UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ILANA MÍRIAN ALMEIDA FELIPE DA SILVA

Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois
municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil

RIBEIRÃO PRETO

2014

ILANA MÍRIAN ALMEIDA FELIPE DA SILVA

Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da
região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências,
Programa de Pós-Graduação Enfermagem em
Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Genômica e Imunobiologia
aplicada à Saúde Pública

Orientador: Profa. Dra. Beatriz Rossetti Ferreira

RIBEIRÃO PRETO

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

SILVA, ILANA MÍRIAN ALMEIDA FELIPE DA

Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da região do Baixo Muni, Maranhão, Brasil. Ribeirão Preto, 2014.

128 p. : il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública

Orientador: Beatriz Rossetti Ferreira

1. HBV. 2. HDV. 3. Prevalência. 4. Infecção.

SILVA, ILANA MÍRIAN ALMEIDA FELIPE DA

Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em/...../.....

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATORIA

*Aos meus queridos pais, **Maria Eli e Marcelo Badi** (In memoriam), pela oportunidade desta existência. Mãe, você é única em minha vida. Obrigada pelo seu amor incondicional.*

*Ao meu amor e esposo, **José Márcio**, pelo incentivo, dedicação, compreensão e paciência constantes que permitiram tornar o sonho, realidade. Você é a outra parte de mim.*

AGRADECIMENTOS

*A Deus,
por sua presença constante em minha vida, por cuidar de mim na sombra de suas asas e
tornar tudo possível.*

*À minha família,
em especial, tia Anida (In memoriam), tio Wagner (In memoriam), tia Júlia (In memoriam) e
tia Irene (In memoriam). Aos irmãos primos e primas, Caio Graco, Janine, Ruan Didier,
Wagner Júnior, Maria Júlia, Maria Fernanda, Mírian Rafaella, Maria Manoela e Maria
Vitória (Vivi). Às tias Vitória (Vitorinha) e Kíta. Obrigada pela união de nossa família.*

*À minha orientadora, **Beatriz Rossetti Ferreira**,
por sua cordialidade ao me receber como sua orientanda neste programa de doutorado, sempre
me incentivando a atingir meus objetivos. Pela sua inteligência, ética, orientação firme e
segura demonstradas na elaboração deste estudo. Acolheu-me de braços abertos, pessoa esta
por quem tenho o maior respeito e admiração. Obrigada, de verdade.*

*À Profa. Dra. **Ana de Lourdes Candolo Martinelli**,
pelas sugestões, pela competência e contribuição na qualificação desta tese e ajuda nos
momentos de apreensão. Muito obrigada.*

*Ao professor e infectologista Dr. **Rodrigo de Carvalho Santana** e sua equipe do Hospital das
Clínicas,
pela valiosa contribuição na interpretação dos resultados dos testes sorológicos e pelos
profundos ensinamentos.*

*Ao Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública (PPGMISP),
da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP-USP), Convênio Doutorado
Interinstitucional – DINTER – Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e*

Universidade Estadual Santa Cruz (UESC), pela possibilidade deste curso de pós-graduação, pela oportunidade de cursar disciplinas de interesse para o meu projeto de tese e pelo auxílio financeiro ao projeto.

*A todo o **corpo técnico e docente** do PPGMISP e do DINTER/USP-EERP/UFMA/UESC pelo apoio e pelos ensinamentos recebidos, em especial, à Miyeko Hayashida e ao Jonas Bodini.*

*Ao coordenador do programa **Prof. Dr. Pedro Fredemir Palha**, sua sabedoria, seriedade e apoio em fazer ciência foram fundamentais para o êxito deste estudo. Pela determinação e perseverança para a implantação e implementação deste curso.*

*À **Profa. Dra. Ana Maria de Almeida, Profa. Dra. Cláudia Benedita Santos e Profa. Dra. Elba Gomid Mochel**, pela prestimosa e indispensável colaboração em muitos momentos ao longo desse período.*

*À **UFMA** e ao **Colégio Universitário (COLUN-UFMA)**, docentes e servidores, pelo incentivo e investimento em minha formação docente, em especial, à minha chefia imediata **Prof. Reginaldo Manoel Almeida Moraes (Diretor Geral)** e aos **meus colegas de docência** pela compreensão, durante o período de estudo.*

*Aos profissionais dos diversos setores e atividades do **Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC-HUUFMA)**, pelo auxílio, pela contribuição e pelo enriquecimento na coleta de dados e de amostras de sangue, possibilitando o acesso à informação tão necessária para qualquer pesquisador, em especial, **Profa. Dra. Adalgisa de Sousa Paiva Ferreira**. Obrigada pela honra deste projeto conjunto com as hepatites virais no Estado do Maranhão.*

*À Coordenação Estadual de Hepatites Virais da Secretaria Estadual de Saúde do Maranhão
(SES-MA),*

na figura de sua coordenadora Joseneide Vitória Matos Silva, pelo apoio logístico que possibilitou a realização da pesquisa. Obrigada pela grande contribuição e compromisso com o projeto e a comunidade. Os momentos de descontração e sorrisos foram sublimes.

*Ao Laboratório Central (LACEN-MA),
na figura de sua diretora Conceição Pinto, pela realização dos testes sorológicos. Agradeço a colaboração técnica de todos os profissionais do LACEN-MA, principalmente, do laboratório de Virologia, em especial, Almir e Penha, obrigada pelas análises dos exames, sem medir esforços.*

*Aos amigos conquistados na pós-graduação,
em especial, Profa. Dra. Ione Carvalho Pinto e Francisco Pinto, pelas palavras de conforto e de carinho, pelo acolhimento e o amor dedicados nos momentos mais necessários. “Apreendi que os verdadeiros amigos permanecem”. Clarice Lispector. À Serlyjane Penha Hermano Nunes, Flávia Baluz Bezerra de Farias, Andréia Cristina Oliveira Silva, Poliana Pereira Costa Rabêlo, Liscia Divana Carvalho Silva e Juciléia Neres Ferreira, pelas horas de estudo nas disciplinas e atividades em grupos, e no estágio doutoral em Ribeirão Preto.*

*Às comunidades dos municípios de Axixá e Morros,
a cada indivíduo que na sua simplicidade permitiu a realização deste trabalho, com a doação de seu tempo, de sua intimidade e de seu sangue. Muito obrigada!*

*Ao Fundo de Amparo à Pesquisa do Maranhão (FAPEMA),
pelo auxílio financeiro recebido e a todos que, de alguma forma, estiveram presentes ao meu lado, dando apoio para a concretização deste trabalho, em especial, Jedaías Silas da Silva,
Eliane e Vanessa Lima*

*Seu moço quer saber, eu vou cantar num baião
Minha história pra o senhor, seu moço, preste atenção*

*Eu vendia pirulito, arroz doce, mungunzá
Enquanto eu ia vender doce, meus colegas iam estudar
A minha mãe, tão pobrezinha, não podia me educar
A minha mãe, tão pobrezinha, não podia me educar*

*E quando era de noitinha, a meninada ia brincar
Vixe, como eu tinha inveja, de ver o Zezinho contar:
- O professor raiou comigo, porque eu não quis estudar
- O professor raiou comigo, porque eu não quis estudar*

*Hoje todo são “doutô”, eu continuo João ninguém
Mas quem nasce pra pataca, nunca pode ser vintém
Ver meus amigos “doutô”, basta pra me sentir bem
Ver meus amigos “doutô”, basta pra me sentir bem*

*Mas todos eles quando ouvem, um baiãozinho que eu fiz,
Ficam tudo satisfeito, batem palmas e pedem bis
E dizem: – João foi meu colega, como
eu me sinto feliz
E dizem: – João foi meu colega, como eu me sinto feliz*

*Mas o negócio não é bem eu, é Mané, Pedro e Romão,
Que também foram meus colegas, e continuam no sertão
Não puderam estudar, e nem sabem fazer baião
Minha história
João do Vale (poeta maranhense)*

RESUMO

SILVA, I. M. A. F. **Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil**, 2014. 128 f. Tese (doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública no mundo e no Brasil. Taxas variadas de prevalência em diferentes regiões e grupos populacionais têm sido encontradas no país. Além disto, o HDV foi recentemente identificado em uma população do Estado do Maranhão. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo investigar a soroprevalência para HBV e HDV e identificar fatores associados ao vírus da hepatite B, em uma população do Baixo Munim, região rural próxima aos Lençóis Maranhenses, com precário nível de desenvolvimento econômico e social. Em uma população composta de 30.000 indivíduos, obteve-se uma amostra representativa de 1.249 indivíduos residentes nos municípios de Axixá (n=482) e Morros (n=760). Os participantes foram entrevistados com relação a suas características sociodemográficas e comportamentais e foram coletadas amostras para a detecção dos marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs e anti-HDV total. Para o processamento e análise dos dados, foi utilizado o programa System Requirements for SAS 9.2. Do total de participantes, com idade variando de um a 96 anos (média de $27,4 \pm 20,1$ anos), 56,2% eram do sexo feminino, sendo que 71,0% eram da cor parda, 63,6% tinham apenas o ensino fundamental e 52,2% viviam com renda abaixo de um salário mínimo. As principais ocupações eram: estudantes, agricultores e pescadores. A prevalência global da infecção pelo HBV foi de 41,3% (IC 95%: 38,6 – 44,1). A taxa de indivíduos reativos para HBsAg foi de 0,3% e para o HBsAg associado ao anti-HBc total foi 1,4%, sendo que ambas situações representam infecção atual. A associação do anti-HBc com o anti-HBs, indicativo de infecção pregressa, foi verificada em 26,2% dos indivíduos. A presença do anti-HBc isolado foi identificada em 13,4% dos entrevistados. A presença do anti-HBs isolado, indicativo de imunidade obtida por vacina, foi encontrada em 26% da população estudada, enquanto que, a porcentagem de indivíduos suscetíveis (ausência de marcadores) foi de 32,7%. Apenas uma amostra, dentre os indivíduos HBsAg reativos, foi reagente ao HDV, representando uma prevalência do anti-HDV total de 4,8%. Com emprego de um modelo de análise multivariada foi identificada associação significativa entre a infecção para hepatite B, residir no município de Morros e ter idade superior a 20 anos. Estes dados epidemiológicos revelam importante índice de infecção pelo HBV e presença do HDV na área estudada, além de demonstrar vulnerabilidade da população com relação a HBV devido a presença de baixa imunidade vacinal e considerável número de indivíduos suscetíveis. Os resultados apontam a necessidade de intensificação de programas de educação em saúde e imunização para a hepatite B, visando, principalmente, a diminuição da chance de transmissão entre crianças e jovens, além da adoção de práticas de controle e monitoramento epidemiológico destas infecções na população estudada.

Palavras-chave: HBV, HDV, prevalência, infecção

ABSTRACT

SILVA, I. M. A. F. **Seroprevalence of infection by hepatitis B and D in two municipalities from Baixo Munim, Maranhão, Brazil, 2014.** 128 f. Tese (doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014

Viral hepatitis are a severe public health problem around the world and in Brazil. Various prevalence rates have been found in different regions and population groups in the country. In addition, recently, HDV has been identified in a population from the State of Maranhão. In that sense, the objective in this study was to investigate the seroprevalence for HBV and HDV and to identify factors associated with the hepatitis B virus in a population from Baixo Munim, a rural region near Lençóis Maranhenses, with precarious economic and social development levels. In a population of 30,000 individuals, a representative sample of 1,249 individuals was obtained, living in Axixá (n=482) and Morros (n=760). The participants were interviewed with regard to their sociodemographic and behavioral characteristics and samples were collected to detect the serological markers: HBsAg, total anti-HBc, anti-HBs and total anti-HDV. To process and analyze the data, the software System Requirements for SAS 9.2 was used. Among the participants, whose ages ranged between one and 96 years (mean 27.4 ± 20.1 years), 56.2% were female, 71.0% mulatto, 63.6% had only finished primary education and 52.2% gained an income of less than one minimum wage. The main occupations were: students, farmers and fishermen. The global prevalence of infection by HBV was 41.3% (95% CI: 38.6 – 44.1). The rate of individuals reactive to HBsAg was 0.3% and for HBsAg associated with total anti-HBc 1.4%. Both situations represent current infection. The association between anti-HBc and anti-HBs, indicating earlier infection, was found in 26.2% of the individuals. The presence of isolated anti-HBc was identified in 13.4% of the interviewees. The presence of isolated anti-HBs, indicating immunity through vaccination, was found in 26% of the study population, while the percentage of susceptible individuals (absence of markers) corresponded to 32.7%. Only one sample among the HBsAg-reactive individuals was reactive to HDV, representing a total anti-HDV prevalence of 4.8%. Using a multivariate analysis model, a significant association was identified between infection by hepatitis B, living in Morros and being over 20 years of age. These epidemiological data reveal an important HBV infection rate and the presence of HDV in the study area, besides demonstrating the population's vulnerability to HBV due to the presence of low vaccination immunity and the considerable number of susceptible individuals. The results indicate the need to intensify health education programs and immunization to hepatitis B, mainly aiming to reduce the chance of transmission among children and young people, as well as to adopt control and epidemiological monitoring practices of these infections in the study population.

Key words: HBV, HDV, prevalence, infection

RESUMEN

SILVA, I. M. A. F. **Seroprevalencia de la infección pelos virus de la hepatitis B y D em duos municípios de la región de Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2014.** 128 f. Tese (doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014

Las hepatitis virales son un grave problema de salud pública en el mundo y en Brasil. Tasas variadas de prevalencia en diferentes regiones y grupos poblacionales han sido encontradas en el país. Además, el HDV fue identificado recientemente en una población del Estado de Maranhão. En este sentido, el objetivo de este estudio fue investigar la seroprevalencia para HBV y HDV e identificar factores asociados al virus de la hepatitis B en una población de Baixo Munim, región rural próxima a los Lençóis Maranhenses, con nivel de desarrollo económico y social precario. En una población de 30.000 individuos, se obtuvo una muestra representativa de 1.249 individuos residentes en los municipios de Arixá (n=482) y Morros (n=760). Los participantes fueron entrevistados con relación a sus características sociodemográficas y de comportamiento y fueron recolectadas muestras para la detección de los marcadores serológicos: HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs y anti-HDV total. Para el procesamiento y el análisis de los datos, fue utilizado el programa System Requirements for SAS 9.2. Del total de participantes, con edad variando de uno a 96 años (promedio de $27,4 \pm 20,1$ años), 56,2% era del sexo femenino, siendo que 71,0% era de color pardo, 63,6% poseía solamente educación fundamental y 52,2% vivía con renta inferior a un salario mínimo. Las principales ocupaciones eran: estudiantes, agricultores y pescadores. La prevalencia global de la infección por HBV fue 41,3% (IC 95%: 38,6 – 44,1). La tasa de individuos reactivos a HBsAg fue 0,3% y a HBsAg asociado al anti-HBc total 1,4%, siendo que ambas situaciones representan infección actual. La asociación del anti-HBc con anti-HBs, indicativo de infección anterior, fue verificada en 26,2% de los individuos. La presencia del anti-HBc aislado fue identificada en 13,4% de los entrevistados. La presencia del anti-HBs aislado, indicativo de inmunidad alcanzada por vacuna, fue encontrada en 26% de la población estudiada, mientras que el porcentaje de individuos susceptibles (ausencia de marcadores) fue 32,7%. Solamente una muestra entre los individuos HBsAg reactivos fue reactiva al HDV, representando una prevalencia del anti-HDV total de 4,8%. Utilizando un modelo de análisis multivariado, fue identificada asociación significativa entre la infección para hepatitis B, vivir en el municipio de Morros y edad superior a 20 años. Estos datos epidemiológicos revelan importante índice de infección por el HBV y presencia del HDV en el área estudiado, además de demostrar vulnerabilidad de la población con relación a HBV debido a la presencia de baja inmunidad por vacuna y número considerable de individuos susceptibles. Los resultados indican la necesidad de intensificación de programas de educación en salud e inmunización para la hepatitis B, visando principalmente a disminuir la chance de transmisión entre niños y jóvenes, además de adoptar prácticas de control y monitoreo epidemiológico de estas infecciones en la población estudiada.

