

## DETERMINAÇÃO DO SFAS COMO MARCADOR IMUNOLÓGICO EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS E HEPATITE B OCULTA

Dayvson Maurício da Silva<sup>1</sup>; Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Biomedicina- CCB – UFPE; E-mail: dmufpe@outlook.com,

<sup>2</sup>Docente/pesquisadora do Depto de Fisiologia e Farmacologia– CCB – UFPE. E-mail: rcoelholika@gmail.com.

**Sumário:** A pesquisa estimou níveis séricos do Fas solúvel (sFas), citocina envolvida na apoptose e dano hepático, em pessoas vivendo com HIV e apresentando hepatite B oculta. Foram avaliados pacientes, maiores de 18 anos, atendidos no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas-UFPE de janeiro de 2011 a novembro de 2012. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, procedeu-se a coleta de 5mL sangue e as amostras foram enviadas ao Setor de Virologia do LIKA/UFPE, onde foram centrifugadas a 2500 rpm por 15 minutos e armazenadas a -20°C até a realização do Quantikine Human sFas Immunoassay (R&D Systems®). A detecção do sFas foi realizada em 11 pacientes com infecção oculta pelo HBV e 27 sem infecção oculta. A mediana do sFas foi maior no grupo com infecção oculta (12.437 pg/mL vs. 10.836 pg/mL, p= 0,296), porém sem significância estatística. Não houve correlação entre carga viral do HBV/HIV, contagem de linfócitos T CD4+ e níveis séricos de sFas nos pacientes com infecção oculta pelo HBV. Como todos os participantes eram assintomáticos para hepatite Be não havia indicação clínica para biópsia, não foi possível comparar as dosagens de sFas com os índices de inflamação e fibrose hepática.

**Palavras-chave:** HBV; HIV; hepatite B oculta; sFas.

### INTRODUÇÃO

A co-infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é comum, devido a estes vírus apresentarem vias de transmissão similares, principalmente sexual, parenteral e vertical (ALTER, 2006). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, cerca de 70% a 90% dos pacientes vivendo com HIV/aids possuem algum marcador sorológico para a hepatite B, sendo evidenciada infecção atual ou antiga pelo HBV, onde 10% a 15% são portadores de infecção crônica (BRASIL, 2003). Considera-se que doença hepática é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com a coinfeção HBV/HIV, porém sua sobrevida tornou-se mais prolongada devido ao avanço da terapia antirretroviral (TARV) (THIO et al., 2002). Entre os casos de infecção crônica pelo HBV destaca-se a infecção oculta, definida ausência do antígeno de superfície do HBV (HBsAg), presença do HBV-DNA no fígado, acompanhada de níveis detectáveis ou indetectáveis do HBV-DNA no soro, geralmente carga viral muito baixa (<200 UI/ml) (RAIMONDO et al., 2008). Busca-se esclarecer se uma alteração da resposta imune na infecção oculta pelo HBV poderia explicar parcialmente o decréscimo dos níveis do HBV-DNA e ausência do HBsAg detectável (BORTOLAMI et al., 2008). Nesse sentido, diversas citocinas e quimiocinas foram investigadas, sendo detectada uma redução significativa do Fas solúvel (sFas) em pacientes com infecção oculta em comparação àqueles com infecção crônica pelo HBV, ambos co-infectados pelo HIV. A redução do sFas, responsável pela inibição da via de apoptose mediada pelo Fas (BORTOLAMI et al., 2008) poderia melhorar a depuração viral e explicar a baixa carga viral do HBV nesses indivíduos, entretanto o aumento da

apoptose de hepatócitos infectados poderia potencializar ou acelerar o dano hepático, embora as consequências clínicas desta infecção permaneçam incertas (MARTIM et al., 2009). Portanto, em decorrência das potenciais complicações clínicas da infecção oculta pelo HBV em indivíduos vivendo com HIV/aids, nosso objetivo foi estimar os níveis séricos do sFas em indivíduos com infecção oculta pelo HBV e coinfectados pelo HIV que nunca foram usaram a TARV.

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram avaliados 38 pacientes maiores de 18 anos, infectados pelo HIV diagnosticados pelo teste rápido ou ensaio imunoenzimático, independente do perfil sorológico para o HBV, que nunca foram tratados com TARV, atendidos no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de janeiro de 2011 a novembro de 2012.

Cada paciente que aceitou participar da pesquisa assinou juntamente com duas testemunhas, um termo de consentimento livre esclarecido em duas vias de igual teor (ficando uma de posse do paciente e outra com o pesquisador).

Após a assinatura do termo, os dados de cada paciente foram coletados por meio de um questionário, a fim de levantar dados de variáveis biológicas, imunológicas e virológicas em pacientes com HIV.

Por fim, as amostras de sangue de cada paciente foram coletadas em tubos sem anticoagulante, em seguida foram enviadas ao setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) onde as amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 15 minutos até a obtenção do soro que então seria armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a realização da sorologia para a quantificação do sFas.

Foi utilizado o ensaio imunoenzimático (ELISA) por kit comercial, o Quantikine Human sFas Immunoassay (R&D Systems®), seguindo as instruções do fabricante. O presente projeto foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, sob o número 294/10.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

De acordo com Raimondo et al. (2008), dos 38 pacientes do estudo 11 foram classificados com infecção oculta pelo HBV. A dosagem sérica sFas revelou uma maior mediana (12.437 pg/mL vs. 10.836 pg/mL,  $p=0,296$ ) entre pacientes com infecção oculta pelo HBV, e aqueles sem infecção oculta, embora sem significância estatística.

