virus (HBV). After a review of the literature about the possible interactions of AIDS with hepatitis B and other sexuality transmitted diseases (STD), an analysis of the epidemiological profile of all 73 patients en-

rolled in the study was performed. The author highlights the importance of screening HIV carriers or AIDS patients for hepatitis B and other STD, aiming to establish a strategy for the prophylaxis of hepatitis B on these people, either by sanitary education, or by active and passive immunization.

Hepatitis B in AIDS patients study.

**KEY WORDS:** Hepatite B; Acquired Immunodeficiency Virus.

### INTRODUÇÃO

No início da década de 80, foi verificado pelos *Centers for Disease Control* (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) que estava ocorrendo um aumento da demanda, por parte de vários hospitais daquele país, de uma certa medicação (pentamidina). A pentamidina, utilizada no tratamento de pneumonias por *Pneumocystis carinii*, era disponível na época apenas sob controle daquela instituição (Setúbal et al., 1989, p. 15). Ao ser investigada a causa do aumento de incidência daquele tipo de pneumonia entre pacientes jovens, do sexo masculino, de comportamento homossexual e/ou usuários de drogas injetáveis, chegou-se à conclusão de que se tratava de uma nova doença e que possivelmente, seu agente etiológico seria um vírus (Lapierre, 1991, p. 133). Posteriormente, em fevereiro de 1983, conseguiu-se identificar o vírus da então denominada Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), o HIV (do inglês, Human Immunodeficiency Virus) ou VIH (do português, Vírus da Imunodeficiência Humana).

O VIH pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Lentiviridae*, cuja principal característica é o longo período de incubação até o aparecimento da doença. São conhecidas duas variedades do VIH, ambas podendo causar SIDA: tipo I, mais en-

<sup>1</sup> Especialista em Doenças Sexualmente Transmissíveis; Mestrando em DIP-UFF.

<sup>2</sup> Professora do Departamento de Medicina Clínica - UFF.

Endereço Para Correspondência:

Mauro Romero Leal Passos

Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis MIP/CMB/CCM - Universidade Federal Fluminense

Rua Hernani de Melo, 101 - Anexo

24.210-130 - Niterói - Rio de Janeiro - Brasil

e. mail: MIPMAUR@VM.UFF.BR. - http://www.uff.br/dst/

contrado nos Estados Unidos da América, Europa, América do Sul e África Central, e o tipo 2, na África Ocidental.

Após a infecção, a replicação viral se efetua basicamente em três etapas: *penetração do VIH na célula, inserção dos genes do VIH no DNA da célula hospedeira, e expressão de novas partículas virais*. O VIH se une a suas células-alvo através da interação das glicoproteínas (gp 120 e gp 41) da superfície de seu envoltório com as proteínas CD4 localizadas nas membranas celulares. O envoltório viral e a membrana celular então se fundem e os componentes internos do vírus (nucleocapsídeo, RNA e diversas outras proteínas, entre as quais a transcriptase reversa) penetram no citoplasma da célula. No citoplasma, e sob ação da transcriptase reversa, o RNA viral é transcrito para DNA, o qual pode se incorporar, ou não, ao genoma localizado no núcleo desta célula. A partir da integração do DNA viral ao genoma da célula, pode ocorrer sua expressão em RNA mensageiro e proteínas virais. Uma vez produzidas, estas proteínas são reunidas e se deslocam rumo à membrana da célula por onde são liberadas para o meio extracelular na forma completa de vírus, os quais podem infectar outras células. O VIH possui propriedades citopáticas e pode produzir alterações no sistema imunológico do ser humano principalmente pela destruição de linfócitos T que expressam receptores CD4 em sua superfície, embora potencialmente possam infectar qualquer célula do organismo que expresse, ou não, este receptor. À medida que a imunodeficiência progride, surgem as infecções oportunistas e as neoplasias (Levy, 1992, *passim*).

Atualmente, a SIDA adquiriu proporções epidêmicas ao nível mundial, comentando também pessoas que não pertenciam aos grupos de risco iniciais, principalmente através da transmissão por via sexual (Moss e Kreiss, 1990, p. 1767). A hepatite B (HVB) é uma infecção viral, causada pelo vírus da hepatite B (VHB), bastante prevalente na população humana, porém a incidência real de pessoas acometidas a cada ano não é conhecida com precisão (Tibúrcio & Passos, 1994, p. 24). A via sexual pode contribuir aproximadamente com até um terço dos casos de HVB aguda, sendo a maioria dos casos restantes devido à transmissão parenteral, perinatal, ou como resultado de contatos familiares durante a infância (particularmente entre mãe e filho).

Como se sabe, tanto o HIV como o VHB compartilham das mesmas vias de transmissão, quais sejam a sexual e a parenteral: compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis e transfusão de sangue e seus derivados (Horvath & Raffani, 1994, p. 339).

O autor desta monografia, médico com formação em Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP), ficou motivado na escolha deste assunto após verificar, durante um levantamento prévio dos prontuários no arquivo do Hospital Universitário Antônio Pedro, a grande prevalência da infecção pela hepatite B em pacientes portadores de SIDA.

O propósito deste trabalho foi contribuir no estudo da hepatite B entre pacientes portadores de SIDA

- para verificar o comportamento epidemiológico da hepatite B entre pacientes portadores de SIDA;

- saber se o relato de uma história prévia de hepatite por parte dos pacientes influenciou na solicitação da sorologia para hepatite B para os mesmos;

- saber se existe uma correlação entre a presença de hepatite B e outras DST entre os pacientes desta casuística;

- reunir elementos epidemiológicos subsidiários visando a elaboração futura de uma rotina para a pesquisa da hepatite B entre pacientes portadores de SIDA.

## HEPATITE B

O VHB é um DNA-vírus, da família Hepadnaviridae, com tropismo para as células hepáticas, longo período de incubação (28 a 160 dias), podendo causar infecções agudas e crônicas (Coelho, 1994, p. 263). O VHB é estável ao éter, à luz ultravioleta, ao calor de 600°C durante quatro horas e, no plasma armazenado à temperatura de 31,60°C, por até seis meses. É *inativado* quando exposto a 1002°C por 20 minutos, em autoclave por 30 minutos ou ao calor seco (1600°C) por 60 minutos. (Lyra, 1993, p. 1258).

O VHB possui basicamente três tipos de morfologia à microscopia eletrônica, porém somente a partícula de Dane representa o complexo viral completo, contendo um envoltório (ou envelope) externo e o nucleocapsídeo. No envoltório externo localiza-se o antígeno HBsAg, enquanto o nucleocapsídeo contém o HBcAg, antígeno central ou "core" (Tibúrcio & Passos, *op. cit.*, p. 24).