Palabras-clave: HBV, HDV, prevalencia, infección

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Partícula viral completa (“partícula de Dane”).....	27
Figura 2	Organização genômica do HBV (Seeger e Mason, 2000)	29
Figura 3	Representação esquemática da partícula do HDV	42
Figura 4	Mapa do Maranhão	54
Figura 5	Mapa da região do Baixo MuniM-MA.....	55
Figura 6	A e B Coleta de dados, municípios de Axixá e Morros - MA, 2012.....	58
Figura 7	Processamento das amostras, LACEN-MA, 2013	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Genótipos e distribuição geográfica do HBV (adaptado de ARAUZ-RUIZ et al., 2002)	29
Quadro 2	Genótipos, evolução e distribuição geográfica do HDV (adaptado de CASEY et al., 1996	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das características sociodemográficas da população de dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)	64
Tabela 2	Prevalência dos marcadores sorológicos da infecção pelo HBV em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)	66
Tabela 3	Distribuição das variáveis sociodemográficas, de acordo com a infecção em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)	67
Tabela 4	Distribuição das variáveis comportamentais, de acordo com a infecção em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)	69
Tabela 5	Estimativas das razões de prevalência para identificação de fatores associados à positividade para o HBV, em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc total	Anticorpo total contra o antígeno do “core” do vírus da hepatite B
Anti-HBc IgM	Anticorpo da classe IgM contra o HBcAg
Anti-HBc IgG	Anticorpo da classe IgG contra o HBcAg
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HDV IgG	Anticorpo da classe IgG para o vírus da hepatite D
Anti-HDV IgM	Anticorpo da classe IgM para o vírus da hepatite D
Anti-HDV total	Anticorpo total contra o vírus da hepatite D
APS	Atenção Primária à Saúde
AST	Aspartato aminotransferase
CEPEC	Centro de Estudos e Pesquisa Clínica
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CRIES	Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais
CTAs	Centros de Testagem e Aconselhamento
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EACS	Estratégia de Agentes Comunitários de Saúde
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ESF	Estratégia de Saúde da Família
GM	Gabinete Ministerial
HAV	Vírus da Hepatite A
HBcAg	Antígeno do “core” do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDAg	Antígeno do vírus da hepatite D
HDV	Vírus da Hepatite D
HEV	Vírus da Hepatite E
HUPD	Hospital Universitário Presidente Dutra
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

IFN-gama	Interferon-gama
LACEN	Laboratório Central
MA	Maranhão
mRNA	RNA mensageiro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
ORF	Open Reading Frames - Sequencia Aberta de Leitura
PCR	Polymerase Chain Reaction - Reação em Cadeia da Polimerase
PNHV	Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RIA	Radio Imuno Assay
RN	Recém-nascidos
SES	Secretaria do Estado de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SNVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TNF- alfa	Fator de Necrose Tumoral alfa
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFMA	Universidade Federal do Maranhão

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	19
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	24
2.1	Breve histórico.....	25
2.2	O vírus da hepatite B (HBV).....	27
2.2.1	Classificação e estrutura	27
2.2.2	Organização genômica.....	28
2.2.3	Replicação viral	30
2.2.4	Imunopatogênese	30
2.2.5	Mecanismos de transmissão	31
2.2.6	História natural da infecção	33
2.2.7	Formas clínicas	33
2.2.7.1	Hepatite aguda	34
2.2.7.2	Hepatite crônica	35
2.2.8	Marcadores virais no curso da infecção pelo vírus da hepatite B.....	36
2.2.9	Prevenção e controle da infecção pelo HBV	38
2.3	O vírus da hepatite D (Delta).....	41
2.3.1	Classificação e estrutura	41
2.3.2	O genoma viral	42
2.3.3	Imunopatogênese e história natural da doença.....	43
2.3.4	Mecanismos de transmissão	44
2.3.5	Marcadores virais no curso da infecção pelo HDV	44
2.4	Epidemiologia das hepatites B e D.....	45
3.	OBJETIVOS	50
3.1	Geral.....	51
3.2	Específicos	51
4.	MATERIAL E MÉTODOS	52
4.1	Delineamento	53
4.2	Local do estudo	53
4.3	População de estudo e cálculo amostral	55
4.4	Crítérios de inclusão e exclusão	56
4.5	Coleta de dados	56
4.6	Testes sorológicos	59
4.7	Análise dos dados e testes estatísticos.....	60
4.8	Aspectos éticos e de biossegurança	61
5.	RESULTADOS.....	62
5.1	Características sociodemográficas	63
5.2	Determinação da prevalência de marcadores sorológicos para infecção pelo HBV	65
5.3	Variáveis associadas à infecção pelo HBV	68
6.	DISCUSSÃO	74
7.	CONCLUSÃO	87

REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICES	118
ANEXOS	126

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As hepatites virais representam um problema significativo de saúde pública mundial, com amplo impacto social e econômico associado a um elevado grau de cronificação, frequentemente com evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). São doenças responsáveis por elevada morbimortalidade, além de exigirem altos investimentos terapêuticos como, por exemplo, o transplante hepático (HOU; LIU; GU, 2005; SOUTO et al., 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contato com o vírus da hepatite B (HBV) e que o HBV seja responsável por mais de 1 milhão de óbitos por ano. Além disso, apesar da existência da vacina para hepatite B, ainda existem 350 milhões de portadores crônicos do vírus da hepatite B (HBV), o que representa 5% da população mundial (ARRAES et al., 2003; BABINSKI et al., 2008; BUTT; AMIN, 2008; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Na América Latina e no Caribe, há, aproximadamente, 400 mil novas infecções a cada ano, sendo que, no Brasil, há uma alta prevalência do HBV, onde pelo menos 15% da população já deve ter sido exposta ao vírus e cerca de dois milhões de portadores crônicos se concentram no país (GIR et al., 2008; SILVA et al., 2006).

As hepatites virais são doenças inflamatórias que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com importantes particularidades. São provocadas por diferentes tipos de vírus hepatotrópicos, sendo os mais comuns os vírus A, B, C, D e E (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2010a).

Essas doenças podem ser classificadas, de acordo com as formas de transmissão, em dois grupos: o grupo das hepatites A e E, transmitidas de modo fecal-oral, por água e alimentos contaminados e de pessoa a pessoa, cujo mecanismo de infecção está relacionado às condições socioeconômicas, à educação sanitária e de higiene e ao saneamento básico. O outro grupo, o das hepatites B, C e D, é de transmissão por via parenteral (sangue e/ou hemoderivados), por meio de solução de continuidade (pele e mucosa), via vertical (mãe-filho) e pelo contato sexual (BRASIL, 2009a; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2012; BRASIL, 2012).

As infecções provocadas pelos vírus da hepatite A (HAV) e da hepatite E

(HEV) causam apenas formas agudas de hepatite, onde pode haver a recuperação do indivíduo e a eliminação do vírus. As formas graves ocorrem em menos de 1% dos casos. Já as hepatites causadas pelos vírus B (HBV), C (HCV) e D (HDV) causam tanto infecções agudas como crônicas, ou seja, podem evoluir para a eliminação dos vírus ou, na falha desse mecanismo, tornarem-se infecções crônicas (BRASIL, 2008; BRASIL, 2010a).

A hepatite B pode se apresentar sob diferentes formas: na infecção aguda, ela pode ser autolimitada e sem sintomas ou apresentar-se como hepatite clássica benigna, a qual pode até progredir para uma hepatite fulminante; já na infecção crônica, o indivíduo pode se apresentar desde portador assintomático até com sintomas graves que podem levar ao óbito (YOU et al., 2008; LIANG, 2009; WASMUTH, 2010). Sintomas como a presença de dores nas articulações, fadiga, icterícia, colúria, náuseas e falta de apetite são observados quando evoluem de forma sintomática (COTTONE; PUTTAIAH, 1996).

O diagnóstico da hepatite B é feito pela avaliação bioquímica hepática, seguida da pesquisa de marcadores sorológicos do HBV (HBsAg reagente, anti-HBc IgM reagente, HBeAg reagente) e confirmado pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), onde é detectado DNA do HBV (PARANÁ; SCHINONI; OLIVEIRA, 2008; LEE et al., 2010). Indivíduos com hepatite B crônica representam o principal reservatório de transmissão, embora qualquer pessoa HBsAg positivo seja potencialmente infectante (SHEPARD et al., 2006).

A infecção pelo HBV pode vir associada com o vírus da hepatite Delta (HDV). Esta última condição eleva o potencial de agressão da doença, evoluindo frequentemente para cirrose hepática e/ou CHC (BENSABATH et al., 1987; RADJEF et al., 2004; SCHWARZE-ZANDER; ROCKSTROH, 2009; WEDEMEYER; MANNS, 2010).

O vírus da hepatite Delta (HDV) é um vírus RNA (ácido ribonucléico), incompleto que, para completar seu ciclo, requer funções auxiliares do HBV para a montagem e propagação do vírion (RIZZETTO, 1983; TAYLOR, 2006; WEDEMEYER, 2009). Portanto, a hepatite delta ocorre somente em indivíduos HBsAg-positivos, quer como coinfeção aguda ou como superinfecção em pacientes com hepatite crônica (FARCI, 2003; MINCIS et al., 2007).

No Brasil, o diagnóstico de hepatite D é confirmado quando o indivíduo apresenta HBsAg ou anti-HBc IgM reagentes e um ou mais dos marcadores

sorológicos (anti-HDV total reagente, anti-HDV IgM reagente) (BRASIL, 2014).

A transmissão do HDV ocorre principalmente por via parenteral, seguindo os mesmos mecanismos de transmissão do HBV. Também pode ocorrer por exposição inaparente, principalmente relacionada com o aparecimento de soluções de continuidade na pele por picadas de insetos ou exposição da mucosa, como a descrita na Amazônia brasileira e venezuelana (FONSECA, 1993; FONSECA, 2002). A transmissão perinatal depende da infectividade do HBV, ocorrendo em mães portadoras do HBV com replicação viral (RIZZETTO et al., 1977; FONSECA, 2002).

Estudos soroepidemiológicos que abordam a questão da distribuição das hepatites em populações são pouco frequentes e, de um modo geral, limitam-se a grupos específicos. Fato que pode estar relacionado à dificuldade em se realizarem pesquisas envolvendo coletas de sangue em amostras representativas (MIRANDA et al., 2000). Esses estudos têm sido cada vez mais importantes para o planejamento de ações preventivas. Apesar da importância clínica e epidemiológica e do impacto dessas doenças na saúde pública, são escassos ou inexistentes estudos em cidades de pequeno e médio porte do Nordeste brasileiro, em particular no Estado do Maranhão (VIANA et al., 2009).

A enfermagem tem o compromisso político e social de se inserir nos processos de trabalho em saúde, de forma a contribuir na conquista de melhores níveis de saúde e de qualidade de vida para todos os cidadãos. Partindo desse princípio, onde a enfermagem tem um papel relevante no processo educativo em saúde e de acompanhamento da evolução de infecções, ressalta-se a importância de ações da vigilância epidemiológica e de monitoramento.

No ano de 2011, o Centro de Estudos e Pesquisa Clínica (CEPEC) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) identificou a presença da coinfeção HBV/HDV em cinco portadores crônicos do HBV (BARROS et al., 2011) e em dois contactantes familiares destes portadores crônicos (BARROS et al., 2012). Ressalta-se que estes pacientes e seus comunicantes domiciliares eram provenientes de regiões contíguas do Estado do Maranhão (Urbano Santos e municípios do Baixo Munim), sugerindo a possibilidade de esta área em questão ter uma prevalência maior dessa coinfeção do que aquela que se presume para o Estado como um todo.

Baseando-se nessas informações, no presente trabalho foram selecionados dois municípios da região do baixo Munim para realizar uma

investigação de base populacional, procurando determinar a presença de marcadores sorológicos das hepatites virais (HBV e HDV), de modo a ampliar o conhecimento sobre a distribuição geográfica dessa coinfeção. Além disso, a atual pesquisa investigou associação entre o perfil sorológico da infecção pelo HBV com variáveis socioeconômicas, demográficas, comportamentais e epidemiológicas. Os resultados poderão contribuir para o monitoramento das hepatites virais, de forma a estimular a intensificação de medidas de controle e de prevenção no Estado do Maranhão.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Dentre as doenças transmissíveis endêmico-epidêmicas que se constituem como relevantes problemas de saúde pública destacam-se as hepatites virais. O comportamento epidemiológico das hepatites no Brasil e no mundo tem apresentado significativos avanços nos últimos anos: melhoria das condições de saúde das populações, imunização contra hepatite B e técnicas inovadoras de diagnóstico dos vírus. No entanto, particularidades importantes devem ser consideradas no contexto brasileiro, como as disparidades sociais, a distribuição desigual dos serviços de saúde, as iniquidades associadas ao acesso de tecnologias avançadas para diagnóstico e tratamento de moléstias (FOCACCA et al., 2003; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; PALÚ; SEGER, 2012).

2.1 Breve histórico

A história das hepatites virais remonta a milhares de anos. As primeiras descrições de surtos de icterícia epidêmica ocorreram na China e na Babilônia (REUBEN, 2002). No século V antes da Era Cristã, Hipócrates descreveu uma epidemia de doença icterica, a qual estava associada a um dos primeiros quadros clínicos sugestivos de hepatite (ZUCKERMAN; THOMAS, 1998).

Em 1883, documentou-se cientificamente a existência de uma icterícia transmitida por via parenteral, sendo registrado o primeiro surto de hepatite B. A doença foi detectada em 191 trabalhadores do porto de Bremen (Alemanha), após a administração de uma vacina contra a varíola (via parenteral) preparada com linfa humana (SCHMID, 2001). Em 1940, a transmissão parenteral foi confirmada quando militares americanos apresentaram icterícia, após serem imunizados contra a febre amarela por meio de uma vacina preparada com adição de soro humano. Também observou-se que o período de incubação da hepatite transmitida por via parenteral (*hepatite sérica*) era mais longo do que o descrito na icterícia epidêmica (*hepatite infecciosa*), hoje denominada de hepatite A (KRUGMAN, 1989; FONSECA, 2010).

Em 1965, Baruch Blumberg identificou a presença de um novo antígeno denominado antígeno Austrália (AgAu) em soros de pacientes leucêmicos. Posteriormente, confirmou-se a relação do AgAu com o vírus da hepatite B, sendo

denominado de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (BLUMBERG et al., 1965; BLUMBERG et al., 1967). Em 1970, demonstrou-se uma partícula viral identificada como partícula de Dane por microscopia eletrônica em soros positivos para o antígeno Austrália. Depois esta partícula foi caracterizada como o pacote viral completo do vírus da hepatite B (HBV) e seu componente de superfície designado de HBsAg (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970; ALMEIDA et al., 1971).

Na década de 1970, o material genômico do HBV foi identificado por meio de técnicas de biologia molecular (KAPLAN et al., 1973; ROBINSON et al., 1974). Na década de 1980, ocorreu a identificação e caracterização de diferentes genótipos (A a H) do HBV, além disso, maior esclarecimento sobre a distribuição geográfica destes genótipos (HARRISON et al., 1986; OKAMOTO et al., 1988).

Em 1977, a presença de um novo sistema antígeno-anticorpo foi confirmada no núcleo dos hepatócitos de pacientes italianos, portadores crônicos do HBV, denominado de sistema Delta. Os anticorpos específicos do sistema Delta (anti-Delta) foram somente detectados em indivíduos e animais portadores do HBsAg, com ou sem doença hepática. Em 1984, o agente Delta foi denominado de vírus da hepatite Delta (HDV), seu antígeno de HDAg e anticorpo de anti-HDV (RIZZETTO et al., 1977; RIZZETTO, 1990; FONSECA, 1993).

O HDV é endêmico na América do Sul, em algumas regiões do Brasil, como a Amazônia brasileira. Descobertas científicas revelaram que o HDV em caráter epidêmico nessas áreas está relacionado com a *hepatite de Lábrea*, cujo registro ocorreu a partir de 1935, em localidades nos vales dos rios Juruá e Purus na Amazônia Ocidental (FOCACCIA, 2003). A hepatite de Lábrea ou febre negra de Lábrea é uma forma gravíssima de hepatite, com exuberância de manifestações hemorrágicas, que atinge principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, e estudos sugerem que esteja relacionada à superinfecção pelo HDV em portadores do HBsAg (FONSECA, 1993). Posteriormente, métodos sorológicos comprovaram que a Amazônia Ocidental é uma área de alta prevalência de infecção pelo HBV e HDV a nível mundial, considerada como uma região de alta endemicidade (FONSECA, 2010).

2.2 O vírus da hepatite B (HBV)

2.2.1 Classificação e estrutura

O HBV é um vírus DNA (hepatotrópico) da família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus*, o qual infecta mamíferos e se replica nos hepatócitos por transcrição reversa, a partir de um RNA pré-genômico (LEE, 1997; SEEGER; MASON, 2000; EL KHOURI; SANTOS, 2004).

A partícula viral do HBV (vírion) ou partícula de Dane é infectante e representa toda a estrutura viral (Figura 1). Apresenta forma esférica com 42 nm de diâmetro, possui um envelope externo lipoproteico, no qual existe a proteína da membrana viral HBs (s de *surface*: superfície) que constitui o antígeno de superfície do HBV (HBsAg). Internamente ao envelope viral tem-se a proteína HBc (c de *core*) que possui 30 a 34 nm de diâmetro, o antígeno do core do vírus (HBcAg), o antígeno “e” (HBeAg), o genoma viral e as enzimas DNA-polimerase e transcriptase reversa (GANEM, 1996; HOLLINGER; LIANG, 2001; KARAYIANNIS, 2003; LÜSEBRINK; SCHILDGEN; SCHILDGEN, 2009).

