

PREVALÊNCIA DE HIV1 EM PACIENTES DE HANSENÍASE NO RIO DE JANEIRO, BRASIL

Vera Andrade *
Tadiana Moreira Alves **
João Carlos Regazzi Avelleira **
Manuel Bayona ***

RESUMO - A finalidade deste estudo foi a de saber se a infecção pelo HIV1 estaria associada à hanseníase no Rio de Janeiro, Brasil, comparando-se a taxa de prevalência de 1.016 pacientes de hanseníase testados de forma voluntária com 78.482 doadores de sangue. Com esta finalidade um estudo de prevalência de anticorpos anti-HIV1 foi realizado no Rio de Janeiro de 1990 a 1992. A prevalência de HIV1 em pacientes de hanseníase foi de 2,9 por 1.000 (3 casos) e entre os doadores de sangue a prevalência foi de 3,8 por 1.000 (282 casos). Uma vez que os casos de HIV1 entre pacientes de hanseníase se limitaram a homens, as pacientes femininas foram excluídas das análises posteriores. Pacientes de hanseníase do sexo masculino apresentaram um prevalência ligeiramente mais alta para o HIV1 do que os doadores de sangue, antes e depois do ajuste por idade. Entretanto, este resultado não foi estatisticamente significativo (RPC ajustado = 1,38, 95% CI 0,25-4,5, $p = 0,83$). Estes resultados não demonstram que hanseníase e a infecção pelo HIV1 estejam associados no Estado do Rio de Janeiro. Estes achados são compatíveis com os resultados de investigações semelhantes em outros centros.

Palavras-chave: estudo de prevalência ; infecção por HIV1; AIDS; Hanseníase; Epidemiologia; doadores de sangue.

1. INTRODUÇÃO

Associação entre o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e micobactérias tem sido descrita com frequência e com implicações relevantes. Em países desenvolvidos micobactérias do complexo intracelular Avium (MAIC) tem causado infecção em pacientes portadores de AIDS (7,9,14). Nos países do terceiro mundo, outras bactérias, que não o *M. leprae*, tais como o *M. tuberculosis* e o *M. avium* são encontrados com facilidade em casos de pessoas

soropositivas para o HIV1 (7,9,12,14). Devido a estes fatos, vários estudos foram propostos no sentido de observar as possíveis implicações entre hanseníase e AIDS. No entanto, a maioria deles não conseguiu estabelecer uma associação importante entre estas doenças (2,4,5,6,8,10,11,13,16)

Mudanças na tendência temporal da incidência de uma doença, particularmente em relação à forma lepromatosa; aumento da falta de resposta a tratamento específico da hanseníase; frequência de episódios reacionais; e frequência de recidiva em hanseníase podem indicar uma

Figuras, gráficos e referências bibliográficas Inseridas na versão inglesa do trabalho.

*Médica sanitarista. Departamento de Epidemiologia da Superintendência de Saúde Coletiva da Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro

**Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária. Rio de Janeiro - Brasil

***MD, Ph.D. Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Colégio de Saúde Pública. Universidade do Sul da Flórida - Tampa, Flórida - USA.

relação com uma nova situação clínica que poderá ser HIV/AIDS. Também é importante estudar-se com que rapidez a infecção pelo HIV se desenvolve nos casos de hanseníase, diferenças no quadro clínico e o papel das drogas específicas, tais como dapsona, clofazimina e rifampicina, na prevenção de infecções oportunistas em pacientes de hanseníase que apresentam infecção pelo HIV.

O presente estudo está relacionado com a infecção por HIV em pacientes de hanseníase e os compara com uma grande amostra de doadores de sangue por idade e sexo.

2. MATERIAL E METODO

Um total de 1.016 pacientes de hanseníase, entre 1990 e 1992, sob tratamento e acompanhamento, tiveram seu plasma testado de forma voluntária. Todos eles estavam sendo acompanhados em quatro unidades de saúde da região metropolitana do Rio de Janeiro: Hospital Estadual Curupaiti e unidades de saúde de Duque de Caxias, Nova Iguaçu e Itaboraí. Todos os pacientes que se apresentavam na unidade e que estavam dispostos a colaborar foram incluídos no estudo. Uma vez que este estudo foi conduzido de forma anônima, apenas foi permitida pelo Comitê de Ética da Secretaria de Saúde, a coleta de dados sobre sexo e idade.

Coletou-se uma amostra de 10 ml de sangue de todos os pacientes de hanseníase. Anticorpos HIV1 foram demonstrados por exame ELISA (ABBOT). Os casos positivos foram retestados com Virostika ELISA (ORGANON) e com imunofluorescência indireta (IFI-K37/3). Todos os procedimentos laboratoriais foram conduzidos usando-se as técnicas padronizadas do Laboratório Estadual Central "Noel Nutels", Rio de Janeiro.