O advento da sorologia para hepatite B permitiu verificar que portadores de antigenemia crônica (presença do HBsAg no sangue por mais de seis meses) podem servir como reservatórios para o VHB e que diversos fluidos orgânicos tais como sêmen, saliva, urina e mesmo as fezes podem conter partículas infectantes (Mintz & Drew, 1983, p. 1159).

O dano hepático que se segue à infecção pelo VHB é devido à resposta imune do tipo celular desencadeada pelo hospedeiro. Linfócitos T citotóxicos, dirigidos contra o VHB, são os responsáveis pela destruição dos hepatócitos. Deste modo, a infecção pelo VHB em pacientes com reduzida imunidade celular tende a ser assintomática e de caráter crônico.

A produção de HBsAg durante a infecção pelo VHB, com síntese *simultânea* de anti-HBs por parte do hospedeiro, pode resultar em doença por imunocomplexos, caracterizada por febre, exantema, artralgias, artrite e, raramente, glomerulonefrite (Mills, 1991, p. 652).

**SIGNIFICADO DOS MARCADORES VIRAIS DA HEPATITE B**

Os antígenos virais da hepatite B e seus respectivos anticorpos são:

**HBsAg =>** antígeno identificado na superfície do VHB. É encontrado no sangue em altas concentrações, podendo também ser encontrado em outros líquidos orgânicos (Lyra, *op. cit.*, p. 1259). Aparece no soro durante a doença aguda entre duas e 12 semanas antes das manifestações clínicas e laboratoriais da hepatite, desaparecendo por volta do sexto mês de exposição (Tibúrcio & Passos, *op. cit.*, p. 25). Por imunofluorescência, pode ser detectado nos hepatócitos, nos rins, nos vasos sanguíneos e nos linfócitos circulantes (Lyra, *op. cit.*, 1259).

Em alguns pacientes, após uma infecção primária pelo VHB autolimitada, este antígeno não é detectado no sangue e os pacientes geralmente cursam de forma assintomática com discreta elevação dos níveis séricos das transaminases (Robinson, 1990, p. 1210 e 1219).

O HBsAg apresenta heterogeneidade antigênica com quatro subtipos (adw, ayw, adr, ayr), sendo o determinante "a" comum a todos os subtipos. Por isso, vacinas preparadas a partir de um subtipo do HBsAg conferem imunidade aos demais subtipos (Lyra, *op. cit.*, p. 1259).

**anti-HBs =>** é o marcador que aparece durante o período de convalescência (período pós-ictérico) de um episódio agudo de hepatite B, em média um a dois meses após a normalização das transaminases, e persiste por vários anos. Uma minoria dos pacientes com hepatite B aguda não apresenta anti-HBs detectável no soro (Ibid., p. 1259).

Embora a presença deste anticorpo confira imunidade ao VHB, pois é do tipo neutralizante, raros pacientes com anti-HBs podem apresentar uma segunda infecção pelo VHB (Ibid., p. 1260).

A presença deste anticorpo em baixos níveis em pacientes sem história de vacinação sugere infecção em passado remoto, tendo os níveis de anti-HBc caído abaixo dos limites de detecção pela sorologia. Quando detectado no soro em altos níveis, na ausência de outros marcadores, sugere contato com fluidos contendo apenas o HBsAg ou vacinação (Robinson, *op. cit.*, p. 1220).

**HBeAg =>** pode ser encontrado no núcleo do hepatócito durante o processo de replicação viral, seja na hepatite aguda ou crônica e, geralmente, não é encontrado livre no plasma (Lyra, *op. cit.*, p. 1260).

**anti-HBe =>** aparece na fase sintomática da hepatite, podendo ser dosado nas frações IgM e IgG. Ao contrário do anti-HBs, este anticorpo não é do tipo neutralizante, não conferindo cura da infecção. Somente a fração IgM indica infecção aguda, pois a fração IgG pode permanecer em títulos baixos por vários anos,

ao lado do anti-HBs, ou nos casos de persistência crônica do HBsAg (1p. 1260).

**HBeAg =>** corresponde a uma pequena fração do peptídeo do HBeAg porém, ao contrário deste, pode ser detectado no soro, correlacionando-se com a replicação viral e com a infectividade do doente. Detectado precocemente no curso da hepatite B (p. 1260).

**anti-HBe =>** sua presença indica diminuição da replicação viral. Em cerca de 10 a 18% dos pacientes poderá ocorrer um intervalo de até quatro semanas entre o desaparecimento do HBeAg e o aparecimento do anti-HBe (1p. 1260).

**DNA-POLIMERASE =>** detectada no soro durante a fase pré-ictérica e, às vezes, em infecções crônicas. Já foram identificados anticorpos para esta enzima durante a fase de convalescência (p. 1260). Sua presença, tal como a do HBeAg, indica período de incubação tardio da hepatite B (Robinson, *op. cit.*, p. 1220).

**DNA VIRAL =>** pode ser detectado, através da técnica de hibridização molecular, em amostras de sangue ou tecido hepático, mesmo nas ausências de HBsAg, HBeAg ou anti-HBe. Atualmente, empregando-se a técnica de amplificação pela reação em cadeia de polimerase (PCR), a sensibilidade da hibridização pode ser aumentada em até 10.000 vezes. Quando for disponível comercialmente, a detecção de DNA viral no soro pode vir a substituir o sistema HBeAg / anti-HBe como indicador de replicação viral e infectividade (Lyra, *op. cit.*, p. 1261).

Vide no Quadro I as apresentações dos marcadores sorológicos de acordo com o estágio da infecção pela hepatite B, e na Figura 1, a resposta temporal dos antígenos e anticorpos durante as várias fases da infecção pelo VHB.

Este quadro não inclui as variações, pois os marcadores podem aparecer e desaparecer individualmente no curso da infecção pelo VHB (Robinson, *op. cit.*, 1219)

**HEPATITE B COMO DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL (DST)**

A importância da via sexual como meio de contágio da hepatite B é ressaltada em trabalhos de diversos autores (Alter, 1990, Alter & Margolis, Blumberg, 1990).