Fonte: Adaptado de Perkins (2002).

Figura 1 – Partícula viral completa (“partícula de Dane”)

A positividade e a persistência do HBeAg no soro são indicativas de replicação e infectividade viral e estão associadas ao CHC. Cada antígeno do HBV (HBsAg, HBcAg e HBeAg) induz a produção de anticorpos específicos que são denominados: anti-HBc, anti-HBs e anti-HBe, respectivamente (FERREIRA, 2000; GANEM; PRINCE, 2004).

2.2.2 Organização genômica

Esse vírus apresenta um material genético compacto (Figura 2) e é o único vírus de hepatite que contém uma molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular, organizado em fita dupla incompleta, de aproximadamente 3,2 kilobases (Kb) de comprimento (HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006). O seu genoma está organizado em duas cadeias de polaridades invertidas, uma curta e incompleta de polaridade positiva, e outra longa e completa de polaridade negativa (BRUSS, 2004; BECK, 2007), apresentando quatro diferentes regiões de leitura (*Open Reading Frames, ORF*) (SEEGER; MASON, 2000) designadas de: a) Pré-S1\Pré-S2\S com a função de codificação das proteínas que formam o HBsAg e as proteínas L (*large*), M (*middle*) e S (*small*) (TIAN et al., 2007); b) Pré-C\C que sintetiza as proteínas do HBcAg e HBeAg (GANEM; PRINCE, 2004); c) P, responsável pela síntese da DNA polimerase (LEE, 1997) e d) X, com a função de síntese da proteína X, que parece ter uma função fundamental na replicação viral e no surgimento do CHC (GROB, 1998; LIANG, 2000).

2.2.3 Replicação viral

O HBV tem forte predileção pela infecção da célula hepática e se multiplica no núcleo do hepatócito, com a utilização das enzimas de replicação de DNA da própria célula humana. O seu processo de replicação compreende a produção de RNA mensageiro (mRNA), a partir do genoma de DNA, que é utilizado na síntese das proteínas virais, e RNA que converte-se em DNA pela enzima transcriptase reversa. Apesar de o mecanismo de ligação do HBV à membrana do hepatócito ser um processo pouco conhecido, alguns estudos demonstram que a proteína L parece ser o principal sítio de ligação do vírus a um complexo de moléculas receptoras presentes em células hepáticas (NEURATH et al., 1986; PARAN; GEIGER; SHAUL, 2001; KARAYIANNIS, 2003; GANEM; PRINCE, 2004; HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006).

2.2.4 Imunopatogênese

Diversos trabalhos descrevem que o agente viral da hepatite B é um vírus não citopático, sendo que as manifestações clínicas e modificações histopatológicas dependem primariamente da resposta imunológica do hospedeiro ao vírus. Assim, o dano hepático pode variar, desde uma hepatite aguda autolimitada, quadros de cronicidade até casos de hepatite fulminante (LEE, 1997; CHISARI; FERRARI, 1995).

Aproximadamente 90% dos adultos infectados evoluem para a cura, e menos de 1% dos indivíduos desenvolve hepatite fulminante ou infecção persistente (LAI et al., 2003; LIU; KAO, 2007; LIANG, 2009). Cerca de 30 a 40% dos portadores crônicos do HBV desenvolvem cirrose hepática, sendo que 1 a 5% destes apresentam o CHC.

Quanto maior a idade do paciente, maior o risco para o desenvolvimento da doença aguda icterica causada pelo HBV, inversamente à possibilidade de cronificação (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Isto é, a chance de cronicidade da infecção pelo vírus B por meio da transmissão perinatal (vertical) em recém-nascidos

é de 90%, em crianças a possibilidade reduz para 20%, e na fase adulta o risco diminui para 1-5% (FIRPI; NELSON, 2006; LOK; McMAHON, 2001).

Estudos afirmam que a resposta imunológica humoral e celular contribui na eliminação do vírus e na cura da infecção aguda e crônica, sendo responsável pela eliminação de partículas virais circulantes e inibição da replicação viral por meio da produção de citocinas do tipo 1, como interferon-gama (IFN-gama) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (CHISARI; FERRARI, 1995; MAHONEY, 1999; LOK, HEATHCOTE, HOOFFNAAGLE, 2001). Ressalta-se que o resultado da infecção pode ocorrer também por uma resposta imunológica prejudicial ao hospedeiro que conduz à persistência viral e à doença hepática crônica (CHISARI, 1997; KOZIEL, 1995; GONÇALES JÚNIOR, 2003).

2.2.5 Mecanismos de transmissão

As formas mais eficientes de transmissão do HBV incluem: a exposição parenteral (sanguínea), exposição percutânea (lesões provocadas por instrumentos perfurantes e cortantes), sexual e vertical (SHAPIRO, 1993; BACKMUND et al., 2006; RIZZETO; CIANCIO, 2008; TREMOLADA; DELBUE; FERRANTE, 2008).

A transmissão é favorecida pela alta estabilidade e virulência do HBV, associada com a elevada concentração no sangue de pessoas infectadas (LAVANCHY, 2004; HUTSE et al., 2005; TENGAN; ARAUJO, 2006). O sangue é considerado o fluido corpóreo responsável pela maior transmissão do vírus. No entanto, a transmissão percutânea pode ocorrer, devido ao vírus ser bastante resistente a agentes físicos, como o calor e ser estável em superfícies de mobiliário ou pavimentos à temperatura ambiente por mais de sete dias. Além disso, a sua inoculação indireta também pode ocorrer por meio do compartilhamento de escovas de dente, lâminas de barbear ou de depilar, canudo de cocaína, cachimbo de crack, entre outros (OCARNINI, 2003; RAPPARINI; VITÓRIA; LARA, [s.d.]).

Devido à sua estabilidade, para inativar o vírus é necessário adotar meios de esterilização: fervura em água durante 10 minutos; aquecimento em autoclave a 121° C durante 15 minutos ou em estufa a 160° C por 2 horas; imersão em hipoclorito de sódio a 1% durante 30 minutos, imersão em formaldeído aquoso a

16% e exposição ao óxido de etileno (esterilização a gás) (CASTRO, 1999).

Ocorre a exposição do indivíduo ao HBV por meio de transfusões sanguíneas e hemoderivados contaminados; compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos perfurocortantes; procedimentos que utilizam materiais perfurocortantes sem aplicação das normas de biossegurança, como procedimentos cirúrgicos, médicos, odontológicos, acupuntura, tatuagens, colocação de *piercings* e procedimentos realizados por serviços de embelezamento; relações sexuais desprotegidas; durante o parto, pela exposição do recém-nascido a sangue ou líquido amniótico e por transmissão transplacentária; contatos domiciliares (ALTER, 2003; FERREIRA et al., 2006; SHAPATAVA et al., 2006; AREIAS, 1996; CARNEIRO, 1997; BRASIL, 2014).

Apenas uma partícula desse vírus é suficiente para infectar o ser humano (FONSECA, 2007), sendo que o HBV é considerado dez vezes mais infectante que o HCV e 100 vezes mais infectante que o HIV (KOMATSU et al., 2010). Pesquisas revelam que o sangue e os outros fluidos orgânicos de um portador do HBV já podem ser infectantes duas a três semanas antes de surgirem os primeiros sinais da hepatite B, mantendo-se assim durante a fase aguda e crônica da doença (BRASIL, 2008; KOMATSU, 2010).

O HBV circula em níveis elevados no sangue e em concentrações mais baixas nos outros fluidos orgânicos (HOLLINGER, 1996; MARGOLIS et al., 1997), tais como saliva (DAVISON et al., 1987; JENISON et al., 1987), sêmen (ZHANG et al., 1994), secreção vaginal (DARANI; GERBER, 1974; YUE et al., 2004), urina (TRIPATZIS, 1972; IRWIN et al., 1975; HOURANI et al., 1978), colostro ou leite materno (YANG et al., 1999; ZENG et al., 2006; LU et al., 2008), fezes (VILLAREJOS et al., 1974; DAVISON et al., 1987), dentre outros (LEE et al., 1978; ZHANG et al., 2004).

No entanto, estudos evidenciam a necessidade de uma melhor investigação com relação à transmissão do HBV por meio do aleitamento materno (PETROVA; KAMBUROV, 2010; SHI et al., 2011; ZHENG et al., 2011).

2.2.6 História natural da infecção

Vários fatores estão implicados no desenvolvimento e na evolução das infecções agudas e crônicas causadas pelo HBV. A história natural da hepatite B, além de complexa, é influenciada por variáveis virais (genótipo, mutações e carga viral); ambientais (alcoolismo e coinfeções) e os aspectos relativos ao hospedeiro (raça, sexo, idade e sistema imunológico) (LOK; MACMAHON, 2001; ALVARIZ, 2007).

Após vários anos de evolução, a infecção crônica pode produzir uma variabilidade de quadros clínicos, como portador sadio do HBV, doença hepática aguda ou crônica, cirrose hepática e/ou CHC. Algumas destas variabilidades são comumente observadas em maior percentual na fase da infância, como ocorre nos países orientais e em desenvolvimento, ou observadas na fase adulta, como nos países ocidentais (MARGOLIS et al., 1991; ALTER, 1996; LEE, 1997). A época de aquisição da infecção é relevante e fundamental na evolução clínica de um quadro de hepatite B aguda (THOMAS, 1990).

A gravidade da hepatite é proporcional à idade e, desse modo, raramente nos recém-nascidos (RN) infectados pela via vertical ou no período perinatal, surgem sinais ou sintomas de doença hepática (FIGUEIREDO; CRUZ, 2002). No entanto, em decorrência da tolerância imunológica característica dessa fase da vida, a cronicidade da infecção é regra, e a maioria das crianças permanece com marcadores sorológicos de infecção ativa, durante várias décadas da vida. Na maioria dos casos de carcinoma hepatocelular, o HBV foi adquirido verticalmente, e estima-se que o risco de desenvolvimento desse tipo de câncer por essa via de transmissão seja aproximadamente 200 vezes maior do que entre a população geral (FERREIRA, 2000; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; CHAKRAVARTI; RAWAT; JAIN, 2005).

2.2.7 Formas clínicas

Como previamente descrito, a hepatite ocasionada pelo HBV pode se

apresentar sob diferentes formas, desde sua forma aguda benigna ou grave (fulminante), como também na sua forma crônica (persistente). Em seguida, serão apresentadas as particularidades de cada uma.

2.2.7.1 Hepatite aguda

Caracteriza-se pela intensa replicação viral que ocorre tanto nas formas sintomáticas e ictéricas da doença (30% das hepatites agudas) quanto nas anictéricas e oligossintomáticas (70% dos pacientes) (FERREIRA, 2000; GONÇALES JÚNIOR, 2003).

O período de incubação varia de 30 a 180 dias, com média de 70 dias. A primeira fase da hepatite aguda é conhecida como fase prodrômica (pré-icterícia), sendo caracterizada por um quadro semelhante à gripe, abrangendo anorexia importante, mal-estar geral, alterações do olfato e do paladar, náuseas e/ou vômitos, dor abdominal (predominando no hipocôndrio direito) e febre baixa, com duração de três a dez dias. Em alguns casos, outras manifestações também podem ser descritas, incluindo artralgias, artrites, mialgias e exantemas cutâneos rubeoliformes ou semelhantes à urticária.

Em seguida, ocorre a fase ictérica que pode ocorrer nos menores de cinco anos (aproximadamente em 10% dos casos) e nos maiores de cinco anos (30 a 50% dos casos). Essa fase varia de duas a quatro semanas e é precedida por colúria, hipocolia ou acolia fecal, sendo frequentemente observadas hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia (SILVA, 1995; GONÇALES JÚNIOR, 2003; SILVA et al., 2012). Nessa fase, os indivíduos podem apresentar altos níveis de DNA para HBV e HBsAg, seguido pelo aparecimento de anticorpos anti-HBc IgM e HBeAg (antígeno de replicação viral) (HOLLINGER, 1996; BEFELER; DI BISCEGLIE, 2000).

Na fase de convalescença, ocorre o desaparecimento da icterícia, a eliminação do vírus e a detecção de anticorpos anti-HBs (indivíduos curados). No entanto, alguns casos podem evoluir para infecção crônica (SILVA; MADRUGA, 1995; FATTOVICH, 2003; LIMA et al., 2013).

Cerca de 0,2% dos infectados agudamente pode desenvolver hepatite fulminante, com alta letalidade, onde ocorre um quadro de evolução rápida para

insuficiência hepática com o desenvolvimento de encefalopatia que se inicia dentro das primeiras oito semanas do início da icterícia sem história de hepatopatia prévia. Nesses casos ocorre necrose rápida e maciça dos hepatócitos, redução intensa do volume hepático, hemorragias, coma hepático e óbito (FAGAN; WILLIAMS, 1990). Nessa modalidade da doença, os indivíduos acometidos exibem altos títulos do anti-HBc IgM no soro (SANCHEZ-TAPIAS et al., 1987; HOOFNAGLE; DI BISCEGLIE, 1991).

2.2.7.2 Hepatite crônica

Fatores determinantes podem influenciar no desenvolvimento e na evolução da hepatite B crônica. Dentre eles: época da aquisição da infecção, raça, sexo, genótipos do HBV, etilismo e tabagismo, alta carga viral, além da coinfecção por outros vírus hepatotrópicos (SCHENER, 1986; SHERLOCK; DOOLEY, 1996).

Cerca de 90% dos recém-nascidos de mães HBeAg positivas vão se infectar agudamente, com mais de 98% deles desenvolvendo o estado de portador crônico, por outro lado, apenas 5 a 10% das crianças maiores e pacientes adultos infectados pelo HBV irão desenvolver hepatite crônica (BEASLE et al., 1981; THOMAS, 1990).

O termo estado de portador crônico do HBV é a melhor definição para o indivíduo que permanece com o HBsAg positivo no soro por mais de seis meses, não havendo soroconversão para o anti-HBs (GONÇALES JÚNIOR, 2003).

Na hepatite viral crônica, na maioria das vezes, os doentes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos, mas também podem apresentar fadiga, icterícia, hepatoesplenomegalia, hemorragias digestivas, septicemias, cirrose hepática e câncer do fígado que podem levar à morte ou à necessidade de transplante (VILLENEUVE, 2005; VIANA et al., 2013).

2.2.8 Marcadores virais no curso da infecção pelo vírus da hepatite B

O diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B é realizado por meio de exames clínicos e laboratoriais. Dentre os exames laboratoriais, as dosagens bioquímicas das aminotransferases (níveis de alanina aminotransferase-ALT ou transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e de aspartato aminotransferase-AST ou transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)) são de grande importância, não só para o diagnóstico como também para acompanhamento clínico e tratamento. Entretanto, a detecção dos marcadores sorológicos do HBV é uma importante ferramenta para a confirmação da infecção (GONÇALES JÚNIOR; GONÇALES, 2003; NASCIMENTO et al., 2012).

Testes sorológicos foram desenvolvidos para a identificação dos antígenos virais (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total e anti-HBc IgM) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997; LAI et al., 2003). Mais recentemente, testes de biologia molecular para detecção do DNA viral, como a PCR em tempo real, permitem a pesquisa qualitativa e quantitativa do genoma viral (MOREIRA et al., 2010). Os testes mais utilizados no diagnóstico sorológico são os ensaios imunoenzimáticos (BARDUR; AKGUN, 2001; PAWLITSKY et al., 2008).

Os achados sorológicos variam nas fases de evolução da doença, e a dinâmica da presença dos marcadores reflete a replicação do vírus e a resposta imune dos infectados (HOOFNAGLE, 1983). Em indivíduos recentemente infectados, o antígeno de superfície (HBsAg) é o primeiro marcador sorológico a surgir, sendo detectável durante o período de incubação, cerca de duas a sete semanas antes dos sintomas, persistindo por um período de até 180 dias, desaparecendo cerca de quatro a cinco meses após a exposição (SILVA et al., 2012).

Na recuperação da infecção, os títulos de HBsAg desaparecem após seis meses, e emerge o anticorpo específico (anti-HBs) que se mantém detectável no soro por toda a vida do paciente, funcionando como o anticorpo protetor da hepatite B (marcador de imunidade). A positividade para o anti-HBs e a negatividade de todos os outros marcadores correspondem à resposta imune à vacina contra o HBV (OKANOUE; MINAMMI, 2006; VAN DER EIJK et al., 2006; LIANG, 2009). No período denominado de “janela imunológica”, compreendido entre a clarificação do

HBsAg e o surgimento do anti-HBs, ambos permanecem indetectáveis, somente o anti-HBc está presente (GONÇALES JUNIOR, 2003).