Não foi observada correlação entre a carga viral do HBV e os níveis séricos de sFas (gráfico 01) entre os casos de infecção oculta pelo HBV. Não houve correlação significativa após estratificação pelo valor da contagem de linfócitos T CD4+ destes pacientes (dados não exibidos). Embora sem possuir significância estatística, uma elevação do nível sérico do sFas poderia reduzir a lesão histológica. Desta maneira, no presente estudo, a presença da infecção oculta pelo HBV não influenciou o desenvolvimento de dano hepático nestes pacientes.

Contudo, nosso estudo apresentou algumas limitações como não avaliar outras moléculas que podem contribuir ou ser antagonistas ao papel destas citocinas e o número relativamente pequeno de amostras. Como todos os participantes eram assintomáticos para a hepatite B, não apresentavam indicação clínica para realização da biópsia hepática e, portanto não foi possível comparar as dosagens de sFas com os índices de inflamação e fibrose hepáticas, respectivamente.

Chang et al. (2009) relataram que a frequência e a qualidade das resposta de células-T específicas contra o HBV diminuíram com uma baixa contagem de linfócitos T

CD4+ em pacientes com a co-infecção HBV/HIV. Assim, o grau de imunodepressão pode influenciar a resposta imune contra o HBV e afetar a produção desta e outras citocinas.

Portanto, outros estudos com um maior número de pacientes com HIV e infecção oculta pelo HBV são necessários.

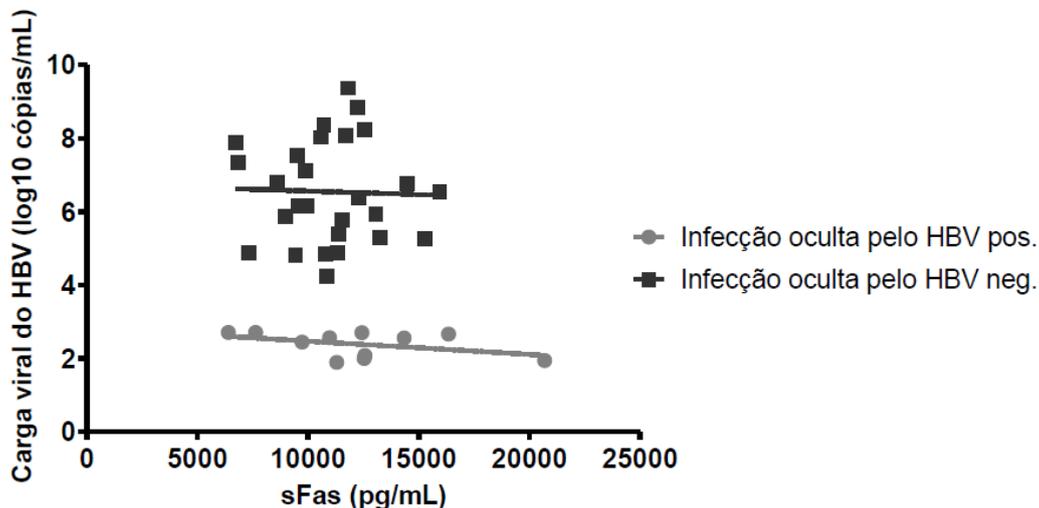


Gráfico 01. Correlação de Pearson entre a carga viral do HBV e os níveis séricos de sFas (Casos negativos para infecção oculta pelo HBV:  $r = -0,03217$ ;  $p = 0,873$  e casos positivos para infecção oculta pelo HBV:  $r = -0,4250$ ;  $p = 0,193$ ).

## CONCLUSÕES

Não houve correlação entre a carga viral do HBV, a carga viral do HIV, a contagem de linfócitos T CD4+ e os níveis séricos sFas nos pacientes com hepatite B e/ou infecção oculta. Não foi possível correlacionar a dosagem do sFas com dano hepático, uma vez que não foi realizada biópsia nos pacientes estudados.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, à família, amigos, e ao CNPq pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

ALTER, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v. 44, suppl. 1, p. S6–S9, 2006 .

BRASIL. Ministério da Saúde: Coordenação Nacional de DST e AIDS. Programa Nacional de Hepatites Virais. Recomendações para o tratamento da co-infecção entre o HIV e Hepatites Virais. Brasília, 2003.

BORTOLAMI M. et al.. Fas/FasL system, IL-1beta expression and apoptosis in chronic HBV and HCV liver disease. **Journal of Viral Hepatitis**, England, v.15, n.07, p. 515-522 2008.

CHANG J.J. et al. Impaired quality of the hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell response in human immunodeficiency virus type 1-HBV coinfection. **Journal of Virology**, v. 83, p. 7649–7658, 2009.

MARTIN, C.M. et al.. Cytokine expression during chronic versus occult hepatitis B virus infection in HIV co-infected individuals. **Cytokine**, United States, v. 47, n.3, p. 194–198, 2009.

RAIMONDO, G. et al.. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v. 49, n. 4, p. 652–657, 2008.

THIO, C.L. et al.. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). **Lancet**, England, v. 360, n. 9349, p.1921–1926, 2002.