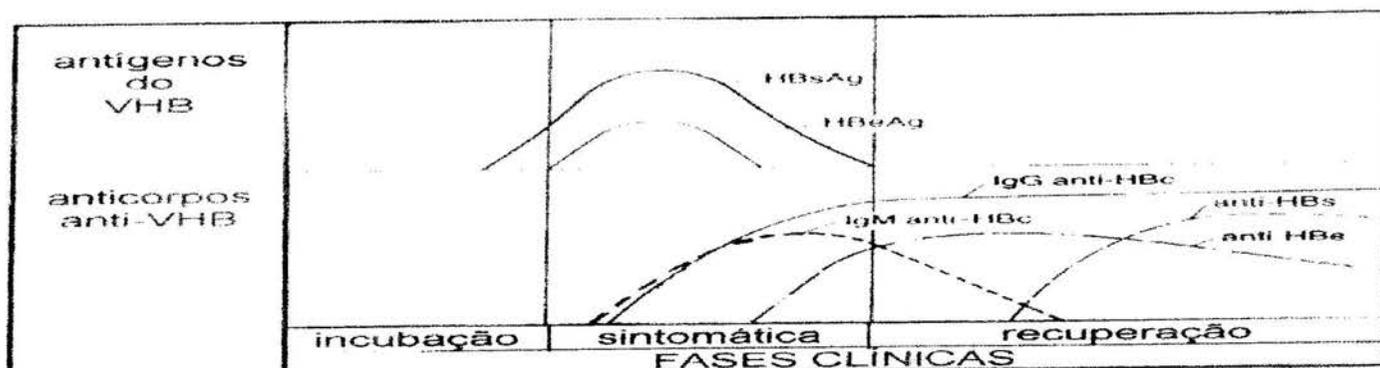
Estudos epidemiológicos realizados em clínicas de DST mostram que a prevalência de infecção pelo VHB entre os homens de comprometimento homossexual pode chegar a ser 10 a 15 vezes maior que entre os pacientes heterossexuais, o que poderia ser explicado pelo maior número de parceiros sexuais (Alter e Margolis, *op. cit.*, p. 1648). Outros fatores de risco contribuintes para a infecção pelo VHB entre os homens de comportamento homossexual seriam os vários episódios de DST, a promiscuidade sexual e o coito anal (p. 1648).

Um dado epidemiológico interessante é que indivíduos do sexo masculino são mais susceptíveis de se tornarem portadores crônicos, não desenvolvendo anticorpos anti-HBs, e permane-

QUADRO I - Marcadores sorológicos em diferentes estágios da hepatite B

ESTÁGIO DA INFECÇÃO	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc		HBeAg	anti-HBe
			IgM	IgG		
Período tardio de incubação	+	-	-	-	+/-	-
Hepatite B aguda	+	-	+	+	+	-
Hepatite B aguda HBsAg neg	-	-	+	+	-	-
Portador são do HBsAg	+	-	++	+++	-	+
Hepatite B crônica	+	-	++	+++	+	-
Infeção em passado recente	-	++	++	++	-	+
Infeção em passado remoto	-	+/-	-	+/-	-	-
Vacinação recente	-	++	-	-	-	-
Susceptível	-	-	-	-	-	-

Adaptado de Robinson, WS. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus, p. 1219.



Adaptado de Mills, J. Viral Infections, p. 653.

Fig. 1 - Resposta temporal dos antígenos e anticorpos durante as várias fases da infecção pelo VHB.

Adaptado de Mills, J. Viral Infections, p. 653.

cendo neste estado de portador por um período de tempo mais prolongado que pessoas do sexo feminino (Blumberg, *op. cit.*, p. 4).

#### PROFILAXIA DA HEPATITE B

A profilaxia da hepatite B inclui: medidas gerais, imunizações passiva e ativa.

Entre as medidas gerais temos: *higiene corporal*, principalmente a lavagem das mãos, *esterilização* de materiais em água fervente, pelo uso do aparelho de autoclave ou uso de calor seco, *desinfecção* com hipoclorito de sódio a 0,5 a 1,0% por 30 minutos ou solução de formalina a 40% por 12 horas, *controle higiênico dos excrementos*, uso de *sangue de doadores não-remunerados* (Lyra, *op. cit.*, p. 1275) e o uso de preservativos (condons) nas relações sexuais (Mintz e Drew, *op. cit.*, p. 1159).

A globulina imune da hepatite B (HBIG), usada desde 1977 para a imunização passiva, contém títulos de anti-HBs 100 a 1.000 vezes maiores que a gamaglobulina convencional, estando indicada na profilaxia pós-exposição ao VHB, com eficácia em torno de 70% (Ibid., p. 1275). A HBIG, usada na dose de

0,06 ml/kg via intramuscular, deve ser aplicada de preferência nas primeiras 24 horas após a exposição, com dose de reforço após 30 dias (Ibid., p. 1275) porém um regime combinado de HBIG e primeira dose de vacina pode ser administrado até duas semanas após a exposição (Coelho, *op. cit.*, p. 269). Dificilmente é encontrada no Brasil e seu custo é elevado.

A gamaglobulina convencional tem efeito mínimo ou mesmo ineficaz na hepatite B (Lyra, *op. cit.*, p. 1275).

Na imunização ativa utilizam-se vacinas produzidas a partir de plasma humano de portadores de HBsAg ou pela técnica de DNA recombinante. Três doses de 1 ml (reforços aos 30 e 180 dias após a primeira dose) conferem eficácia em 95% dos indivíduos imunocompetentes. Os títulos de anti-HBs mantêm sua atividade protetora por cinco anos, época em que deve ser aplicado novo reforço. Tem indicação nas profilaxias pré e pós-exposição, sendo que nos casos pós-exposição sua administração deve ser combinada com a imunização passiva (Ibid., p. 269).

A vacinação para a hepatite B está indicada para pessoas portadoras do VIH ainda não-expostas ao VHB, pois, havendo

exposição, estas pessoas têm um risco três vezes maior de se tomarem portadoras crônicas do VHB, se comparadas com pessoas não infectadas pelo VIH (Hecht, 1992, p. 14 - 15).

#### **SIDA E AS DIVERSAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

Ao se analisar a interação da SIDA com as diversas DST faz-se mister considerar os seguintes aspectos: efeito das DST sobre a transmissão do VIH; impacto da SIDA sobre a epidemiologia, história natural e resposta à terapêutica das DST; e, por fim, as estratégias de controle das DST e da SIDA.

Um estudo conduzido numa clínica para tratamento de doenças sexualmente transmissíveis em Baltimore, EUA, através de testagem anônima, encontrou uma prevalência de 5,2% de soropositividade para o VIH entre mais de 4.000 pessoas que procuravam aconselhamento e testagem voluntária. Neste estudo, a distribuição das pessoas infectadas pelo HIV, de acordo com faixa etária e sexo, foi parecida com a distribuição para outras doenças sexualmente transmissíveis. Outra conclusão deste estudo foi a de que existe uma forte correlação entre soropositividade para sífilis e/ou presença de uma úlcera genital com a soropositividade para o VIH (Quinn et al., 1988, p. 200 e 201).