O antígeno HBc (HBcAg), proteína estrutural do capsídeo viral, presente nos hepatócitos infectados, não é comumente detectado no soro, é um potente imunógeno que induz a formação de anti-HBc e aparece logo após o surgimento do HBsAg (CUSTER, 2004). O anti-HBc total é detectável em pacientes que foram expostos ao HBV, não é um anticorpo protetor, e representa as frações IgM e IgG que são importantes na distinção da infecção atual e passada pelo vírus: a) o anti-HBc IgM é marcador de infecção recente, o único que define a etiologia da infecção como hepatite B aguda e é o primeiro anticorpo a ser detectado cerca de um mês após o aparecimento do HBsAg, e é detectável por cerca de seis meses; b) o anti-HBc IgG é um marcador de longa duração, presente nas infecções agudas, crônicas ou na infecção antiga pelo vírus B já curada, representa contato prévio com o HBV e memória imunológica (GRANATO, 2005; HOLLINGER, 2008). O anti-HBc total é considerado um marcador de infecção pregressa do HBV e pode persistir com anti-HBs em pacientes com quadros de infecção passada com consequente imunidade ao HBV (GONÇALES; CAVALEIRO, 2006).

Na hepatite crônica, ocorre a persistência de positividade do HBsAg, associada à detecção do antígeno HBeAg que está relacionado à intensa replicação viral e à infecciosidade, e sua presença usualmente se associa à positividade do DNA do HBV, no soro, com alto risco de transmissão da infecção. Pode persistir por dez semanas na fase aguda e, em pacientes crônicos, está associado a um mau prognóstico, refletindo a persistência da infecção viral e maior taxa de transmissão (EL KHOURI; SANTOS, 2004). O desaparecimento do HBeAg e o surgimento do anti-HBe sugerem diminuição ou ausência da replicação viral e se associam à negatificação do HBV-DNA no soro e à normalização das aminotransferases (HADZIYANNIS; VASSILOPOULOS, 2001).

Afirma-se que a infecção crônica é resolvida quando o paciente apresenta história prévia de hepatite crônica, positividade sorológica para anti-HBc total, HBsAg negativo, níveis normais de ALT e DNA-HBV sérico indetectável, com ou sem soroconversão para anti-HBs (FONSECA, 2007; PARANÁ; SCHINONI; OLIVEIRA, 2008).

2.2.9 Prevenção e controle da infecção pelo HBV

O conhecimento adequado sobre a circulação das hepatites virais e a implementação de estratégias indicadas para a sua prevenção são fundamentais para a vigilância epidemiológica, pois possibilitam definir grupos de risco e orientar as ações de controle (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem possibilitado o desenvolvimento de ações efetivas quanto aos desafios relacionados às hepatites virais, de forma articulada pelas três esferas governamentais. Dessa forma, o Ministério da Saúde (MS) criou o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), com a publicação da Portaria do Gabinete Ministerial (GM) Nº 263/2002 e Portaria GM Nº 2.080/2003 (BRASIL, 2006).

O PNHV definiu a organização da rede de assistência integrada por serviços do nível I – Atenção Básica (compreende Centros de Testagem e Aconselhamento (CTAs), Unidades Básicas de Saúde (UBS), Estratégia de Saúde da Família (ESF), Estratégia de Agentes Comunitários de Saúde (EACS) e serviços especializados; nível II – Assistência Ambulatorial e Hospitalar de Média Complexidade (inclui testes de biologia molecular, realização de biópsia hepática, indicação e realização de tratamento); e Nível III – Assistência Ambulatorial e Hospitalar de Alta Complexidade com suas respectivas competências (engloba casos complicados, casos excepcionais que fogem às diretrizes habituais para o tratamento, manejo das complicações da cirrose, transplantes e desenvolvimento de protocolos de pesquisa) (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2007).

Para ampliar a acessibilidade do portador de hepatite, a melhoria da qualidade da assistência e a capacidade instalada dos serviços de saúde em todos os níveis de complexidade, é importante que haja uma constante interação entre os níveis de atenção à saúde, com a atualização do profissional da rede de Atenção Primária à Saúde (APS) ou Atenção Básica e dos técnicos regionais e municipais da vigilância epidemiológica.

A vigilância epidemiológica é um componente fundamental dos programas de prevenção e controle de doenças a nível nacional, estadual e municipal. Utiliza um sistema universal, baseado na notificação e investigação epidemiológica dos

casos suspeitos, dos casos confirmados e dos surtos de hepatites virais, para permitir que as medidas de controle possam ser adotadas em tempo oportuno.

No entanto, é importante ressaltar que o amplo espectro dessas doenças e o número considerável de casos assintomáticos que permanecem desconhecidos ao sistema de vigilância podem gerar um elevado número de sub-registros e de subnotificações. Ainda, pode haver um comprometimento na qualidade da captação, manejo e encerramento dos casos por parte de cada vigilância epidemiológica local, de acordo com os critérios preconizados pelo MS (BRASIL, 2014).

As hepatites virais estão inclusas na Lista Nacional de Doenças e Agravos de Notificação Compulsória, segundo Portaria N° 5, de 21 de fevereiro de 2006 da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS-MS). Devendo, portanto, ser feita a comunicação de todos os casos da doença ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) por meio do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e de estudos epidemiológicos especiais (BRASIL, 2006).

Existem outras estratégias disponíveis e eficazes quanto ao controle e à prevenção do risco de transmissão da infecção pelo HBV, como o comportamento sexual seguro, a prática da não reutilização ou compartilhamento de agulhas e seringas, a triagem obrigatória na doação de sangue, a prática de métodos eficazes na inativação viral dos hemoderivados e a utilização adequada de procedimentos de biossegurança nos estabelecimentos de saúde e de embelezamento (MARIANO et al., 2004; HOU; LIU; GU, 2005; OLIVEIRA; FOCACCIA, 2010). Outros estudos também demonstram que o risco de contrair HBV pode ser diminuído por meio da adoção de medidas preventivas antes da exposição, como a imunização ativa contra a hepatite B (LAVANCHY, 2004; ALTER, 2003; FLOREANI et al., 2004; FITZIMONS et al., 2005).

Na década de 1980, foi disponibilizada a primeira vacina derivada do plasma humano (provindo de indivíduos infectados) para prevenir hepatite viral contra o HBV. Posteriormente, foi desenvolvida a vacina recombinante, composta pelo HBsAg recombinante purificado (JOSHI; KUMAR, 2001). Em 1992, a OMS estabeleceu como meta a inclusão da vacina contra hepatite B nos programas universais de imunização infantil de todos os países até 1997 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2003; CHANG, 2007). Mais do que prevenir a hepatite aguda, a finalidade da vacinação era impedir a cronificação da

doença e a sua evolução para a cirrose e/ou CHC e, ainda, reduzir a transmissão do vírus (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2004; FERREIRA; SILVEIRA, 2006).

Estudos afirmam que a imunidade conferida pela vacina é muito eficaz, com taxas de proteção de 95%, com variações de 80 a 100% entre aqueles indivíduos que são submetidos ao esquema completo de vacinação. Uma série de três doses de vacina induz proteção com títulos de anti-HBs maiores que 10 UI/ml em 90% dos adultos e jovens sadios, e acima de 95% em lactentes, crianças e adolescentes (MARGOLIS, 2000; DAVIS, 2005; LOPES, 2006; BRUGUERA, 2006).

A vacinação é um método de prevenção de doenças e de promoção à saúde, disponibilizado no Brasil, por meio da adoção de medidas estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI-MS). O PNI, citado como referência internacional pela OMS e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), nos últimos 40 anos vem eliminando e/ou controlando várias doenças imunopreveníveis em nosso país, inclusive através da utilização da vacina contra hepatite B, na rede de Atenção Primária à Saúde (APS) (BRASIL, 2013a).

A vacina anti-hepatite B não apresenta toxicidade e produz raros efeitos colaterais. O PNI recomenda que a primeira dose da vacina deve ser administrada na maternidade, nas primeiras 12 horas de vida do recém-nascido, e é feita IM (intramuscular), no vasto lateral da coxa, e não pode ser feita na região glútea. O esquema básico compreende três doses da vacina: zero, um e seis meses. Se a série for interrompida após a primeira dose, a segunda dose deverá ser administrada logo que possível, e a terceira dose pelo menos 2 meses após a segunda. Se apenas a terceira dose estiver faltando, ela deve ser administrada imediatamente (MAST et al., 2005; GARCIA; BLANK; BLANK, 2007).

A utilização da vacina contra hepatite até o ano de 2010 era indicada na rotina para menores de 20 anos. A partir de 2011, a vacina foi estendida aos menores de 24 anos. Em 2012, foi ampliada para os jovens com até 29 anos, e em 2013, ampliada até os 49 anos de idade. Recomenda-se, ainda, a vacinação para os grupos priorizados com alto risco de exposição ou alta suscetibilidade, mesmo fora da faixa etária: homossexuais promíscuos, hemodialisados, pacientes imunodeprimidos, profissionais de saúde, usuários de drogas, manicures e pedicures e outros (BRASIL, 2008; BRASIL, 2013a; OLIVEIRA et al., 2013).

O período gestacional e de lactação não é contra-indicado para o uso da

vacina. Contudo, em pacientes imunodeprimidos é indicado, dependendo da gravidade, usar outras posologias e esquemas vacinais, devendo ser consultado o manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES) do Ministério da Saúde (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; JARDIM; CARVALHO; SILVA, 2013).

A vacina contra o HBV representa o melhor método para a queda da prevalência de infecção das hepatites B e D. Contudo, cabe ressaltar que a imunização ativa mostra-se eficaz quanto ao HDV apenas na coinfeção (infecção simultânea HBV+HDV) entre os indivíduos suscetíveis à infecção pelo HBV. Entre os portadores crônicos do HBV, que moram em regiões endêmicas de infecção pelo HDV, ou inseridos nos grupos de risco, a profilaxia da superinfecção pelo HDV ainda continua um desafio (FONSECA, 2002).

2.3 O vírus da hepatite D (Delta)

2.3.1 Classificação e estrutura

O vírus da hepatite D, igualmente conhecido como vírus Delta (HDV), é o único representante da família *Deltaviridae*, gênero *Deltavirus*. É um vírus defeutivo ou agente subviral, dependente da coinfeção pelo HBV para sua replicação, transmissão, infectividade, penetração e a replicação exclusiva nos hepatócitos. Portanto, a infecção com o vírus da hepatite D ocorre somente associada à presença do HBV (NEGRO; RIZZETTO, 1995; FERREIRA; BORGES, 2004).

O HDV apresenta-se sob a forma de uma pequena partícula esférica, medindo 35 a 37 nm de diâmetro, de composição híbrida revestida externamente pelo antígeno de superfície do HBV (HBsAg), contendo no seu interior o antígeno do vírus da hepatite D (HDAg) e um genoma constituído por ácido ribonucleico (HDV-RNA) (Figura 3).

Fonte: Adaptado de Fonseca (2002).

Figura 3 - Representação esquemática da partícula do HDV

2.3.2 O genoma viral

O genoma do HDV possui aproximadamente 1.700 pb e é composto de uma molécula de RNA circular, de hélice simples, dobrado em uma estrutura em forma de bastão, com cerca de 70% dos nucleotídeos pareados (TANNER et al., 1994). O HBsAg do invólucro do HDV constitui-se de três tipos de proteínas. A primeira, codificada pelo gene S do HBV-DNA, a segunda, pela sequência de 55 aminoácidos da região Pré-S2, e a terceira, constituída de 108 -119 aminoácidos da região Pré-S1 (FONSECA, 2002).

Estudos genéticos e sequenciais do genoma do HDV demonstraram expressiva heterogeneidade desse agente, sendo identificados três genótipos, caracterizados por sua variabilidade geográfica e de patogenicidade e denominados de tipo I, II e III, sendo o subtipo Ia e o tipo III considerados os mais graves (Quadro 2). Mais recentemente, estudos de análise do genoma do vírus, em africanos, sugerem a existência de mais três genótipos do HDV (CASEY et al., 1996; RADJEF et al., 2001; FOCACCIA, 2005).

Genótipos	Evolução	Distribuição geográfica
Ia	Grave (fulminante)	EUA, Europa, Ásia e sul do Pacífico
Ib	Moderada/Grave	EUA, Europa, Ásia e sul do Pacífico
II	Moderada/Grave	Ásia (Japão e Taiwan)
III	Grave (fulminante)	Norte da América do Sul

Quadro 2 – Genótipos, evolução e distribuição geográfica do HDV (adaptado de CASEY et al., 1996)

2.3.3 Imunopatogênese e história natural da doença

Devido à sua ação citopática direta, geralmente o HDV torna-se patogênico à célula hepática, podendo promover quadros de hepatite aguda grave, de hepatite fulminante ou evoluir para a cronicidade. Os mecanismos patogênicos envolvidos ainda não estão bem esclarecidos. Estudos sugerem que provavelmente esta patogenicidade poderia ocorrer devido à ação citopática direta do vírus pela expressão do HDAg nos hepatócitos ou pela replicação do HDV-RNA, por ação citotóxica do HDAg associada à replicação do genoma, ou ainda, se haveria a interferência de fatores imunes (FONSECA et al., 1985; PONZETTO et al., 1987; RIZZETTO, 1990; LAI, 1995).

O período de incubação varia de 28 a 180 dias. Dois tipos distintos de infecção pelo HDV são reconhecidos: a coinfecção, quando indivíduos suscetíveis infectam-se ao mesmo tempo pelos dois vírus, ou por superinfecção, quando portadores do HBV, se infectam pelo HDV. No primeiro tipo, a maioria das infecções apresenta-se como um quadro de hepatite aguda benigna, semelhante à hepatite B clássica. Em 3% dos casos, a síntese do HDV torna-se intensa e associada aos efeitos patológicos da infecção pelo HBV, culmina na ocorrência de hepatite fulminante. No segundo tipo (superinfecção), o prognóstico é pior do que na coinfecção, já que a associação do HDV em pacientes com hepatite B crônica geralmente desencadeia uma doença fulminante, também chamada de febre negra de Lábrea, onde há doença ictero-hemorrágica, insuficiência hepática aguda e está associada a uma alta taxa de letalidade (10% a 20% dos casos). Em casos de superinfecção, um portador assintomático de HBV pode desenvolver hepatite

crônica ativa com evolução mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular (RIBEIRO; SOUTO, 2000; FONSECA, 2002; SMEDILE; PAGANIN; RIZZETO, 2003; CRISPIM et al., 2014).

Atualmente sugere-se que a história natural da doença e o prognóstico da infecção pelo HDV dependam essencialmente dos genótipos virais, tipo I, II, e III, das mutações do HBV, do *status* da infecção pelo HBV, se latente ou em replicação (BRUNETTO et al., 1990; FONSECA 2002).

2.3.4 Mecanismos de transmissão

O HDV, sendo um vírus defectivo que necessita da presença do vírus da hepatite B para desenvolver infecção, tem os mesmos mecanismos de transmissão do HBV, destacando-se a via parenteral (RIZZETTO, 1990). Porém, em regiões específicas do norte da América do Sul, como a Amazônia brasileira e venezuelana, a circulação do HDV pode ser influenciada pelos fatores ambientais e culturais, associados à presença de reservatórios animais ou infestação por insetos (FONSECA, 2002).

Estudos realizados na região amazônica, sobre a investigação do HBV e HDV entre familiares de portadores de ambos os vírus, sugerem que os familiares representem reservatórios para a transmissão da infecção e que os irmãos são de grande relevância para a circulação dos vírus, adquirindo a transmissão de caráter horizontal e familiar (BRASIL et al., 1996). Pesquisa desenvolvida em grupos indígenas na região amazônica mostra evidências de que a transmissão sexual seja o mecanismo mais importante na disseminação do HDV (BRAGA et al., 2001).

2.3.5 Marcadores virais no curso da infecção pelo HDV

Na hepatite D aguda (coinfecção ou superinfecção), a detecção do antígeno da hepatite D (HDAg) no soro pode ser feita precocemente por curto período de tempo, mas o diagnóstico definitivo faz-se pela detecção do anti-HDV

IgM por técnica imunoenzimática (ELISA) ou de radioimunoensaio (RIA). Na hepatite crônica D, o diagnóstico baseia-se na detecção de altos títulos das frações anti-HDV IgM ou anti-HDV IgG ou pela presença do HDAg no tecido hepático. A detecção do HDV-RNA no soro ou no tecido hepático por hibridização ou por PCR é importante para o diagnóstico da hepatite D crônica, indicando alta infectividade e progressão para a cronicidade, enquanto sua ausência resultaria numa hepatite D aguda e autolimitada (RIZZETO, 1990; NEGRO; RIZZETO, 1995). Uma forma prática para identificar se existe coinfeção ou superinfecção pelo HDV é detectar o marcador anti-HBc, assim, o anti-HBc IgM sendo reagente será considerado coinfeção, e o anti-HBc IgG sendo positivo será superinfecção (FONSECA, 2002).