Um grupo voluntário de doadores de sangue (não pagos) foi selecionado com finalidade de comparação. Talvez este grupo não seja o mais representativo da população. Entretanto, os resultados de HIV1 são fáceis de serem obtidos e a natureza espontânea da participação assemelha-se aos dos pacientes de hanseníase que foram solicitados a participar. Este trabalho foi desenhado de forma a confirmar

publicações anteriores que utilizaram doadores de sangue como grupos para comparação (6,8). A maioria dos doadores de sangue no Brasil são chamados a fazer a doação para cobrir uma necessidade potencial para uma cirurgia ou emergência médica de um parente ou amigo. O banco de dados do Instituto Estadual de Hematologia (IEH) foi utilizado para identificar 78.727 doadores de sangue durante o mesmo período de recrutamento dos casos de hanseníase (1990 - 1992).

No Instituto Estadual de Hematologia os dados são coletados de forma rotineira por meio de um questionário e pela inspeção clínica de todos os doadores em potencial. Pacientes são excluídos se mencionam terem tido doenças infecciosas tais como hepatite (qualquer tipo), malária, HIV/AIDS, tuberculose, doença de Chagas ou são suspeitos de pertencerem a algum grupo de risco tais como homossexuais, prostitutas ou portadores de tatuagens. Desta forma, qualquer indivíduo com história de hanseníase ou tuberculose é excluído da doação de sangue. São realizados exames de rotina para uma série de doenças infecciosas, incluindo malária, doença de Chagas, sífilis, hepatite B e C e a presença de anticorpos anti-HIV1. Os casos de soro reativo ao HIV1 pelo ELISA (ABBOT) são confirmados de rotina pelo teste Western Blot (WB).

Os dados foram coletados por meio de formulários padronizados. As variáveis do estudo incluíram a idade em anos, de 18 para cima, sexo e data do diagnóstico. Esta última variável foi utilizada apenas como parte do critério para inclusão. Frequências, frequências acumuladas, percentagens e percentagens acumuladas foram utilizadas de início para examinar a distribuição das variáveis em estudo entre as duas populações estudadas. O teste t de Student foi utilizado para avaliar a significância das diferenças das médias de idade. Um intervalo de confiança de 95 % baseado na distribuição do teste t de Student foi utilizado para as diferenças da média de idades. Tabulações foram utilizadas a seguir para avaliar a associação potencial entre hanseníase e HIV1 numa análise crua e ajustada em relação à idade. A Razão dos Produtos Cruzados (RPC) foi usada como uma medida de associação e o Qui quadrado de YATES corrigido ou o teste exato de Fischer foi

utilizado para avaliar a significância estatística da RPC. Cornifield ou intervalo de confiança exato de 95% foram calculados para o RPC, comparando casos de hanseníase com os doadores de sangue que foram utilizados como grupo de referência. As taxas de prevalência foram ajustadas por idade pelo método direto.

3. RESULTADOS

A distribuição dos casos de hanseníase e doadores de sangue por idade e sexo é mostrada na tabela 1. Cerca de 50 % dos casos de hanseníase tinham mais de 40 anos de idade enquanto apenas 28% dos doadores apresentavam mais de 40 anos ($p < 0.001$). A idade média entre casos de hanseníase foi 43 anos e nos doadores de sangue foi 31. Tal diferença de 12 anos foi considerada significativa ($p < 0.001$). Uma diferença etária não significativa foi encontrada entre os sexos quando o grupo de pacientes de hanseníase e doadores foram analisados em conjunto. A razão homens-mulheres foi de 1,4:1 entre pacientes de hanseníase e 10,4:1 para doadores. O grupo de doadores de sangue apresentou 7,3 vezes mais mulheres do que no grupo de pacientes de hanseníase ($p < 0.001$).

Um total de 11 casos HIV1 positivos foi encontrado entre 1.016 amostras de plasma de pacientes de hanseníase durante a primeira avaliação (10,7 por 1000), porém, apenas 3 (2,0 por 1.000) foram confirmados como positivos no teste confirmatório subsequente. Os testes nos doadores de sangue apresentaram 298 casos positivos para HIV1 entre 78.727 doadores (3,8 por 1.000). Na tabela 2 encontra-se a distribuição por sexo e idade em relação aos testes positivos para HIV1 em ambos os grupos. Os 3 testes positivos para HIV1 ocorreram em homens entre 36 e 50 anos no grupo de pacientes de hanseníase, enquanto os casos de HIV1 positivo entre doadores de sangue foram observados em ambos os sexos e numa faixa de idade mais ampla. A tabela 3 demonstra que os casos do sexo masculino apresentaram 60% mais casos positivos para o HIV1 do que os casos do sexo feminino, ainda que limitrofe (RPC ajustado por idade = 1,58, $p = 0,073$) quando analisados o grupo