A presença de uma úlcera genital causada pelo *Haemophilus ducreyi* (cancro mole), *Treponema pallidum* (cancro duro) ou de etiologia herpética, pode facilitar a transmissão do VIH. Estas ulcerações se apresentam com uma marcante infiltração linfocítica local e os linfócitos são as células-alvo para o VIH (Moss e Kreiss, *op. cit.*, p. 1771). No entanto, a associação da infecção pelo VIH com infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* ou papilomavírus humano (HPV, do inglês Human Papillomavirus) precisa ser melhor estudada, pois ainda não existem evidências convincentes de tais associações (Ibid., p. 1773 e 1774).

No Setor de DST da Universidade Federal Fluminense, entre 35 pacientes com SIDA acompanhados ambulatorialmente no período de 15 de abril de 1992 até 14 de outubro de 1993, as DST mais prevalentes foram a condilomatose genital (41,7% de 24 episódios de DST), a sífilis (20,8%), o herpes genital (12,5%) e a tricomoníase (8,3%). Neste estudo, entre todos os pacientes atendidos no Setor no mesmo período de tempo, foi encontrada uma taxa de soropositividade ao VIH de 6,1%, muito semelhante àquela referida no estudo realizado em Baltimore (Tibúrcio et al., p. 26 e 27).

O espectro de acometimento pelo HPV é amplo, incluindo infecções latentes, infecções subclínicas, lesões sintomáticas mínimas e as verrugas genitais. A presença de verrugas pode representar apenas um décimo do total de infecções genitais

pelo HPV, constituindo-se, deste modo, num indicador indireto da real incidência de infecções do trato genital por este vírus (Brown & Fife, 1990, p. 1574).

Em decorrência de campanhas educativas na área de saúde, nos Estados Unidos, ocorreu uma redução na incidência de infecção pelo VIH entre os homens de comportamento *homossexual*: a participação deste grupo entre os doentes de SIDA caiu de 63% (antes de 1985) para 56% (em 1989) segundo os CDC norte-americano. Além disso, o número de casos de proctite gonocócica entre os homens homossexuais, que era de 4.675 em 1978, caiu para 169 casos em 1988 (Moss e Kreiss, *op. cit.*, p. 1767 e 1768).

Por outro lado, a percentagem de pessoas com comportamento exclusivamente *heterossexual*, na incidência anual de SIDA dos Estados Unidos, aumentou de 0,9 para 4,0%, no período de 1983 a 1988. Possivelmente o consumo de drogas endovenosas e as mulheres, inicialmente, tenham sido os responsáveis pela introdução do VIH neste grupo populacional. Ainda entre a população *heterossexual*, houve um aumento de casos de sífilis e cancro mole - a sífilis, pelo consumo disseminado de cocaína, e o *cancro mole*, devido ao contato sexual com prostitutas (Ibid., p. 1769). A presença de doenças ulcerativas genitais, como foi comentado anteriormente, aumenta a possibilidade de infecção pelo VIH.

A infecção pelo VIH tem modificado a resposta do *H. ducreyi* e vírus herpes aos antimicrobianos. No caso da sífilis, pode ocorrer uma rápida progressão do estágio primário para o comprometimento neurológico e quanto ao HPV, a resposta aos tratamentos convencionais tem-se mostrado mais lenta (I p. 1775 a 1777).

Potsch (I 993 *passim*), em sua tese de mestrado, ressalta os seguintes aspectos da sífilis em pessoas infectadas pelo VIH: os resultados das reações sorológicas podem ser modificados, bem como a resposta sorológica ao tratamento é mais lenta; a pesquisa de anticorpos no líquido cefalorraquidiano (LCR) não fornece bons resultados (o VDRL tem sensibilidade de 40 a 60%, e o FTA-abs tem mais valor quando negativo, afastando neurosífilis) - a concomitância de infecções pelo *T. pallidum* e o VIH, *per se*, pode constituir-se numa indicação de punção lombar.

#### **HEPATITE B E A SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

Ao estudarem 207 pacientes com SIDA atendidos em um hospital de Ribeirão Preto (SP), Gir et al. (1994, p. 96) encontraram 88 pacientes com 132 episódios prévios de DST; a hepatite B foi a mais prevalente (33,3% dos 132 episódios), superando, inclusive, a sífilis (30,3% dos 132 episódios). Nesta ca-

suística, no entanto, as mais importantes categorias de exposição dos indivíduos ao VIH foram, em termos de frequência, a sanguínea (44,9%), seguida pela sexual e sanguínea (17,9%), e indeterminada (15,19%) (Ibid., p. 98).

O papel da infecção pelo vírus da hepatite B nos pacientes portadores de SIDA tem merecido discussão em diversos estudos (Ravenholt, 1983, Rustgi et al., 1984, Glasgow et al., 1985, Lebovics et al., 1985, Schneiderman et al., 1987, e Horvath e Raffanti, 1994). O enfoque destes trabalhos tem variado desde a implicação do VHB na patogenia da SIDA até a importância da hepatite B como causa de hepatopatia na SIDA.

Ravenholt sugeria ser o VHB a causa da maioria dos casos de SIDA, baseando-se na similitude dos padrões epidemiológicos de ambos, e no achado de anticorpos para o VHB em uma elevada proporção de pacientes com SIDA existentes até 27 de janeiro de 1983; o restante dos casos seria causado por outros vírus (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da leucemia humana de células T) (*op. cit.*, p. 885 e 886).

Segundo Rustgi et al. (*op. cit.*, p. 795), o VHB poderia ter um papel contributivo no desenvolvimento da síndrome, ao lado do então denominado HTLV III (Human T-cell Lymphoma Vírus, posteriormente VIH). Estes autores também comentam a ausência de hepatopatia em três pacientes de SIDA portadores do HBsAg, ressaltando a importância do sistema imune intacto na patogênese da hepatite B crônica (Ibid., p. 796).

Horvath & Raffanti (*op. cit.*, p. 339) citam que o VHB pode ter efeito indireto na replicação do VIH por intermédio de citocinas tais como o Fator de Necrose Tumoral (TNF $\alpha$ ), o qual se encontra elevado na hepatite B crônica, e o Fator Nuclear (NF-KB) produzido por linfócitos B. Produtos da infecção pelo VHB podem aumentar a transcrição do VIH, ao ativar células infectadas de forma latente por este vírus (Levy, *op. cit.*, p. 8).

Por outro lado, a hepatite B parece ter seu curso modificado por infecção prévia pelo VIH, resultando em dano hepático menos grave, maior taxa de portadores crônicos e uma maior replicação viral do VHB. Reativações sintomáticas de hepatite B podem ocorrer em pacientes portadores prévios de anti-HBs pois os títulos deste anticorpo podem diminuir no evoluir da SIDA (Horvath & Raffanti, *op. cit.*, 340).