2.4 Epidemiologia das hepatites B e D

Os vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite D (HDV) são considerados, mundialmente, importantes agentes de formas graves da doença aguda ou crônica do fígado (BRAGA et al., 2004). Não há dúvidas de que essas infecções representam um grande desafio para a saúde pública mundial.

Em algumas regiões de alta prevalência do HBV (África, Ásia e algumas regiões do Pacífico), o hepatocarcinoma ocasionado por esta infecção está entre as três principais causas de óbito por câncer (KIFFER; VIANA; CHEINQUER, 2003). Além disto, a OMS considera este agente viral o carcinógeno humano mais importante depois do tabaco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

A compreensão epidemiológica do HBV baseia-se na prevalência dos marcadores da infecção e nas vias de transmissão primárias encontradas nas mais diversas regiões do mundo. Assim, a prevalência dos marcadores sorológicos HBsAg (antígeno de superfície do HBV), anti-HBc (anticorpo anti-core do HBV) e anti-HBs (anticorpo anti-antígeno de superfície do HBV) define o quadro epidemiológico da infecção pelo HBV. A OMS estratifica o mundo em três áreas de endemicidade da hepatite B, conforme a prevalência do HBsAg, sendo estas:

- Região de alta endemicidade, com prevalência acima de 7% de infecção crônica ou acima de 60% da população com evidência sorológica de infecção

prévia (anti-HBc total reagente). Esta é a condição da África, parte da América do Sul, Sudeste da Ásia, Oriente Médio, Filipinas e Indonésia. Nestas regiões, grande parte da população se infecta pelo HBV, especialmente, no período perinatal e durante a infância (SOUTO, 1999; KIFFER; VIANA; CHEINQUER, 2003; NUNES; MONTEIRO. SOARES, 2007; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2007);

- Região de moderada endemicidade, com prevalência de infecção crônica entre 2 e 7% ou 20 a 60% da população com evidência sorológica de infecção prévia. Essa condição engloba o Leste Europeu, países do Mediterrâneo, maioria dos países da América do Sul e Central, parte dos países do Oriente Médio e parte da Rússia. A transmissão nestas regiões ocorre tanto na infância como na fase adulta (SOUTO, 1999; KIFFER; VIANA; CHEINQUER, 2003; NUNES; MONTEIRO. SOARES, 2007; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2007); e
- Região de baixa endemicidade, com prevalência de infecção crônica menor que 2% ou abaixo de 20% da população com evidência sorológica de infecção prévia. Essa condição condiz com a América do Norte, Europa Ocidental, Austrália, Nova Zelândia e sul da América Latina. Nestas regiões, a maioria das infecções ocorre entre adultos por via de transmissão sexual, uso de drogas injetáveis ou exposição ocupacional a sangue e material contaminado (SOUTO, 1999; KIFFER; VIANA; CHEINQUER, 2003; NUNES; MONTEIRO. SOARES, 2007; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2007).

A exemplo da América Latina, a distribuição da infecção da hepatite B no Brasil é considerada extremamente heterogênea, na qual a magnitude depende da diversidade étnica, econômica e regional (SOUTO, 2004; BRASIL, 2008). No início da década de 1990, estudos sugeriram uma tendência crescente do HBV no sentido da região sul-norte, descrevendo três padrões de distribuição do HBV no país: alta endemicidade, presente na Amazônia, parte do Espírito Santo e o oeste do Paraná e de Santa Catarina; moderada endemicidade, na região Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste; e baixa endemicidade, na região Sul do país (SOUTO et al., 2001;

CHÁVES; CAMPANA; HAAS, 2003; SOUTO et al., 2004; NUNES, 2009; BRASIL, 2009a; SILVA et al., 2012). Todavia, esse padrão epidemiológico vem sofrendo modificações em decorrência da adoção de campanhas maciças de vacinação e da imunização de rotina contra o HBV para faixas etárias e grupos específicos, entre o final da década de 1980 e o início da década de 1990 (BRASIL, 2009a).

Estudos mais recentes já classificam algumas áreas da região amazônica como de baixa ou moderada prevalência. Há também a identificação da região Sudeste como de baixa prevalência, com exceção do sul do Espírito Santo e do nordeste de Minas gerais, consideradas localidades de alta prevalência. Há evidências de que a região Centro-Oeste possui baixa prevalência, com exceção do norte de Mato Grosso, onde a prevalência é moderada (BRASIL, 2006).

No período de 1999 a 2011, o SINAN notificou 15.571 casos de hepatite B na região Norte, o que correspondeu a 13,1% do total de casos no Brasil, a maioria dos quais no Estado do Acre (27,7%), seguido por Rondônia (24,5%) e Amazonas (22,8%). Para o ano de 2010, a região Norte apresentou uma taxa de detecção de casos de hepatite B de 11,0/100.000 habitantes, maior que a taxa de detecção nacional (6,9/100.000 hab) (BRASIL, 2014).

A região Nordeste teve 11.017 casos de hepatite B de 1999 a 2011, correspondendo a 9,2% do total de casos no Brasil. Em 2010, foram notificados 1.304 casos, 9,9% do total no Brasil para esse ano, a maioria dos quais nos Estados da Bahia (30,4%) e do Maranhão (14,3%). Em 2010, na região Nordeste observou-se uma taxa de detecção de casos de hepatite B de 2,5/100.000 habitantes, taxa essa abaixo da taxa de detecção nacional (6,9/100.000 hab). João Pessoa-PB (10,9/100.000 hab) e São Luís-MA (7,7/100.000 hab) foram as capitais com maiores taxas de detecção (BRASIL, 2014).

Na região Sudeste, foram notificados 43.673 casos de hepatite B entre 1999 e 2011, representando 36,3% do total de casos no Brasil. Para o ano de 2010, na região Sudeste, observou-se uma taxa de detecção de 6,2 casos de hepatite B/100.000 habitantes, valor equivalente à taxa de detecção nacional (6,9/100.000 hab). Nesta região, as maiores taxas de detecção foram verificadas no Espírito Santo (10,4/100.000 hab) e em São Paulo (7,8/100.000 hab) (BRASIL, 2014).

A região Sul, entre os anos de 1999 a 2011, revelou 38.007 casos de hepatite B, com 31,6% do total de casos no Brasil. Para o ano de 2010, essa região identificou uma taxa de detecção de 14,3 casos de hepatite B/100.000 habitantes,

valor acima da taxa de detecção nacional (6,9/100.000 hab). Nesta região, as maiores taxas de detecção foram encontradas em Santa Catarina (19,7/100.000 hab) e Paraná (14,4/100.000 hab) (BRASIL, 2014).

A região Centro-Oeste apresentou 11.895 casos de hepatite B, com uma taxa de 9,9% do total de casos, no período de 1999 e 2011. Na região Centro-Oeste, para o ano de 2010, verificou-se uma taxa de detecção de 8,9 casos de hepatite B /100.000 habitantes, acima da taxa de detecção nacional (6,9/100.000 hab). Mato Grosso (18,3/100.000 hab) foi o Estado com taxa de detecção mais elevada, e Cuiabá (16,1/100.000 hab), a capital com maior taxa (BRASIL, 2014).

Em regiões endêmicas de infecção pelo HBV, a coinfeção pelo HDV constitui um sério problema de saúde pública. No mundo, dentre os 350 milhões de portadores crônicos do HBV, estima-se que existam 18 milhões de pessoas também infectadas com o HDV (FONSECA, 2002; FONSECA, 2003; NUNES et al., 2007).

O vírus Delta pode ser um fator desencadeante de hepatite grave, caracterizada por insuficiência hepática aguda ou, mais comumente, fazer com que o portador assintomático do HBV desenvolva uma hepatite crônica ativa, causa frequente de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (HADZIYANNIS, 1999). Portanto, o portador crônico do HBV é um reservatório importante para a disseminação do HDV em áreas de alta endemicidade de infecção pelo HBV (BRASIL, 2008), como ocorre na Amazônia brasileira, peruana e venezuelana e, em algumas regiões da África ou em grupos de alto risco (toxicômanos, hemodialisados e politransfundidos) (FONSECA, 1988; FONSECA, 2002).

Estudos mostram uma redução da infecção pelo HDV na Itália. Tal fenômeno é sugerido devido ao decréscimo de portadores crônicos do HBV, em virtude da alta cobertura vacinal para esse vírus entre a população daquele país (SAGNELLI et al., 1997).

Mesmo a Ásia apresentando uma alta prevalência de portadores crônicos do HBV, a frequência da infecção pelo HDV na população geral mostra-se baixa ou ausente. A explicação para esse fenômeno poderia ser que a propagação do HDV ainda não foi disseminada nesta população ou então que os habitantes desta região seriam resistentes à infecção pelo patógeno (CHEN et al., 1992). Em alguns países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos, onde a prevalência de infecção pelo HBV é muito baixa, a infecção delta acomete os grupos de alto risco (RIZZETTO, 1990).

Há mais de quatro décadas, a literatura mundial descreve a associação

entre os vírus HBV e HDV no Brasil em diversas comunidades ribeirinhas e indígenas da região amazônica (FONSECA, 1993; RIBEIRO; SOUTO, 2000). Este fato relevante é observado em localidades próximas aos rios Juruá, Purus e médio Solimões, consideradas regiões de grande endemicidade na Amazônia Ocidental (BRAGA et al., 2004). Mesmo em áreas amazônicas de baixa prevalência do HBV, a superinfecção pelo HDV é frequente nesses indivíduos (RIBEIRO; SOUTO, 2000).

Até o ano de 1999 acreditava-se que, no Brasil, o HDV estava presente apenas na Amazônia Ocidental. Contudo, entre 1999 e 2011, o SINAN notificou 2.197 casos confirmados de hepatite D distribuídos entre as cinco regiões geográficas: região Norte (1.679 casos; 76,4%), região Sudeste (200 casos; 9,1%), região Nordeste (133 casos; 6,1%), região Sul (115 casos; 5,2%) e região Centro-Oeste (70 casos; 3,2%) (BRASIL, 2014).

Chama atenção que, entre 1999 e 2011, o Maranhão contribuiu com a notificação de 1.504 casos de hepatite B e de 22 casos de hepatite D, sendo o segundo maior Estado notificante da região Nordeste para a infecção pelo HDV (BRASIL, 2014). Além disso, entre os anos de 2003 e 2013, o SIM registrou 466 casos de óbitos por hepatites virais no Maranhão, sendo 223 óbitos ocorridos em São Luís (capital), 68 em Imperatriz e nove na cidade de Caxias (Comunicação pessoal da Coordenação Estadual de Hepatites Virais/SES-MA).

Outro fato que merece menção é que, no Maranhão, existem alguns grupos etários cuja cobertura vacinal para hepatite B ainda é baixa. No ano de 1999, apenas 35,4% da população maranhense menor de um ano de idade tinha sido imunizada (EL KHOURI et al., 2010), enquanto, entre os anos de 1994 e 2011, para o grupo etário de 20 a 24 anos, a taxa de cobertura vacinal foi 40,2%, e para o grupo de 25 a 29 anos, correspondeu a 21,8%. Já para outras faixas etárias, como a de 1 a 19 anos, a cobertura atingiu 91,4% (BRASIL, 2011b).

Diante do exposto, ressalta-se que investigações sobre os fatores de risco associados à circulação do HBV e HDV são importantes para obtenção de um conhecimento mais preciso sobre o estado de saúde da população brasileira. Esse conhecimento pode contribuir com ações de monitoramento e controle desses agentes virais, sobretudo no Estado do Maranhão, visto que as hepatites virais produzem um grande contingente de infecções assintomáticas, onde a maioria da população desconhece sua condição sorológica, o que parece agravar ainda mais a cadeia de transmissão da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Determinar a prevalência de marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B e D na população de dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil.

3.2 Específicos

- Caracterizar a população em estudo com relação aos aspectos sociodemográficos e comportamentais;
- Determinar a frequência dos marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs;
- Investigar, dentre os indivíduos HBsAg reativos, a presença do marcador anti-HDV total;
- Identificar possíveis fatores associados à infecção pelo HBV.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento

A presente pesquisa caracteriza-se por ser um estudo epidemiológico, de delineamento transversal, para determinar a prevalência de marcadores sorológicos da infecção pelo HBV e HDV e identificar possíveis fatores associados para a hepatite B, em dois municípios da região do Baixo Munim, no Estado do Maranhão, Brasil.

As variáveis estudadas incluíram características sociodemográficas e comportamentais de uma população de 30.000 indivíduos. Este estudo é um subprojeto de uma pesquisa mais ampla, intitulada “Estudo das hepatites B, C e Delta, nos municípios de Urbano Santos, Humberto de Campos, Axixá, Morros e Icatu, Maranhão, Brasil”; coordenada pela professora Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, docente do Departamento de Medicina da UFMA.

Os estudos transversais, seccionais ou de corte transversal representam uma ferramenta útil para descrever frequências da doença e fatores de risco associados, em um particular momento, de forma a identificar grupos de risco e planejar ações em saúde (PEREIRA, 2006; BASTOS; DUQUIA, 2007).

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido nos municípios maranhenses de Axixá e Morros, região do Baixo Munim, no período de janeiro de 2012 a julho de 2012. O Estado do Maranhão situa-se na região Nordeste do Brasil (Figura 4), abrange uma área de 329.555,8 Km², limita-se ao norte com o Oceano Atlântico, a leste com o Piauí, a sul e sudoeste com o Tocantins e a noroeste com o Pará (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 1997). Os municípios de Axixá e Morros estão localizados na microrregião de Rosário, da mesorregião norte maranhense denominada Baixo Munim (Figura 5) que faz limite com a região dos Lençóis Maranhenses (Figura 5) e é caracterizada pelo forte potencial turístico e artesanal (REIS, 2008). A Região do Baixo Munim (Figura 5) é constituída pelos

municípios de Bacabeira, Rosário, Morros, Axixá, Icatu, Presidente Juscelino e Cachoeira Grande. O Baixo Munim abriga parte dos dois principais rios do Maranhão, Munim e Itapecuru, e é uma região dotada de exuberantes biomas do amazonas, cerrado e cocais, além de várias riquezas minerais (INSTITUTO MARANHENSE DE ESTUDOS SOCIOECONÔMICOS E CARTOGRÁFICOS, 2012).

O município de Axixá localiza-se a 43 km da capital São Luís, possui área de unidade territorial de 203.153 km², formado por 19 setores censitários, sendo um urbano e 18 rurais. No ano de 2010, apresentou Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,641. A população total é de 11.706 habitantes, sendo que 4.703 residem na zona urbana e 6.704, na zona rural (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010a).

O município de Morros localiza-se a 47 km da capital São Luís, possui área de unidade territorial de 1.715 km², formado por 19 setores censitários, sendo quatro urbanos e 15 rurais. No ano de 2010, apresentou IDHM de 0,548. A população total é de 17.783 habitantes, sendo que 6.720 residem na zona urbana e 11.063, na zona rural (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010b).

Fonte: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Maranhao_Municip_Bacabeira.svg

Figura 4 – Mapa do Maranhão

Fonte: <<http://blogdocontrolesocial.blogspot.com.br/2011/10/cgu-capacitara-municipios-da-regiao.html>>

Figura 5 – Mapa da região do Baixo Munim-MA

4.3 População de estudo e cálculo amostral

Para calcular a amostra, foi adotada uma prevalência de 0,5% baseado na prevalência do HBsAg encontrada no último inquérito nacional conduzido na região nordeste (BRASIL, 2010b). **O cálculo foi realizado com erro absoluto de 5,5%, nível de confiança de 95%, assumindo um efeito de desenho de 2 e tamanho da população de 30.000 pessoas nos dois municípios, tendo resultado em uma amostra de, no mínimo, 1.244 pessoas.**

A fórmula utilizada para o cálculo amostral foi:

$$n = \frac{EDFF * Np(1 - p)}{d^2} \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 * (N - 1) + p * (1 - p)}{1}$$

A amostragem foi feita por conglomerado em dois estágios: no primeiro, foram sorteados os setores com probabilidade proporcional à população e no segundo momento, sorteados os indivíduos. A amostra representativa incluiu dez setores censitários, somando os dois municípios investigados, sendo quatro setores em Axixá e seis setores em Morros. Assim, o número de amostras por setor censitário foi de 124 amostras, totalizando, então, uma amostra final de 1.244 indivíduos. Esta investigação contou com a participação de 1.340 indivíduos.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foi considerado como critério de inclusão no estudo: todos os indivíduos maiores de um ano residentes há pelo menos seis meses, nos municípios de Axixá e Morros. Como critério de exclusão: todos os indivíduos menores de um ano, moradores da área estudada.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de março a julho de 2012 pela equipe de pesquisadores composta por alunos, docentes e funcionários da UFMA e do Departamento de Vigilância Epidemiológica da SES-MA (Figura 6). Durante os meses de janeiro e fevereiro de 2012, a equipe de pesquisadores foi treinada quanto ao preenchimento do questionário utilizado nas coletas de dados. Além disso, foram realizadas reuniões e palestras educativas nos municípios inseridos na pesquisa

para conhecimento e sensibilização dos gestores, dos profissionais de saúde e da população quanto à relevância e quanto aos objetivos do projeto de pesquisa.