de pacientes de hanseníase em conjunto com o grupo de doadores de sangue. Pacientes de hanseníase masculinos apresentaram uma probabilidade 28% maior de serem HIV1 positivo que os doadores de sangue do mesmo sexo (RPC cru = 1,28, $p = 0,513$). Após ajuste por idade, tal diferença aumentou ligeiramente (RPC ajustado = 1,38, $p = 0,832$). Em contraste, pacientes de hanseníase apresentaram 33% menos probabilidade de serem HIV1 positivo se comparados com os doadores quando os dois sexos foram analisados em conjunto (RPC ajustado por idade = 0,79, $p = 0,687$).

4. DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a taxa crua de prevalência de HIV1 em pacientes de hanseníase do Rio de Janeiro foi 2,9 por 1.000 pacientes enquanto nos doadores esta taxa foi de 3,8 por 1.000 doadores. Estes achados revelam um prevalência diferencial de 1,3 por 1.000. Esta diferença demonstrou-se não ser estatisticamente significativa. A taxa de prevalência padronizada por idade dos doadores de sangue, utilizando-se como população padrão os pacientes de hanseníase, foi de 2,8 por 1.000 a qual é praticamente a mesma dos casos de hanseníase (2,9 por 1.000). Este achado apoia a hipótese da não associação do HIV1 com hanseníase, como demonstrado em outros países. Neste estudo, a distribuição por idade parece esclarecer de forma integral a diferença encontrada nas taxas cruas quando os grupos eram comparados entre si.

O teste confirmatório para HIV1 demonstrou-se diferente nos dois grupos estudados. Entretanto, quase uma mesma sensibilidade e especificidade estão presentes nestes dois procedimentos (muito próximo de 100 %). Em nosso estudo, tivemos 11 casos positivos no ELISA entre os pacientes de hanseníase sendo que apenas 3 foram confirmados. A hanseníase pode aumentar a taxa de falso positivos em relação ao HIV1 como foi sugerido por outros estudos^(1,5,10,13)

A prevalência de infecção pelo HIV1 entre pacientes de hanseníase mostrou-se muito inferior (2,8 por 1.000) do que o esperado (30 por 1.000) se levarmos em conta relatos anteriores

de taxas de prevalências em atendimentos de emergências em pronto-socorros no Rio de Janeiro (3). Este fator interferiu grandemente no poder da amostra de nosso estudo. No época das análises preliminares para o estudo, foi impossível manter-se o recrutamento de casos de hanseníase até atingir-se uma amostra com poderesuficiente (80%) porque seria necessário aumentá-la de 1.016 para 25,400 casos, número este que está muito acima do número total de casos ativos de hanseníase no Rio de Janeiro, o qual se situa em torno de 11.000.

A ausência de associação entre hanseníase e infecção por HIV1 é consistente com achados em publicações recentes provindas de área onde a AIDS e a hanseníase ocorrem simultaneamente: Haiti⁽⁵⁾, Yemen, Congo, Costa do Marfim, Senegal⁽¹¹⁾ e Malawi⁽¹³⁾. Estes trabalhos estudaram tanto os casos prevalentes como os incidentes de hanseníase e forma incapazes de identificar uma clara associação entre HIV1/AIDS e hanseníase. Entretanto, uma publicação da Zâmbia, em 1989, encontrou uma maior prevalência de indivíduos positivos para o HIV1 entre pacientes de hanseníase hospitalizados quando se comparava com dois grupos controle (*). Tratava-se de um estudo de caso controle de pacientes hospitalizados comparando a taxa de prevalência de HIV1 em 33 pacientes de hanseníase hospitalizados e 63 doadores de sangue como controle (RPC=2,3, 0,6-8,9, p=0,197) e também em 43 pacientes cirúrgicos utilizados como um segundo grupo controle no mesmo hospital (RPC=5,7, 0,9-61,0, p=0,049). A significativa associação limítrofe encontrada na Zâmbia pode ser o reflexo de um importante viés de seleção. Pacientes de hanseníase são raramente hospitalizados, a menos que apresentem seqüelas graves ou outra doença concomitante. Tal doença poderia ser a AIDS. Assim, um potencial viés de seleção (viés de Berkson) pode ter ocorrido que superestimou a associação encontrada. Conforme salientam os autores deste estudo na Zâmbia, os pacientes sob cuidados hospitalares não necessariamente são representativos de todos os pacientes de hanseníase e nem os grupos controle representam a população em geral, especialmente quando uma amostra consideravelmente menor está em

estudo e resultados não-significantes ou significastes limítrofes são encontrados.