Glasgow et al. (1985), Lebovics et al. (1985) e Schneiderman et al. (1987), baseados em achados anátomo-patológicos (biópsia percutânea ou necrópsia), mostram a importância destes procedimentos diagnósticos para avaliação das alterações hepáticas na SIDA. Hepatomegalia, febre e elevação nos níveis séricos das enzimas hepáticas (aminotransferases e fosfatase alcalina) foram os sinais mais sugestivos de comprometimento hepático, indicadores da necessidade de uma biópsia deste ór-

gão. A hepatite B crônica, comprovada pela histologia, foi pouco frequente nestas três casuísticas (4,0 a 5,9%) e a porcentagem de pacientes portadores de HBsAg foi de 9,7 a 19,2%.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em prontuários de 215 pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, cuja primeira internação no Serviço de DIP - HUAP se deu no período de 10 de abril de 1985 até 10 de abril de 1993. Foram selecionados 73 pacientes com sorologia completa, ou seja, todos os cinco marcadores virais para hepatite B (HBsAg I HBeAg I anti-HBe I anti-HBe I anti-Hbs), exame este realizado pelo laboratório de imunologia do HUAP.

Os dados obtidos foram analisados utilizando-se o teste não-paramétrico de  $\chi^2$  (qui-quadrado), adotando-se o nível de significância de 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ). As sorologias e os respectivos métodos de realização das mesmas são descritos abaixo:

a) hepatite B-HBsAg I anti-HBs (ELISA-Roche), anti-HBcI anti-HBe I HBeAg (Elisa - Abbott).

b) anti-HIV (somente para VIH-1)-ELISA-Abbott

c) VDRL - Reação de Flocculação - Biolab Diagnóstica S.A.; na pesquisa de anticorpos no LCR, deve-se diluir o reagente que contém o antígeno para 1:12.

d) FTA-abs -Imunofluorescência - Biolab Diagnóstica S.A. - utiliza-se um reagente específico (imunopallidum) e conjugados não-específicos fluorescentes (globulinas anti-IgM e anti-IgG humanas marcadas com fluoresceína).

O protocolo utilizado para coleta dos dados encontra-se no apêndice 10.9 deste trabalho e contém informações referentes a:

a) identificação do paciente (sexo, idade, data de internação e número do prontuário);

b) fator I comportamento de risco para aquisição do VIH;

c) aspectos relacionados às outras DST, sendo que foram consideradas as informações provenientes da história patológica pregressa, os achados do exame físico e os resultados dos exames laboratoriais (VDRL, FTA-abs, e marcadores virais de hepatite B)

d) causa-mortis do paciente que tenha falecido no HUAP.

As informações referentes às DST, prestadas pelos pacientes, foram tiradas da história patológica pregressa. Quanto ao exame físico, considerou-se a descrição de lesões nas regiões anal e genital e o diagnóstico clínico das mesmas. As sorologias para sífilis foram realizadas a partir de amostras do sangue e/ou do LCR dos pacientes e a sorologia para hepatite B, a partir do sangue.

Deve-se observar que nem todas estas informações puderam ser registradas nos prontuários, ou porque o paciente não se encontrava em condições de responder às perguntas, ou porque não houve tempo hábil para a realização de um exame físico mais detalhado e para a coleta de material para os exames laboratoriais, ou ainda, porque não houve uma pesquisa sistemática destes dados.

**RESULTADOS**

Dos 73 pacientes que realizaram a sorologia para a hepatite B, 21 (28,8%) não apresentavam nenhum marcador de hepatite B no soro, ou seja, eram susceptíveis à infecção pelo VHB; vinte e um pacientes (28,8%) apresentavam infecção pelo VHB em passado recente - 20 (27,4%) com anti-HBs I anti-HBc I anti-HBe e um (14%) com anti-HBc I anti-HBe; dezesseis pacientes (21,9%) haviam tido a infecção pelo VHB em passado remoto - 13 (17,8%) com anti-HBs I anti-HBc e três (4,1%) com anti-HBs-nove pacientes (12,3%) apresentavam hepatite B aguda HBsAg negativo - três pacientes (4,1%) eram portadores são de HBsAg; dois pacientes (2,7%) se encontravam no período tardio de incubação; e o último (14%) se encontrava com hepatite B, aguda ou crônica (vide Tabela 1 / Gráfico 1).

A distribuição de acordo com a faixa etária dos pacientes é mostrada na Tabela 3. A freqüência da soropositividade para a hepatite B dentro de cada faixa etária foi significativa ao nível de  $p = 0,02$  exceto naquela de 15 a 24 anos de idade.

A distribuição de acordo com o sexo é mostrada na Tabela 4. Houve predominância de soropositivos para hepatite B no sexo masculino.

A comparação entre as freqüências de hepatite B e de outras DST de acordo com a preferência sexual dos pacientes é mostrada na Tabela 5. O comportamento sexual influenciou na probabilidade de aquisição da hepatite B, sendo maior no conjunto dos comportamentos homo/bissexual.

Na Tabela 6 comparamos os resultados da sorologia para hepatite B com a história prévia desta infecção de acordo com o relato dos pacientes.

**TABELA 1 - Sorologia para hepatite B - 73 pacientes com SIDA - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

fase de infecção pelo VHB susceptíveis	freqüência
infecção em passado recente	21 (28,8%)
infecção em passado remoto	21 (28,8%)
hepatite B aguda HBsAg - negativo	16 (21,9%)
portador são de HBsAg	9 (12,3%)
período tardio de incubação	3 (4,1%)
hepatite B aguda ou crônica	2 (2,7%)
	1 (1,4%)
<b>TOTAL</b>	<b>73 (100,0%)</b>

**TABELA 2 - Sorologia para hepatite B de acordo com o comportamento de risco - 73 pacientes com SIDA serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

comportamentos de risco	soropositivo	soronegativo	total
homossexualismo	20	09	29
homossexualismo + drogas	-	01	01
bissexualismo	08	01	09
bissexualismo + drogas	01	-	01
heterossexualismo	02	04	06
heterossexualismo + drogas	04	-	04
heterossexualismo + hemotransfusão	05	05	10
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

OBS.: Treze pacientes cujos comportamentos de risco não foram aferidos (12 soropositivos e 01 soronegativo) não foram incluídos

**TABELA 3 - Distribuição de 73 pacientes com SIDA de acordo com faixa etária e sorologia para hepatite B - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

idade (anos)	soropositivos	soronegativos	total
15-24	01	05	06
25-34	20	07	27
35-44	20	06	26
> 45	11	03	14
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>21</b>	<b>73</b>

OBS.:  $\chi^2 = 9,60$  ( $p = 0,02$ )

**TABELA 4 - Distribuição de 73 pacientes com SIDA de acordo com sexo e sorologia para hepatite B - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

sexo	soropositivos	soronegativos	total
masculino	47	14	61
feminino	05	07	12
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>21</b>	<b>73</b>

OBS.:  $\chi^2 = 6,13$  ( $p = 0,01$ ).