Anteriormente à coleta de dados, um pré-teste foi aplicado por quatro pesquisadores do referido grupo em uma comunidade próxima à Ilha de São Luís, capital do Maranhão, para avaliar a clareza das questões e a pertinência das mesmas, de forma a assegurar que os dados coletados auxiliassem o alcance dos objetivos propostos. Esta localidade apresentava características socioeconômicas semelhantes aos municípios de Axixá e Morros. Foram visitados 10 domicílios, sendo que 20 (vinte) indivíduos foram entrevistados no pré-teste, após aceitarem a participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Ressalta-se que os dados coletados no pré-teste não foram incluídos nos resultados da pesquisa.

Com o mapa do setor censitário identificado, foram sorteados os quarteirões iniciais, em seguida o ponto de início do quarteirão. Os pesquisadores iniciaram as entrevistas, seguindo sempre em sentido horário, visitando todos os domicílios. Os domicílios fechados foram visitados duas vezes, para então serem substituídos por outro dentro do mesmo setor. O domicílio que estava com ausência de algum morador, também, foi visitado duas vezes, para que todos fossem incluídos.

Após esclarecimento da relevância do trabalho e leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice B), foi solicitada a assinatura do mesmo. Em seguida, foi iniciada a coleta de dados por entrevista com uso de um questionário estruturado elaborado pela pesquisadora e o grupo de pesquisa coordenado pela professora Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira da UFMA (Apêndice C).

Com uso do questionário, as principais variáveis investigadas foram: município; zona; idade; sexo; cor; religião; ocupação atual; estado civil; grau de instrução; renda familiar; histórico da situação vacinal para hepatite B; consumo de álcool e drogas; prática sexual; hemotransfusões; procedimentos cirúrgicos e odontológicos; utilização de tatuagens e colocação de *piercings*; uso de seringa de vidro e agulha de metal no passado; contatos domiciliares portadores de hepatites virais e antecedentes obstétricos. As entrevistas foram individuais e realizadas sempre por dois pesquisadores.

A equipe de campo era formada por 26 (vinte e seis) pessoas e foi

subdividida em duas equipes, sendo cinco alunos e quatro técnicos e/ou docentes, entre profissionais da UFMA e do Departamento de Vigilância Epidemiológica da SES-MA, três técnicos do Laboratório Central do Estado do Maranhão (LACEN-MA), totalizando 13 (treze) pessoas que se alternaram a cada final de semana, exceto os técnicos laboratoristas.

Cada participante da pesquisa, após assinatura do TCLE e entrevista, foi submetido à coleta de sangue periférico para a pesquisa de marcadores sorológicos para as hepatites B. Técnicos laboratoristas do LACEN-MA coletaram 10 mL de sangue de 1.340 indivíduos, após assepsia com álcool, por venopunção com agulha e tubo vacutainer siliconizado, sem anticoagulante. Cabe esclarecer que em alguns setores censitários foi excedida a meta de coleta de 124 amostras, o que resultou em um número maior de sujeitos que o cálculo amostral havia indicado. Isso ocorreu devido a algumas famílias serem constituídas por um grande número de pessoas. Após a coleta, cada amostra sanguínea foi identificada de forma nominal e numérica e permaneceu em repouso de uma a três horas, à temperatura ambiente, para retração do coágulo. Depois desse período, as amostras foram centrifugadas a 1.500 x g por 15 minutos. Os soros obtidos foram acondicionados em criotubos de 3 mL (duas alíquotas de 1,5 mL/participante) e refrigerados em gelo comum. Posteriormente, foram conservados em freezer a -80°C no CEPEC, até o momento de serem transportados para o LACEN-MA, em São Luís, onde foram realizadas as análises sorológicas. O transporte do CEPEC para o LACEN-MA foi realizado em caixas térmicas com gelo, de forma a manter a temperatura abaixo de 10°C.

Figura 6 – A e B Coleta de dados, municípios de Axixá e Morros - MA, 2012

4.6 Testes sorológicos

Os testes sorológicos foram realizados no laboratório de virologia do LACEN-MA (Figura 7), com uso da técnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), utilizando kits comerciais da DIASORIN, conforme orientação do fabricante. Os soros foram examinados para a presença de HBsAg (Diasorin® ETI-MAK-4), anti-HBc total (Diasorin® ETI-AB-COREK PLUS) e anti-HBs (Diasorin® ETI-AB-AUK-3).

Figura 7 – Processamento das amostras, LACEN-MA, 2013.

As amostras positivas para a infecção pelo HBV, com a detecção dos marcadores HBsAg e HBsAg/anti-HBc total, foram analisadas, posteriormente, para a presença da infecção pelo HDV, com a detecção do marcador anti-HDV total também por ELISA (Diasorin® ETI-AB-DELTAK-2).

Como foram obtidos resultados duvidosos ou inconclusivos para HBV em 69 amostras, foi necessário utilizar outras técnicas, tais como o imunoensaio por electroquimioluminescência (Cobas® e411) em 54 amostras e o imunoensaio por quimioluminescência (Architect®) em 15 amostras.

Todos os exames sorológicos foram realizados seguindo as recomendações do fabricante, sendo que os resultados foram considerados duvidosos quando a densidade óptica ficou situada 20% acima ou abaixo do limite

de *cut-off*. O excedente de cada amostra foi armazenado novamente em freezer a -80°C , ficando sob a responsabilidade do LACEN-MA.

Para fins de análise dos testes sorológicos, foram estabelecidos dois tipos de perfis sorológicos para a infecção pelo HBV, de acordo com a presença de um ou mais marcadores: HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs. A saber:

- a) **HBV⁺**: *Infecção atual* (HBsAg⁺); *Infecção atual* (HBsAg⁺ e anti-HBc⁺ total); *Infecção pregressa com anticorpos detectáveis* (anti-HBc⁺ total e anti-HBs⁺); *Infecção pregressa com “anticorpos indetectáveis”* (anti-HBc⁺ total e anti-HBs⁻);
- b) **HBV⁻**: *Vacinados* (anti-HBs⁺); *Suscetíveis* (HBsAg⁻ e anti-HBc⁻ total e anti-HBs⁻).

Após interpretação dos exames, todas as pessoas suscetíveis ao vírus HBV foram orientadas sobre prevenção, vacinação anti-hepatite B e encaminhadas à Unidade Básica de Saúde do município de origem. As pessoas com sorologia compatível a infecções pelos HBV e HDV foram encaminhadas ao serviço de referência do Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC/HUPD-UFMA).

4.7 Análise dos dados e testes estatísticos

Para a elaboração do banco de dados, formado pelos dados da entrevista e pelos resultados dos testes sorológicos, foi utilizado o programa Excel, em que foram lançados os dados em planilhas, com dupla digitação para análise da consistência externa. As questões do questionário foram identificadas e categorizadas em um dicionário (*code book*) junto às planilhas.

A fim de identificar possíveis associações entre a infecção da hepatite B e as variáveis investigadas, foi utilizado o teste Qui-quadrado. O nível de significância adotado neste estudo foi de 0,05 ($p \leq 0,05$). Para quantificar a associação entre as variáveis, foi utilizado um modelo de regressão log-binomial simples e múltiplo para estimar as razões de prevalências (RP) univariada e multivariada, dado que a resposta era binária (suscetível = HBV⁺ ou HBV⁻). Na análise multivariada, foram incluídos fatores associados de acordo com a sua importância clínica e também possíveis variáveis confundidoras. No entanto, devido às perdas de informações,

somente 352 indivíduos apresentaram respostas válidas para todas as variáveis incluídas na modelagem final. Como categoria de referência do modelo foi utilizado o perfil HBV⁻.

Para esses cálculos, foi utilizado o programa System Requirements for SAS 9.2 Foundation for Microsoft® Windows® Copyright © 2011, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. O ajuste do modelo foi realizado por meio do procedimento Proc Genmod do SAS 9.2 (PETERSEN; DEDDENS, 2008).

4.8 Aspectos éticos e de biossegurança

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFMA, conforme Parecer Nº 253/11 (Anexo I). Os indivíduos da pesquisa foram convidados a participar do estudo pelos pesquisadores que esclareceram os objetivos e a metodologia do projeto e entregaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após assinado, uma via do TCLE ficou com cada sujeito da pesquisa e outra com o pesquisador.

No desenvolvimento do projeto, os procedimentos de biossegurança referentes à coleta, à manipulação e ao processamento do material biológico foram realizados, segundo as regras básicas para o trabalho em laboratório (BRASIL, 2013b).

5 RESULTADOS

Neste estudo foram entrevistados e coletadas amostras sanguíneas de 1.340 indivíduos. No entanto, devido à perda de 85 (6,3%) amostras, durante o processamento no laboratório, e à inconsistência de seis (0,4%) resultados dos testes sorológicos, a amostra final totalizou 1.249 (n=1.249).

5.1 Características sociodemográficas

As características sociodemográficas dos 1.249 indivíduos estudados nos dois municípios da região do Baixo Munim-MA são apresentadas na Tabela 1. Houve um predomínio de faixa etária mais jovem, abaixo de 20 anos (47,3%). Destes, 1,6% tinha um ano de idade, 21,3% estavam entre dois e dez anos de idade, e 24,4% compreendiam a faixa etária entre 11 e 20 anos. A média de idade foi 27,4 anos (SD±20,1), com variação de 1 a 96 anos (dados não mostrados em tabela).

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas da população de dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)

Variáveis	n	%
Município (n=1.242)		
Axixá	482	38,8
Morros	760	61,2
Idades (anos) (n=1.240)		
≤ 20	587	47,3
21 – 40	344	27,7
41 – 60	217	17,5
> 60	92	7,5
Sexo (n=1.238)		
Masculino	542	43,8
Feminino	696	56,2
Grau de Instrução (n=1.172)		
Analfabeto	137	11,7
Ensino Fundamental*	745	63,6
Ensino Médio Superior*/Ensino Superior*	290	24,7
Estado civil (n=1.243)		
Solteiro	761	61,2
Casado/união estável	422	34
Separado judicialmente	4	0,3
Divorciado	7	0,6
Viúvo	49	3,9
Ocupação (n=1.110)		
Trabalhadores da área rural e pescadores	366	33
Serviço público	61	5,5
Serviço autônomo	105	9,4
Sem ocupação ativa definitiva	152	13,7
Estudante	426	38,4
Cor (n=1.243)		
Preta	185	14,9
Branca	175	14,1
Parda	883	71
Religião (n=1.214)		
Nenhuma	102	8,4
Católica	947	78
Evangélica	157	12,9
Outra	8	0,7
Renda familiar (n=1.225)		
< 01 salário-mínimo	639	52,2
> 01 salário-mínimo	586	47,8

*Completo ou incompleto

Mais da metade dos entrevistados (61,2%) era originária do município de Morros, do sexo feminino (56,2%), solteira (60,9%), possuía cor parda (71,0%), baixa escolaridade (63,6%), religião católica (78,0%) e renda familiar abaixo de um salário-mínimo (52,2%).

Quanto à ocupação, 38,4% eram estudantes, 33,0% eram lavradores e pescadores, 19,2% não tinham ocupação ativa definitiva (aposentados, desempregados e do lar), 9,5% eram autônomos (empregadas domésticas,

diaristas, vendedores, profissionais do serviço de embelezamento, carpinteiros, pintores, taxistas, mototaxistas, vigilantes e artesãos) e 5,5% eram servidores públicos (serviços gerais, funcionários da saúde e da educação).

Em relação às doses de vacina contra hepatite B, 64,3% das pessoas entrevistadas comprovaram por meio da carteira de vacinação que tinham recebido o esquema completo, enquanto 35,7% apresentaram o esquema incompleto. Ressalta-se que 473 participantes (61,0%) não possuíam a carteira de vacinação, no momento da entrevista (dados não mostrados em tabela).

Apenas 39 (4,1%) entrevistados referiram hemotransfusão. O uso de álcool foi relatado por 380 (40,3%) pessoas e, somente 19 (2,3%) pessoas afirmaram já terem consumido droga ilícita. Dentre esses últimos, 73,7% dos indivíduos relataram uso de maconha e 5,3%, de crack e 21% informaram fazer uso de mais de um tipo de drogas não injetáveis (maconha, crack, merla e êxtase) (dados não apresentados em tabela).

Quanto à vida sexual, 345 (38,6%) participantes relataram que já haviam tido relação sexual, destes, 53,4% disseram ser heterossexuais, 44,4% homossexuais e 2,1% bissexuais. Além disso, apenas 63 (11,1%) destes disseram ter tido mais de um parceiro nos últimos seis meses. O uso do preservativo em todas as relações sexuais foi referido por 22,6% dos entrevistados, no entanto, 37,2% dos participantes informaram uso esporádico de preservativos masculinos, e 40,2% nunca fizeram uso de preservativos (dados não apresentados em tabela).

5.2 Determinação da prevalência de marcadores sorológicos para infecção pelo HBV

Os marcadores sorológicos para infecção pelo HBV (Tabela 2) foram detectados em 516 de um total de 1.249 indivíduos, revelando uma prevalência global de 41,3% (IC 95%: 38,6–44,1). Dentre os indivíduos estudados, quatro (0,3%) apresentaram positividade isolada para o HBsAg e 17(1,4%) foram reagentes ao HBsAg associado ao anti-HBc total. Em relação a essa combinação de marcadores,

não se pode afirmar se a infecção é aguda ou crônica, pois não foi realizada pesquisa complementar para o marcador anti-HBc IgM.

O marcador anti-HBc total associado ao anti-HBs foi reagente em 327 (26,2%) indivíduos, indicando perfil compatível de exposição prévia com infecção resolvida. A presença do anti-HBc total isolado foi encontrada em 168 (13,5%) indivíduos, sendo este perfil sorológico, mais provavelmente, relacionado com infecção resolvida, porém com anticorpos anti-HBs indetectáveis.

Tabela 2 – Prevalência dos marcadores sorológicos da infecção pelo HBV em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)

Perfil Sorológico	Marcadores Sorológicos	Positivo		95%
		N	%	
Infectados atuais ou pregressos (HBV ⁺)	HBsAg ⁺¹	4	0,3	,1 - 0,9
	HBsAg ⁺ /anti-HBc total ⁺²	17	,4	0,8 – 2,2
	Anti-HBc total ⁺ /anti-HBs ⁺³	327	6,2	23,8 – 28,7
	Anti-HBc total ⁺ /anti-HBs ⁻	168	3,4	11,6 – 15,5
Total HBV ⁺		516	41,3	38,6 – 44,1
Vacinados	Anti-HBs ⁺	325	26,0	23,6 – 28,6
Suscetíveis	Ausência de marcadores	408	32,7	30,1 – 35,4
Total geral		1.249	100	

¹ HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBV)

² anti-HBc total: anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV

³ anti-HBs: anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV; IC: Intervalo de confiança

Em 325 (26,0%) amostras, verificou-se positividade isolada ao marcador anti-HBs, sugerindo imunidade vacinal ao HBV. Enquanto em 408 (32,7%) nenhum marcador foi detectado, sendo estes indivíduos considerados suscetíveis à infecção por esse agente.

Foi realizado teste sorológico para identificar a presença do marcador de infecção pelo HDV (anti-HDV total), nas 21 amostras positivas para a infecção pelo HBV (HBsAg reativos). O resultado mostrou que apenas uma amostra foi reagente ao HDV, ou seja, a prevalência do marcador anti-HDV total foi de 4,8% para os indivíduos HBsAg⁺. Ressalta-se que essa amostra reagente ao HBV e HDV foi de um indivíduo proveniente do município de Morros, do sexo masculino, com idade de

23 anos, ensino fundamental, cor preta e renda familiar abaixo de um salário-mínimo (dados não apresentados em tabela).