Um estudo de caso-controle na Tanzânia também mostrou uma associação estatisticamente não significativa entre HIV1 e hanseníase. Uma amostra de 93 casos de hanseníase foi comparada com 4.161 controles selecionados de uma amostra estratificada das zonas rural, urbana e assentamentos próximos às rodovias. HIV1 foi mais encontrado nas áreas urbanas enquanto hanseníase foi mais encontrada nas áreas rurais⁽¹³⁾. A análise demonstrou 9 casos positivos para o HIV1 entre os pacientes de hanseníase e 280 entre 4.161 controles (RPC=1, 5, p=0,363). Entre os casos multibacilares a diferença era ainda maior e com significância limítrofe (RPC=3,1, 95% CI 1,0-8,4, p=0,05). Um pequeno número de casos foi encontrado e a análise foi feita combinando o estrato urbano com o rural, diminuindo potencialmente a precisão no cálculo dos RPCs e seus erros padrão.

Viéses de seleção podem estar presentes em nosso estudo no Rio de Janeiro. Os doadores de sangue são selecionados devido à apresentação voluntária por pertencerem a grupo de risco para o HIV1 ou historia de qualquer doença sexualmente transmitida. Assim, estes indivíduos não foram incluídos no estudo. Tal tipo de exclusão não foi aplicado ao grupo de pacientes de hanseníase. Esta exclusão significou um impacto óbvio na redução da prevalência de infecção por HIV1 no grupo dos doadores de sangue. Entretanto, mesmo com este potencial viés tendo possivelmente aumentado a diferença entre os dois grupos, eles apresentaram uma prevalência para o HIV1 muito semelhante.

Estudos de prevalência e estudos de caso-controle sobre AIDS e hanseníase no terceiro mundo podem ser afetados por um viés de sobrevivência muito importante. Com todas as dificuldades de diagnosticar e tratar infecções oportunistas, é possível que um certo número de pacientes HIV1 positivos não durem o tempo suficiente para desenvolver sinais de hanseníase, a qual apresenta um tempo de incubação muito maior do que outras infecções por micobacterias tais como o *M.tuberculosis* e o *M.avium*⁽⁴⁾.

Esperava-se encontrar uma maior prevalência de HIV1 em pacientes de hanseníase

(30 por 1.000) se comparado com os doadores de sangue (3,5 por 1.000). Entretanto, não encontrou-se uma diferença importante neste estudo. A prevalência entre doadores de sangue foi ligeiramente maior apesar do viés potencial que a reduziu. Desta forma, fica claro que não existe uma associação importante entre hanseníase e infecção por HIV1 no Rio de Janeiro

Devido ao pequeno número de casos de hanseníase reativos ao HIV1, não pudemos explorar outras variáveis tais como forma clínica, início da doença e grupo de risco para HIV1. Uma

vez que se encontrou uma baixa prevalência de hanseníase e infecção pelo HIV1, será difícil realizar qualquer estudo de forma simplificada a menos que se possa trabalhar com uma amostra de casos de hanseníase 25 vezes maior. Somente com um projeto com desenho combinado, como um estudo de caso controle centrado em uma corte de indivíduos de alto risco para HIV1, poderemos confirmar ou rejeitar com maior segurança tal tipo de associação. Alternativamente, uma meta análise pode ser feita.

AGRADECIMENTOS .Os autores apresentam seus agradecimentos à Associação Francesa Raoul Follereau que patrocinou este estudo. Agradecem também 'Oscar Berro, Genoveva Von Rusbinder, Raoul Emiliu, Gerhard Sykora, Cello M. de Paula Motta, Alvaro Matita, Alfredo B. Marques, Francisco Reis Viana, Sonia C.J. Moraes, Carla Vanuza B.M. Moura, Adriana S.D. Nunes, Ines G. Garcia, Girca Valle, Elizabete Suzano Dogiec, Maria de Lourdes Maciel, Elzira Pantoja, Rosângela da Conceição Amorim, Maria Rosa Zequeiros Pereira e Andreia Freitas S. Cruz pelo seu auxílio profissionais inestimável. Agradecem adicionalmente ao Laboratório Central Noel Nutels no Estado do Rio de Janeiro por sua importante colaboração nos procedimentos laboratoriais e o Instituto Estadual de Hematologia pela permissão do uso de sua base de dados no presente estudo. Agradecimentos especiais aos Doutores Ann Vickery e Paul E. Leaverton por seu auxílio profissional e editorial.