**TABELA 5 - Comparação entre as freqüências de hepatite B e DST de acordo com o comportamento sexual - 73 pacientes com SIDA - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

comportamento sexual	hepatite B	presença de DST		
		sim	não	sem relato
homossexualismo (n = 30)	20	19	01	10
bissexualismo (n = 10)	09	07	01	02
heterossexualismo (n = 20)	11	08	-	12
total (n = 60)	40	34	02	24

OBS.:  $\chi^2 = 3167$  (p = 01/5)

**TABELA 6 - História prévia de hepatite em 73 pacientes com SIDA - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

história	soropositivos	soronegativos	total
com hepatite	06	04	10
sem relato	45	17	62
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>21</b>	<b>72</b>

OBS.: 1 paciente sem hepatite B (soropositivo)

As Tabelas 7 e 8 mostram as freqüências de outras DST apresentadas pelos 73 pacientes, de acordo com a anamnese e o exame físico, respectivamente. Observamos na Tabela 7 que, entre os 27 pacientes que informam sobre a história progressiva de DST, 12 (44,14%) já apresentaram ao menos um episódio, seis (22,2%) tiveram dois episódios, dois (7,4%) tiveram três episódios, três (11,1%) não especificam quantos episódios e quatro (14,8%) negam episódios prévios de DST. O exame físico, por sua vez, mostra que entre os 12 pacientes apresentando DST, 11 (91,7%) só tinham uma, e um deles (8,3%) tinha duas DST (Tabela 8).

As freqüências das diversas DST entre os soropositivos e entre os soronegativos para hepatite B são mostradas na Tabela 9 e no Gráfico 4.

As causas dos óbitos de 36 pacientes com SIDA que faleceram durante a internação na enfermaria de DIP-HUAP durante o período deste estudo são mostradas na Tabela 10 e no Gráfico 5. Entre os 36 pacientes, 27 (75,0%) eram soropositivos para a hepatite B.

Três pacientes desta casuística foram submetidos a biópsia hepática: o primeiro paciente tinha alterações histológicas compatíveis com hepatite crônica ativa e provável evolução para cirrose (Fig. 2); o segundo apresentava leve fibrose e infiltrado inflamatório linfo-histiocitário nos espaços-porta (Fig. 3); e o

terceiro apresentava esteatose acentuada (Fig. 4). As Figuras 2 e 4 são mostradas nos apêndices 10.1 a 10.3, respectivamente.

As tabelas encontram-se seguidamente apresentadas e os gráficos estão em apêndices 10.4 a 10.8.

**TABELA 7 - Freqüências das DST pela anamnese - 73 pacientes com SIDA - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

dst	freqüência
sífilis	12
gonorréia	11
herpes genital	05
condiloma acuminado	01
tricomaniase	01
não-especificadas	03
nega dst prévia	04
sem relato	46

OBS.: 2 pacientes com 3 DST / 6 pacientes com 2 DST.

**TABELA 8 - Freqüências das DST pelo exame físico - 73 pacientes com SIDA - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

dst	freqüência
herpes genital	09
condiloma acuminado	02
tricomaniase	01
candidíase vaginal	01
nada ao exame físico	61

OBS.: 1 paciente com 2 DST

**TABELA 9 - Distribuição das diversas DST de acordo com a sorologia para hepatite B - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993**

dst	soropositivos (n = 52)	soronegativos (n = 21)	total (n = 73)
sífilis	21	03	24
herpes genital	11	03	14
gonorréia	08	03	11
condilomatose	01	01	02
tricomaniase	02	-	02
candidíase vaginal	-	01	01
<b>Nº total de DST</b>	<b>43</b>	<b>11</b>	<b>54</b>

OBS.:  $\chi^2 = 1,22$  (p = 0,54). Critérios de inclusão de sífilis: história (12 pacientes).

VDRL  $\geq 1/32$  (7 pacientes), FTA-abs (11 pacientes com IgG positivo).

TABELA 10 - Causa-mortis de 36 pacientes com SIDA - serviço de DIP - HUAP - 1985 - 1993

causa-mortis	freqüência
complicações respiratórias	22 (61,2%)
septicemia	07 (19,14%)
complicações neurológicas	03 (8,3%)
complicações cardiovasculares	03 (8,3%)
complicações gastrintestinais	01 (2,8%)
TOTAL	36 (100,0%)

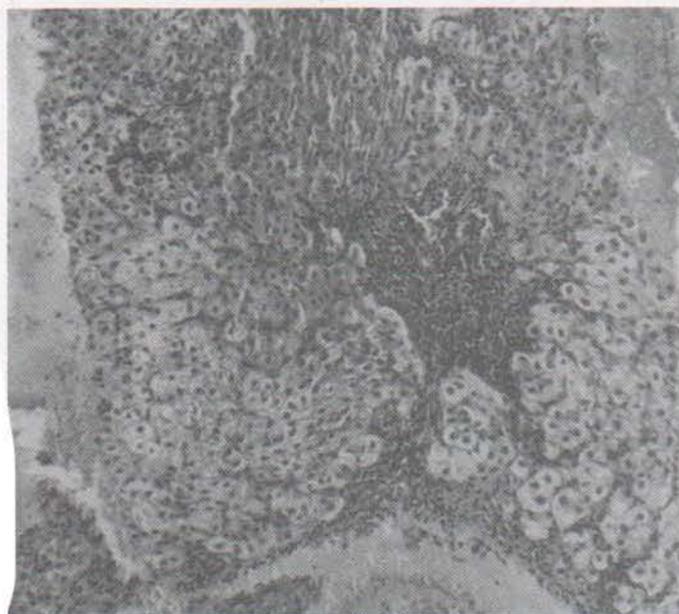


Fig. 2 - Microscopia hepática - hepatócitos balonizados e septos de fibrose perilobular. Hepatite crônica ativa com provável evolução para cirrose. Corado por orceína.

Fonte: Departamento de Patologia - HUAP-UFF.