A Tabela 3 mostra a distribuição dos participantes em relação às variáveis sociodemográficas de acordo com a infecção pelo HBV. Foram encontradas evidências de associação entre infecção para hepatite B e as seguintes variáveis: município, idade, grau de instrução, estado civil, ocupação atual e renda familiar.

A distribuição dos positivos ao HBV apresentou tendência crescente de acordo com a idade e tendência decrescente conforme o grau de instrução e renda familiar. Quanto ao estado civil, a positividade ao HBV foi maior entre os sujeitos divorciados e viúvos, e quanto à ocupação a positividade ao HBV foi mais elevada nos trabalhadores rurais e pescadores e naqueles sem ocupação ativa definitiva.

5.3 Variáveis associadas à infecção pelo HBV

Tabela 3 – Distribuição das variáveis sociodemográficas, de acordo com a infecção em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249).

Variáveis	HBV ⁺ /total	%	HBV ⁻ /total	%	4
Município					<0,001
Axixá	128/482	26,6	354/482	73,4	
Morros	384/760	50,5	376/760	49,5	
Sem informação ⁵	4		3		
Zona					0,67
Urbana	320/755	42,4	435/755	57,6	
Rural	141/322	43,8	181/322	56,2	
Sem informação ⁵	55		171		
Idade (anos)					<0,001
≤ 20	179/587	30,5	480/587	69,5	
20-40	164/344	47,7	180/344	52,3	
41-60	171/217	53,9	100/217	46,1	
>60	50/92	54,3	42/92	45,6	
Sem informação ⁵	6		3		
Sexo					0,34
Masculino	231/542	42,6	311/542	57,4	
Feminino	278/696	39,9	418/696	60,1	
Sem informação ⁵	7		4		

continua...

Variáveis	HBV ⁺ /total	%	HBV ⁻ /total	%	4
Grau de instrução					<0,001
Analfabeto	76/137	55,5	61/137	44,5	
Fundamental	313/745	42,0	432/745	58,0	
Médio e Superior	140/290	35,9	186/290	64,1	
Sem informação ⁵	23		54		
Cor					0,85
Preta	79/185	42,7	160/185	57,3	
Branca	74/175	42,3	101/175	57,7	
Parda	360/883	40,8	523/883	59,2	
Sem informação ⁵	3		3		
Religião					0,18
Nenhuma	38/102	37,2	64/102	62,7	
Católica	412/947	43,5	535/947	56,5	
Evangélico	57/157	36,3	100/157	63,7	
Outra	2/8	25,0	6/8	75,0	
Sem informação ⁵	7		28		
Estado Civil					<0,001
Solteiro	251/761	33,0	510/761	67,0	
Casado/união estável	272/422	53,8	195/422	46,2	
Separado					
Judicialmente	2/4	50,0	2/4	50,0	
Divorciado	5/7	71,4	2/7	28,6	
Viúvo	28/49	57,1	21/49	42,9	
Sem informação ⁵	3		3		
Ocupação atual					<0,001
Trabalhadores					
Rurais e pescadores	270/457	56,6	159/457	43,4	
Serviço público	25/61	41,0	36/61	59,0	
Serviço autônomo	37/105	35,2	68/105	64,8	
Sem ocupação ativa definida	69/61	45,4	83/61	54,6	
Estudantes	140/426	32,9	286/426	67,1	
Sem informação ⁵	101		38		
Renda Familiar					<0,001
< 1 salário mínimo	289/639	45,2	350/639	54,8	
> 1 salário mínimo	219/586	37,4	367/586	62,6	
Sem informação ⁵	9		15		

conclusão.

⁴ Empregou-se o teste Qui-quadrado, com $p \leq 0,05$;

⁵ categorias não incluídas no cálculo estatístico; HBV⁺: indivíduos que apresentam pelo menos um dos três perfis sorológicos reagentes à infecção pelo HBV (exceto anti-HBs⁺ isolado); HBV⁻: indivíduos com imunidade adquirida pela vacina e os suscetíveis.

A Tabela 4 mostra a distribuição das variáveis comportamentais e a infecção para hepatite B, e as variáveis que apresentaram significância estatística foram: álcool, vida sexual, uso do preservativo masculino, cirurgia, grau de parentesco com portador de hepatite B e C e tipo de parto.

Embora não tenha sido encontrada significância, foi observada uma maior presença de positividade ao HBV entre os que referiram não ter tomado nenhuma dose de vacina contra hepatite B ou que apresentaram esquema incompleto de vacinação, história de transfusão sanguínea, ter realizado tratamento odontológico, uso de *piercing*, uso de seringa de vidro e agulha de metal e contato domiciliar com portador de hepatites B e C.

Tabela 4 – Distribuição das variáveis comportamentais, de acordo com a infecção em dois municípios da região do Baixo Munim, maranhão, Brasil, 2012 (n=1.249)

Variáveis	HBV ⁺ /total	%	HBV ⁺ /total	%	6
Dose da anti-hepatite B					0,10
Nenhuma dose	86/195	44,1	109/195	56,0	
Uma dose	14/33	42,4	19/33	57,6	
Duas doses	8/49	36,7	31/49	63,3	
Três doses	171/499	34,3	328/499	65,7	
Sem informação ⁷	227		246		
Hemotransfusão					0,20
Sim	21/39	53,8	18/39	46,1	
Não	399/919	43,4	520/919	56,6	
Sem informação ⁷	96		195		
Álcool					<0,001
Sim	194/380	51,0	186/380	48,9	
Não	236/562	42,0	326/562	58,0	
Sem informação ⁷	86		221		
Uso de droga ilícita (usou e nunca usou)					0,18
Usa	0/2	0,0	2/2	100	
Já usou	Jun/19	31,6	13/19	68,4	
Nunca usou	406/870	46,7	464/870	53,3	
Sem informação ⁷	140		254		
Tipo de droga ilícita					0,40
Maconha	4/14	28,6	10/14	71,4	
Merla	0/1	0,0	1/1	10,0	
Mais de um tipo de droga (maconha, merla, crack, êxtase)	0/4	0,0	4/4	10,0	
Sem informação ⁷	512		718		
Vida sexual					0,001
Nunca teve	60/761	32,6	124/761	67,4	
Ativa	273/422	49,8	275/422	50,2	
Inativa	80/4	49,7	81/4	50,3	
Sem informação ⁷	83		212		

continua...

Variáveis	HBV ⁺ /total	%	HBV ⁺ /total	%	6
Prática sexual					1,00
Heterossexual	180/360	50,0	180/360	50,0	
Homossexual (homem)	91/178	51,1	87/178	48,9	
Homossexual (mulher)	61/122	50,0	61/122	50,0	
Bissexual	7/14	50,0	7/14	50,0	
Sem informação ⁷	177		398		
Uso de preservativo masculino					0,01
Sempre	75/151	49,7	76/151	50,3	
Às vezes	104/249	41,8	145/249	58,2	
Nunca uso	148/269	55,0	121/269	45,0	
Sem informação ⁷	124		456		
Cirurgia					0,01
Sim	146/308	47,4	162/308	52,6	
Não	362/927	39,0	565/927	60,9	
Sem informação ⁷	8		6		
Tratamento odontológico					0,59
Nunca fez	173/433	39,9	260/433	60,0	
Limpeza	48/122	39,3	74/122	60,7	
Mais de um procedimento (exceto Extração+Endodontia)	14/40	35,0	26/40	65,0	
Extração/Endodontia/Extração+Endodontia	281/654	43,0	373/654	57,0	
Sem informação ⁷	0				
Tatuagem					0,18
Sim	6/22	27,3	16/22	72,7	
Não	507/1221	41,5	714/1221	58,5	
Sem informação ⁷	3		3		
Piercing					0,66
Sim	3/6	50,0	3/6	50,0	
Não	510/1237	41,2	727/1237	58,8	
Sem informação ⁷	3		3		
Uso de seringa de vidro e agulha de metal					0,10
Sim	62/125	49,6	63/125	50,4	
Não	232/557	41,6	325/557	58,3	
Sem informação ⁷	222		345		
Contato domiciliar com portador de hepatite B/C					0,07
Sim	85/182	46,7	97/182	53,3	
Não	394/995	39,6	601/995	60,4	
Sem informação ⁷	37		35		

continuação..

Variáveis	HBV ⁺ /total	%	HBV ⁻ /total	%	6
Grau de parentesco com portador de hepatites B/C					0,05
Pai/mãe/irmãos	33/74	44,6	41/74	55,4	
Cônjuge/filhos	35/59	59,3	24/59	40,7	
Outro parentesco	16/45	35,6	29/45	64,4	
Sem informação ⁷	432		639		
Local do parto					0,10
Hospital/Unidade de Saúde	93/197	47,2	104/197	52,8	
Domicílio	24/39	61,5	15/39	38,5	
Sem informação ⁷	399		614		
Tipo de parto					0,01
Vaginal	130	54,2	110/240	45,8	
Cesárea	17/49	34,7	32/49	65,3	
Sem informação ⁷	410		550		

conclusão

⁶ Empregou-se o teste Qui-quadrado, com $p \leq 0,05$

⁷ Categorias não incluídas no cálculo estatístico; HBV⁺: indivíduos que apresentam pelo menos um dos três perfis sorológicos reagentes à infecção pelo HBV (exceto anti-HBs⁺ isolado); HBV⁻: indivíduos com imunidade adquirida pela vacina e os suscetíveis

A Tabela 5 apresenta as estimativas das razões de prevalência para identificação dos fatores associados à positividade para o HBV, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, na região estudada. Assim, dentre as variáveis analisadas pela regressão não ajustada (univariada), no município de Morros, ter idade entre 21 e 60 anos, ser analfabeto, ter ensino fundamental, ser trabalhador rural e pescador, ter renda familiar abaixo de um salário-mínimo e ter vida sexual ativa foram estatisticamente associados ao HBV⁺.

Após a regressão ajustada (multivariada), verificou-se que o município de Morros e idade acima de 20 anos apresentaram-se como fatores associados à infecção pelo HBV. Observou-se que indivíduos que moram no município de Morros têm 2,03 (IC 95%: 1,42 – 2,89) vezes o risco de ocorrência da infecção em relação aos que residem no município de Axixá. Em relação à idade verificou-se que indivíduos entre 21 e 40 anos apresentaram 1,77 (IC 95%: 1,11 – 2,82) vez o risco de ocorrência da infecção para hepatite B, quando comparados aos menores de 20 anos. Os sujeitos entre 41 e 60 anos tiveram 1,74 (IC 95%: 1,06 – 2,84) vez o risco de ocorrência da infecção, quando comparados aos mais jovens. As pessoas com idade superior a 60 anos mostraram 1,79 (IC 95%: 1,03 – 3,11) vez o risco de ocorrência da infecção em comparação à faixa etária mais jovem.

Os sujeitos com ocupação no serviço autônomo apresentaram 0,39 (IC 95%: 0,19 - 0,81) vez o menor risco de ocorrência da infecção pelo HBV, quando comparados aos estudantes. Por fim, aqueles que se submeteram a tratamento odontológico relacionado à extração e endodontia mostraram 0,74 (IC 95%: 0,60 – 0,90) vez o menor risco de ocorrência da infecção pelo HBV, quando comparados aos que referiram não ter feito tratamento odontológico anteriormente.

Tabela 5 – Estimativas das razões de prevalência para identificação de fatores associados à positividade para o HBV, em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil, 2012.

Fator	Razão de Prevalência (IC95%) ⁸		Razão de Prevalência (IC95%) ⁸	
	Univariada	p	Multivariada	p
Município		0,001		0,001
Axixá	1,0		1,0	
Morros	2,28(1,67-3,13)		2,03(1,42-2,89)	
Zona		0,92		0,92
Urbana	1,0		1,0	
Rural	1,01(0,78-1,32)		0,98(0,72-1,34)	
Idade				
≤ 20	1,0		1,0	
21-40	1,51(1,08-2,09)	0,02	1,77(1,11-2,82)	0,02
41-20	1,69(1,20-2,36)	<0,001	1,74(1,06-2,84)	0,03
> 60	1,53(0,99-2,37)	0,06	1,79(1,03-3,11)	0,04
Sexo				
Masculino	1,09(0,86-1,37)	0,48	1,14(0,90-1,46)	0,28
Feminino	1,0		1,0	
Grau de instrução				
Analfabeto	1,83 (1,30-2,58)	<0,001	1,31(0,91-1,86)	0,14
Ensino fundamental	1,48(1,10-1,98)	<0,001	1,11(0,81-1,52)	0,51
Ensino médio e superior	1,0		1,0	
Ocupação atual				
Trabalhadores rurais e pescadores	1,61(1,17-2,20)	<0,001	0,75(0,54-1,05)	0,10
Serviço público	0,99(0,49-2,00)	0,97	0,60(0,29-1,25)	0,17
Serviço autônomo	0,61(0,30-1,25)	0,18	0,39(0,19-0,81)	0,01
Sem ocupação ativa definitiva				
Estudantes	1,28(0,85-1,91)	0,24	0,74(0,45-1,23)	0,25
	1,0		1,0	
Renda família				
< 01 salário-mínimo	1,34 (1,06-1,69)	0,01	0,91 (0,74 - 1,12)	0,37
> 01 salário-mínimo	1,0		1,0	
Dose da anti-hepatite B				
Nenhuma dose	0,85(0,48-1,50)	0,57	0,98(0,60-1,58)	0,92
Uma dose	0,81(0,49-1,33)	0,40	1,20(0,91-1,60)	0,20
Duas doses	1,01(0,79-1,28)	0,97	1,01(0,84-1,22)	0,90
Três doses	1,0		1,0	

continua...

Fator	Razão de Prevalência (IC95%) ⁸		Razão de Prevalência (IC95%) ⁸	
	Univariada	p	Multivariada	p
Alcool				
Sim	0,84(0,67—1,06)	0,14	0,92(0,74-1,15)	0,48
Não	1,0		1,0	
Vida Sexual				
Nunca teve	1,0		1,0	
Ativa	1,70(1,19-2,42)	<0,001	1,46(0,84-2,53)	0,18
Inativa	1,28(0,81-2,02)	0,28	1,02(0,56-1,85)	0,95
Cirurgia				
Sim	0,93(0,73-1,20)	0,59	1,14(0,87-1,48)	0,34
Não	1,0		1,0	
Tratamento odontológico				
Nunca fiz	1,0		1,0	
Limpeza	0,82(0,53-1,26)	0,36	0,88(0,57-1,35)	0,55
Mais de um procedimento (exceto Extração/Endodontia)	0,69(0,31-1,56)	0,37	0,88(0,44-1,75)	0,71
Extração/Endodontia /Extração + Endodontia	0,85(0,66-1,10)	0,21	0,74(0,60-0,90)	<0,001
Contato domiciliar com portador de HBV e HCV				
Sim	0,85(0,66-1,11)	0,23	0,89(0,70-1,14)	0,36
Não	1,0		1,0	

conclusão

8 IC 95%: intervalo de confiança de 95%

9 Análise multivariada ajustada para município, zona, idade, sexo, grau de instrução, ocupação atual, renda familiar, dose da anti-hepatite B, álcool, vida sexual, cirurgia e contato domiciliar com portador de hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV).

6 DISCUSSÃO

Apesar de a vacina contra hepatite B ter sido introduzida no Brasil, a partir da década de 1990, a circulação do vírus da hepatite B ainda permanece, sobretudo com taxas significativas em algumas regiões geográficas do país, como, por exemplo, em determinadas áreas da Amazônia (BRAGA et al., 2001; NUNES; MONTEIRO; SOARES, 2007). De uma forma geral, aproximadamente 15% da população brasileira já teve contato com o HBV e 1% apresenta doença crônica ocasionada por esse agente viral (SILVA et al., 2013).

Considerando que muitos indivíduos infectados são assintomáticos e que a subnotificação das infecções sintomáticas é um problema existente nos serviços de saúde, a hepatite B ainda pode estar sendo subestimada. Dessa forma, os inquéritos de soroprevalência podem ajudar a conhecer melhor a frequência do HBV.

Inquéritos soro-epidemiológicos que dão enfoque à distribuição dos marcadores da hepatite B em populações rurais são escassos (SOUTO et al., 1997; ALMEIDA et al., 2006), uma vez que a maioria das investigações se concentra em grupos específicos que habitam cidades (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Estudos também apontam que no Brasil, em algumas localidades da região Nordeste fora da faixa litorânea, deveriam ser desenvolvidas avaliações com ênfase na situação da infecção pelo HBV (SOUTO et al., 1999).

Trabalhos recentes detectaram a coinfeção HBV/HDV no Estado do Maranhão, mais especificamente, em portadores crônicos da hepatite B provenientes de região adjacente ao Baixo Munim, reforçando que novas estratégias devem ser desenvolvidas para aumentar a cobertura vacinal contra hepatite B, sobretudo na área rural (BARROS et al., 2012; ALVARADO-MORA; PINHO, 2013).