**DISCUSSÃO**

Dentre os 73 pacientes da presente casuística, 52 (71,2%) acusavam a presença de pelo menos um marcador viral (antígeno ou anticorpo) no soro, indicando infecção recente ou remota pelo VHB. Este valor encontra-se acima dos 46,6% entre 88 pacientes com SIDA da casuística de Ribeirão Preto (Gir et al., p. 96).

Destes 73 pacientes, seis (8,2%) tinham HBsAg e 36 (49,3%) tinham anti-HBs, caracterizando uma amostra populacional com média a alta prevalência de VHB, conforme classificação apresentada por Lyra (op. cit., p. 1261):

prevalência do VHB	portadores de HBsAg	freqüência de anti-HBs
baixa	até 2%	< 10%
média	2 a 7%	20 a 55%
alta	≥ 8%	70 a 95%



Fig. 3 - Microscopia hepática. Espaços porta com discreta fibrose e infiltrado linfo-histiocitário corado pela reticulina.

Fonte: Departamento de Patologia - HUAP-UFF.

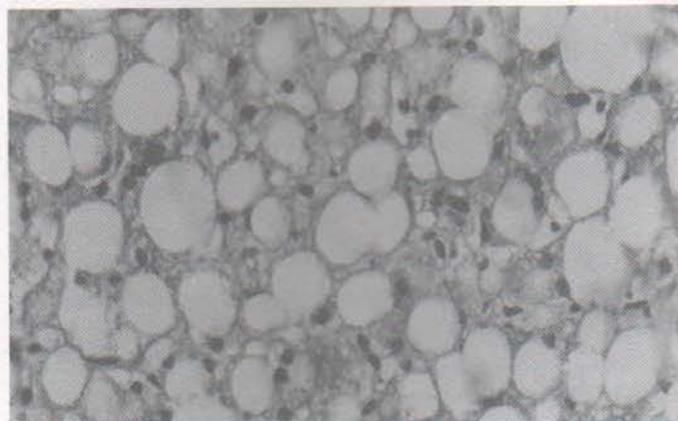


Fig. 4 - Microscopia hepática - Detalhe em maior aumento. Corpúsculos de Councilman. Esteatose acentuada. Corado pelo tricrômico de Gomori.

Fonte: Departamento de Patologia - HUAP-UFF.

Os pacientes portadores HBsAg constituem reservatório que permite a disseminação do VHB na população.

Uma paciente apresentava hepatite crônica ativa com provável evolução para cirrose, confirmado através de biópsia hepática (vide Fig. 2 no apêndice 10.1), apesar de ser portadora de anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe. Neste caso, provavelmente, tratava-se de uma hepatite por outra etiologia, a qual não foi determinada. Procurando saber se uma possível história prévia de hepatite poderia ter influenciado na solicitação da sorologia para hepatite B, os pacientes foram divididos de acordo com o resultado da sorologia e o relato de hepatite, como é mostrado na Tabela 6. Nada podemos concluir a partir dos resultados encontrados, pois, em 62 prontuários, não havia menção sobre a presença ou ausência de doença na história patológica regressiva.

No presente estudo, a presença da sífilis, herpes genital e gonorréia se correlacionou mais com a soropositividade para a HVB ( $x^2 = 1,22$  e  $p = 0,54$ ), como mostra a Tabela g e o Gráfico 4. Estas três DST também foram as mais frequentes, depois da HVB, entre os 88 pacientes da casuística de Gir et al. (I p. 96). O Setor de DST da UFF teve na infecção pelo HPV a principal DST (41,7%) entre os pacientes com SIDA (Tibúrcio et al., p. 27).

A presença de verrugas (condilomas) genitais foi verificada, através do exame físico, apenas em dois pacientes (2,7%). Segundo Brown & Fife, estas lesões correspondem a somente 10% do espectro total de infecções do tracto genital pelo HPV (op.cit., p. I 574).

A soropositividade para a HVB se correlacionou mais com o sexo masculino (Tabela 4) e com o comportamento homo/bissexual (Tabela 5 e Gráfico 2), concordando com outros autores que relatam maior prevalência de hepatite B entre os homens de comportamento homossexual do que entre os heterossexuais (Alter & Margolis, p. 1648).

Tentou-se saber se havia uma associação direta entre a hepatite B e a presença de outras DST, em relação ao comportamento sexual (Tabela 5), porém isto não foi possível devido à insuficiência de dados em relação às outras DST. Gir et al. (op. cit., p. 97) verificaram que, em relação à transmissão sexual do VIH isoladamente, 65,9% dos indivíduos apresentavam pelo menos um episódio de DST, ao passo que na transmissão sanguínea do VIH isoladamente, apenas 33,3% apresentavam outras DST ( $X^2$  crítico = 3,84/ $X^2$  calculado = 12,7 e  $p = 0,05$ ).

A distribuição dos soropositivos para a hepatite B de acordo com a faixa etária (Tabela 3) mostra que apenas entre os seis pacientes com 14 a 24 anos de idade não houve predominância dos soropositivos sobre os soronegativos ( $x^2 = 9,60$  e  $p = 0,02$ ). Neste grupo tivemos categorias de exposição ao VIH, exclusivamente a via sexual (83,3%) e exclusivamente a via sanguínea (16,7%).

Apesar da hepatite B apresentar uma elevada prevalência (75,0%) entre os 36 pacientes que vieram a falecer durante sua permanência na enfermaria de DIP HUAP, nenhum deles apresentava causa-mortis diretamente relacionada com distúrbios hepáticos. As complicações respiratórias constituíram a principal causa de óbito (61,2% dos casos), como podemos observar na Tabela 10 e no Gráfico 5.

**CONCLUSÕES**

Pela análise dos resultados, na amostra e período estudados, e do que foi discutido sobre estes resultados, temos:

- uma dimensão da importância de se pesquisar as doenças sexualmente transmissíveis e, principalmente, a hepatite B entre pessoas portadores do VIH ou com SIDA.

- tal como na literatura, a hepatite B, nesta casuística, apresentou diferenças de prevalência quando se considerou os comportamentos sexuais dos pacientes (homo/bissexualismo e o heterossexualismo).

- como na história progressa de 62 pacientes desta casuística não havia relato sobre hepatite, não foi possível correlacionar os achados das sorologias com a presença ou ausência de hepatite no histórico dos pacientes.

- outras DST (sífilis, herpes genital e gonorréia) se correlacionaram com a soropositividade para a hepatite B, podendo servir de como "marcadores" para a infecção pelo VHB.

- o conhecimento das categorias de exposição (sexual e parenteral) e dos comportamentos de risco nos permite planejar uma estratégia de vacinação para hepatite B e também de educação em saúde para os pacientes portadores do VIH que estejam sob maior risco de adquirir o VHB, evitando-se, deste modo, maior morbidade para estas pessoas.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ALTER, Miriam J. Heterosexual activity: A leading risk factor in the transmission of hepatitis B. In: PIOT, P. & ANDRE, F.E. - *Hepatitis B: A Sexually Transmitted Disease in Heterossexuais*. Amsterdam: Excerpta Médica, 1990. 105 p.
2. ALTER, Miriam J. & MARGOLIS, Harold S. Surgimento da Hepatite B como Doença Sexualmente Transmissível. *Clínicas Médicas da América do Norte*, Rio de Janeiro, v. 74, n. 6, p. 1647-1659, nov. 1990.
3. BLUMBERG, Baruch S. Sex-related aspects of hepatitis B infection and its consequences. In: PIOT, P. & ANDRE, F.E. - *Hepatitis B: Sexually Transmitted Disease in Heterossexuais*. Amsterdam: Excerpta Médica, 1990. 105 p.
4. BROWN, Darron R. & FIFEM Keneth H., Infecções do Trato Genital pelo Papilomavírus Humano. *Clínicas Médicas da América do Norte*. Rio de Janeiro, v. 74, nº 6, p. 1571-1602, nov. 1990.
5. COELHO, Henrique Sérgio Moraes. Hepatites por Vírus: In: SCHECHTER, Mauro & MARANGONI, Denise Vantil - *Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 500 p.
6. GIR, Elucir et al. Expressão epidemiológica de outras doenças sexualmente transmissíveis entre portadores de AIDS. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 28, n.2, p. 93-99, abr. 1994.
7. GLASGOW, Ben J. et al. Clinical and Pathologic Findings of the Liver in the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Am. J. Clin. Pahtol.*, Philadelphia, v. 83, n. 5, p. 582-588, May 1985.
8. HECHT, Frederick M. & FRIEDLAND, Gerald H. Asymptomatic HIV Infection: Assessment and Prophylaxis. - *HIV: Advances in Research and Therapy*. Greenwich, v. 2, n. 2, p. 10-17, Aug. 1992.
9. HESS, Georg et al. Transmission of hepatitis viruses. In: PIOT, P. & ANDRE, F.E. - *Hepatitis B: A Sexually Transmitted Disease in Heterossexuais*. Amsterdam: Excerpta Médica, 1990. 105 p.
10. HORVATH, J. RAFFANTI, S. P. Clinical Aspects of the Interactions Human Immunodeficiency Virus and the hepatotropic Viruses. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 18, n.3, p. 339-347, Mar. 1994.
11. LAPIERRE, Dominique. *Muito Além do Amor*. 2. ed. Rio de Janeiro: Salamandra, 1991, 376p.
12. LEBOVICS, Edward et al. The Liver in the Acquired Immuno-deficiency Syndrome: A Clinical and Histological Study. *Hepatology*, Baltimore, v. 5, n.2, p. 293-298, Feb. 1985.
13. LEVY, Jay A. Pathogenesis of HIV Infections: Controversies and Hypotheses. *HIV: Advances in Research and Therapy*, Greenwich, v. 2, n.2, p. 3-9, Aug. 1992.
14. LYRA, L.G.C. Hepatites a vírus A, B, C, D, E. In: DANI, R. & CASTRO, L.P. *Gastroenterologia Clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 2015 p.

15. MILLS, J. Viral Infections. In: STITES, D.P. & TERR, A.J. *Basic and Clinical Immunology*. 7 ed. East Norwalk (Connecticut): Appleton & Lange, 1991. 870 p.

16. MINTZ, Lawrence & DREW, W. Lawrence. Infecções Virais Transmitidas Sexualmente em Homossexuais Masculinos. *Clínicas Médicas da América do Norte*, Rio de Janeiro, v. 67, n.5, p. 1157-1169, set. 1993.

17. MOSS, Gregory B. & Kreiss, Joan K. Inter-relação entre infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e outras Doenças Sexualmente Transmissíveis. *Clínicas Médicas da América do Norte*. Rio de Janeiro, v. 74, n.6, p. 1767-1781, nov. 1990.

18. POTSCH, Denise Ferreira Vigo. Contribuição ao Estudo da Sífilis em Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida. Rio de Janeiro, 1993. 164 p. Tese (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias). Dep. Medicina Preventiva - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

19. QUINN, Thomas C. et al. Human Immunodeficiency Virus Infection among attending clinics for sexually transmitted diseases. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 318, n. 4, p. 197-203, jan. 1988.

20. RAVENHOLT, R.T. Role of Hepatitis B Virus in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Lancet*, London, v. 2, n. 8355, p. 885-886, Oct. 1983.

21. REINER, Neil E. et al. Asymptomatic Rectal Mucosal Lesions and Hepatitis B Surface Antigen at Sites of Sexual Contact in Homosexual Men with Persistent Hepatitis B Virus Infection. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 96, n. 2, p. 170-173. Fec. 1982.

22. ROBINSON, William S. Hepatitis B. Vírus and Hepatitis Delta Virus. In: MANDELL, Gerald L., DOUGLAS Jr, R. Gordon, BENNETT, Jonh E. - *Principles and Practice of Infections Diseases*. 3. ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1990, 2340 p.

23. RUSTGI, Vinod K. et al. Hepatitis B Virus. Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 101, n. 6, p. 795-797, Dec. 1984.

24. SCHNEIDERMAN, David J. et al. Hepatic Disease in Patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Hepatology*, Baltimore, v. 7, n. 5, p. 925-930, May. 1987.

25. SETUBAL, Sérgio et al. - AIDS: Sarcoma de Kaposi epidêmico. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 15-19, abr. 1989.

26. TIBÚRCIO, Alberto Saraiva & PASSOS, Mauro Romero Leal - Hepatite B: uma DST ainda pouco lembrada. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, Rio de Janeiro, v. 6, n.2, p. 24-27, jun. 1994.

27. TIBÚRCIO, Alberto Saraiva et al. - Pacientes Soropositivos ou com SIDA Atendidos no Setor de DST da UFF. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, Rio de Janeiro, v. 6, n. 4, p. 26-29, dez. 1994.

**DST**

**Doenças Sexualmente Transmissível**

**Mauro Romero Leal Passos e Cols.**

**4ª Edição**

**Novíssima edição com mais de 50 capítulos**

**Adquira o seu exemplar e ganhe 20% de desconto em sua compra.**

**Vendas: Editora Cultura Médica Ltda®**

**Rua São Francisco Xavier, 111**

**CEP 20550-010 - Tijuca - Rio de Janeiro - RJ**

**Tel (Fax): (021) 264-3443 - Tel.: (021) 467-3888**