O presente trabalho buscou conhecer a prevalência da infecção pelo vírus HBV e HDV e as possíveis associações em dois municípios maranhenses da região do Baixo Munim.

Considerando os dados sociodemográficos, observou-se uma população jovem, com média de 27,4 anos de idade a qual, na sua maioria, apresentava cor parda, era composta por estudantes, trabalhadores rurais e pescadores. A população analisada ainda era caracterizada por precárias condições sociais e econômicas, possuía baixo nível de escolaridade e renda familiar mensal inferior a um salário-mínimo. Estes resultados são similares aos encontrados em outras comunidades rurais brasileiras, como em regiões amazônicas, onde 86% dos

entrevistados recebiam um salário-mínimo por mês (OLIVEIRA et al., 2011), e a renda média das famílias era de R\$150,00 (BRAGA et al., 2004).

A prevalência global da infecção pelo HBV de 41,3% (IC: 95%; 38,6 – 44,1) encontrada neste estudo foi semelhante à da cidade de Buriticupu, no Estado do Maranhão (43,5%) (El KHOURI et al., 2010). Mostrou-se elevada quando comparada à observada em comunidades rurais da África Central (37,7%), do Irã (19,0%) e em comunidades ribeirinhas no Estado do Pará (1,1%) (KOMAS et al., 2013; KHOSRAVANI et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2011; MERAT et al., 2009). Entretanto, esta prevalência foi inferior às reportadas em uma população amazônica na cidade de Porto Velho, Estado de Rondônia (51,2%); em população indígena, no Estado do Pará (65,5%) e em municípios do Estado do Acre (64,5%) (KATSURAGAWA et al., 2010; NUNES; MONTEIRO; SOARES, 2007; VIANA et al., 2005).

O Brasil é considerado um país de prevalência intermediária para o HBV, caracterizado por conter diferentes áreas geográficas que podem apresentar de alta a baixa endemicidade (STIEF et al., 2010; KATSURAGAWA et al., 2010). Alguns autores indicam que esta variedade de prevalências ocorre possivelmente devido à heterogeneidade dos grupos populacionais estudados, de métodos de amostragem, de testes de sensibilidade e especificidade ou aos diferentes estilos de vida entre as áreas rurais e os centros urbanos (KOMAS et al., 2013).

Baseado na estratificação das prevalências para o HBV preconizada pela OMS, a região estudada, tendo apresentado 1,7% de marcador de infecção ativa (HBsAg^+ e $\text{HBsAg}^+/\text{anti-HBc total}^+$) e 39,6% de marcador de infecção prévia ($\text{anti-HBc total}^+/\text{anti-HBs}^+$ e $\text{anti-HBc total}^+/\text{anti-HBs}^-$), pode ser considerada de baixa a moderada endemicidade.

A prevalência do HBsAg de 1,7% (21/1.249) foi semelhante ao apresentado para áreas urbanas e rurais da região central do Irã (1,3%), em regiões ribeirinhas de Tucuruí, no Pará (1,9%), em um município pertencente à Amazônia Legal no Estado de Mato Grosso (1,2%), no Estado do Piauí (2,0%) e em uma população assentada no Mato Grosso (2,1%) (DE ALMEIDA et al., 2012; SÁ et al., 2012; NOKHODIAN et al., 2009; ASSIS et al., 2004; SOUTO et al., 2004). Por outro lado, taxa do HBsAg menor que 1% foi verificada em estudos conduzidos no México (0,1% - 0,3%) (ROMAN et al., 2009), em um estudo multicêntrico de base

populacional conduzido entre pessoas de 13 a 69 anos, nas capitais da região Nordeste (0,2%), incluindo São Luís do Maranhão e mais oito capitais, e na região Centro-Oeste (0,5%) (PEREIRA et al., 2009). Ainda, taxa de 0,6% foi identificada em doadores de sangue no Estado do Maranhão (VIANA et al., 2009) e, de 0,7% em coletadores de lixo na cidade de Goiânia, Estado de Goiás (MARINHO et al., 2014).

Este trabalho adotou uma prevalência do HBsAg de 0,5% para a região estudada, baseado em um Inquérito Nacional conduzido na região Nordeste (BRASIL, 2010b) e os achados mostram que a prevalência encontrada foi bem superior (1,7%). Uma possível explicação seria que o Estado do Maranhão, apesar de localizar-se no Nordeste, onde a situação endêmica é considerada baixa para o HBV, limita-se a noroeste com o Estado do Pará, que possui localidades com alta endemicidade ao HBV (CARVALHO; ARAUJO, 2008).

Cabe ressaltar que a presença de indivíduos HBsAg reativos em uma população pode favorecer a transmissão do HBV para indivíduos suscetíveis (BRAGA et al., 2004). Dentre os quatro indivíduos que apresentaram o HBsAg de forma isolada, três eram adultos com idade que variaram de 24 a 49 anos, e o outro era uma criança de 10 anos. Entre os 17 portadores do HBsAg associado ao anti-HBc, 16 eram adultos cuja faixa etária variou entre 20 e 78 anos, e apenas um portador era uma criança de 9 anos de idade (dados não mostrados).

O achado sobre crianças HBsAg reativas merece destaque, pois estudos revelam que de 30% a 90% das crianças pequenas infectadas podem tornar-se portadoras crônicas do HBV (SOUTO, 2001), transformando-se em permanentes reservatórios insuspeitos de transmissão da infecção por longo período (GAZE; CARVALHO; WERNECK, 2002). A presença de portadores crônicos, situados na faixa etária entre três e dez anos, sugere uma transmissão horizontal familiar da infecção entre os grupos jovens, enquanto esta prevalência entre adolescentes e adultos jovens indica que possivelmente a infecção ocorre por transmissão sexual (BRAGA et al., 2004; BRAGA et al., 2012).

O índice global para o anti-HBc total na população estudada foi de 41,0%. Em 17 indivíduos (1,4%), o anti-HBc estava associado ao marcador HBsAg, sugerindo infecção presente para o HBV. O marcador anti-HBc total que está relacionado à infecção passada pelo HBV foi identificado de forma isolada (anticorpos indetectáveis) em 13,4% e associado ao anti-HBs em 26,2% dos participantes da pesquisa, totalizando 39,6%. Esta última prevalência foi superior à

encontrada em outros estudos nacionais (MARTELLI et al., 1999; MATOS et al., 2009) e internacionais (ALAVIAN et al., 2012; JUÁREZ-FIGUEROA; URIBE-SALAS; CONDE-GONZÁLEZ, 2011; ALIZADEH et al., 2006). Dados da literatura mostram que estudos que compreendem grandes amostras populacionais encontram o marcador anti-HBc mais elevado que o HBsAg (MIRANDA et al., 2000), o que concorda com o achado neste estudo. Este marcador é considerado o de maior sensibilidade em estudos transversais de soroprevalência (PASSOS et al., 1992), visto que pode detectar infecção recente, com HBsAg já negativo e anti-HBs ainda não positivo (período conhecido como “janela imunológica”) (SÁ et al., 2013), provavelmente pela formação de imunocomplexos ou por mutações, na região S do genoma viral, que podem diminuir ou até impedir a expressão do HBsAg (TAVARES et al., 2004; ALHABABI; SALLAM; TONG, 2003).

A frequência da detecção isolada do anti-HBc total pode ocorrer em áreas de baixa endemicidade, com taxas variando entre 0,4% e 1,7%, e em áreas de maior endemicidade, com variação entre 10% e 20%, e mesmo que não seja considerada mais adequada para esclarecer o diagnóstico clínico, em inquéritos epidemiológicos é de grande importância, quando o objeto de estudo é a soroprevalência da infecção pelo HBV e não a incidência da doença hepatite B (GAZE; CARVALHO; WERNECK, 2002).

A soroprevalência de anti-HBc total de acordo com a faixa etária revelou que 35% (7/20) das crianças com um ano de idade e 22,2% (59/266) das crianças entre dois e 10 anos de idade já tinham sido expostas ao HBV (dados não apresentados em tabela). Estes valores são maiores que os encontrados em uma pesquisa multicêntrica realizada em quatro cidades brasileiras com crianças de um a dez anos (9,4%); como também em um trabalho realizado no município do Estado de Mato Grosso com crianças de três a nove anos de idade (11,1%) (CLEMENS et al., 2000; ASSIS et al., 2004) e, na China, em crianças de um a nove anos (32,7%) (ZHAOHUA et al., 2014).

O resultado deste estudo quanto ao marcador anti-HBc total demonstra que infecção pelo HBV já é observada em idades precoces, situação peculiar às regiões com nível endêmico moderado ao HBV (BRAGA et al., 2004), onde a transmissão pode ocorrer em todas as faixas etárias, de forma variável, em função de fatores socioeconômicos e culturais (SÁ et al., 2012). No entanto, a transmissão horizontal (contato domiciliar e social) talvez seja responsável pela maior parte das

infecções ocorridas nestas áreas, devido ao número reduzido de portadores do HBsAg em relação ao total daqueles que apresentam o sinal de infecção resolvida, pois a maioria dos infectados verticalmente torna-se portador (ASSIS et al., 2004).

O marcador anti-HBs isolado foi detectado somente em 26,0% dos sujeitos pesquisados, onde menos de um terço deste grupo apresentou evidência sorológica de imunização prévia contra a hepatite B, sugerindo, assim, uma baixa imunidade adquirida por vacina. Isto corrobora estudos realizados no Brasil (20%) (SOUTO et al., 2001) e (4,9%) (ALMEIDA et al., 2006) em países da África (4,3%) (VALENTE et al., 2010), da Europa (24,4%) (VILIBIĆ-CAVLEKT et al., 2014) e da Ásia (23,5%) (ZHAOHUA et al., 2014).

Ao estratificar o anti-HBs isolado por faixa etária, verificou-se que dentre os imunizados, 34,3% (98/286) tinham idade entre um ano e 10 anos de idade; 28,2% (85/301) eram adolescentes entre 11 e 20 anos de idade; 28,2% (53/188) eram adultos de 21 a 30 anos e 18,8% (89/474) tinham idade acima de 30 anos (dados não mostrados).

Os maiores percentuais encontrados quanto à imunidade vacinal, provavelmente, refletem a oferta de campanhas educativas e a disponibilização da vacinação universal contra hepatite B na rede de serviços de saúde, em crianças e adolescentes no Brasil, desde 2001, com a expansão da faixa etária até os 29 anos de idade, a partir de 2012 (BRASIL, 2013b). Contudo, estes resultados são considerados baixos, uma vez que o MS adota uma cobertura vacinal adequada, quando 95% da população-alvo encontra-se imunizada (BRASIL, 2008).

Estas falhas na cobertura vacinal podem ser explicadas pelas dificuldades de transporte e locomoção da população na área rural, bem como referente às deficiências técnicas na gestão em saúde. Outro fato é que o esquema de 0, 1 e 6 meses era considerado por muitos de difícil aplicabilidade em relação aos menores de um ano, talvez pelo longo intervalo entre a 2ª e a 3ª doses. Dessa forma, a partir de 2012, o MS ampliou o calendário básico de vacinação com a introdução da vacina pentavalente, incluindo também a vacina contra hepatite B (recombinante) no esquema de 0, 2 e 6 meses e mantendo para os recém-nascidos, a primeira dose da vacina hepatite B monovalente até um mês de vida (BRASIL, 2012b). Ainda, identificou-se valor mais baixo de vacinação prévia nos indivíduos acima de 30 anos, possivelmente, porque este estudo tenha sido realizado em 2012, ou seja, antes da ampliação da faixa etária para a vacina contra a hepatite B até 49 anos, a partir de

2013.

Cabe comentar que 408 sujeitos (32,7%) não tiveram a presença de qualquer marcador para hepatite B, onde aqueles com um ano de idade e na faixa etária entre dois e 10 anos apresentaram índice de suscetibilidade ao HBV de 45% (9/20) e 42,1% (112/266), respectivamente. A baixa cobertura vacinal e o número de pessoas ainda suscetíveis à infecção pelo HBV, nas comunidades investigadas, chamam atenção para a melhoria da acessibilidade aos serviços de saúde e programas de educação em saúde, e na implementação de ações de imunização na rede pública de localidades longínquas e de difícil acesso, como as abordadas neste estudo.

Apenas uma amostra foi reagente ao HDV, representando uma prevalência do anti-HDV total de 4,8% entre os indivíduos HBsAg reativos. Neste estudo verificou-se resultado mais baixo que os identificados em outras pesquisas elaboradas em regiões endêmicas para o HBV, com variação de taxas entre 30,0% e 41,9% do anti-HDV total (BRAGA et al., 2004; BRAGA et al., 2012; LUNEL-FABIANI et al., 2013). Entretanto, pesquisas que abrangem áreas de alta endemicidade para o HBV revelaram ausência de amostras reagentes ao HDV (FREITAS et al., 2014; NUNES et al., 2010; NUNES et al., 2007; VOICULESCU et al., 2010; ALAVIAN et al., 2012). Este resultado indica que existe a circulação do vírus Delta que pode provocar graves consequências para os portadores crônicos assintomáticos do HBV, reforçando a importância da adoção de medidas efetivas de vigilância epidemiológica, para prevenir a transmissão do HBV e HDV nesta população (CRISPIM et al. 2014).

A prevalência do perfil HBV⁺, nesta população do Baixo Munim, elevou-se proporcionalmente ao aumento da faixa etária. O que está de acordo com os dados da literatura que indicam tendência de crescimento da prevalência da hepatite B, proporcional à idade, nos estudos populacionais e nas notificações de rotina do sistema de vigilância epidemiológica (COELHO et al., 2009; O'SULLIVAN et al., 2004). O crescimento da prevalência, segundo a idade, confirma o tipo de área com menor circulação viral, onde a escassez ou inexistência de transmissão vertical produz uma distribuição etária característica, com uma positividade menor em idades precoces e tende a uma elevação lenta e gradual à medida que aumenta a faixa etária (NASCIMENTO et al., 2012; ALTER, 2003; VALENTE; COVAS; PASSOS, 2005;

FIGUEIREDO et al., 2008; SOUTO et al. 2000; SOUZA et al., 2004).

Este estudo identificou pela análise univariada que as variáveis município, idade, grau de instrução, ocupação atual, renda familiar e vida sexual, foram associadas à infecção pelo HBV. Já na análise multivariada, estes fatores deixam de mostrar associação com a infecção, quando controlados para outras variáveis como, por exemplo, município e idade.

Observou-se, na análise univariada, associação entre a positividade para a infecção ao HBV, onde os indivíduos com idade entre 21 e 40 anos apresentaram 1,51 vez o risco de ocorrência da infecção para hepatite B, e com idade entre 41 e 60 anos tiveram 1,69 vez o risco de ocorrência da infecção ao HBV. Na análise multivariada, os participantes com idade entre 21 e 40 anos apresentaram 1,77 vez o risco de ter a infecção pelo vírus da hepatite B, aqueles com idade entre 41 e 60 anos de idade obtiveram o risco de ter a infecção pelo HBV, e os indivíduos acima de 60 anos mostraram 1,79 vez o risco de estarem infectados pelo HBV.

Dessa forma, pela análise multivariada, ter idade acima de 20 anos representou um fator associado à infecção pelo HBV, fato que pode estar relacionado a um maior percentual de imunidade adquirida pela vacina encontrada nos participantes menores de 20 anos dos municípios de Morros e Axixá. A associação do HBV com a idade expressa a maior probabilidade de exposição com o passar do tempo e a permanência da soropositividade (BRASIL, 2010b). Este achado indica um aumento da exposição viral ao longo da vida, em regiões amazônicas (LOBATO et al., 2006), e também pode refletir um efeito cumulativo de riscos comportamentais adquiridos, como relações sexuais desprotegidas, utilização de álcool e drogas (MONTEIRO et al., 2004), onde os adultos jovens, em idade sexualmente ativa, podem ser potenciais transmissores (BRAGA et al., 2004).

A literatura refere que a infecção pelo HBV em áreas de moderada endemicidade, geralmente, pode ocorrer em todas as faixas etárias, conforme os fatores socioeconômicos e culturais, e nas de baixa endemicidade, a partir dos 15 anos (JUÁREZ-FIGUEROA; URIBE-SALAS; CONDE-GONZÁLEZ, 2011; SÁ et al., 2012).

A prevalência global da infecção pelo HBV no município de Axixá foi 26,6% (IC 95%: 22,7-30,8) e em Morros foi 50,5% (IC: 95%; 46,9-54,1). Na análise univariada e multivariada, o município de Morros apresentou 2,28 (1,67 – 3,13) e 2,03 (1,42 – 2,89) vezes o risco de ocorrência para o HBV, quando comparado ao

município de Axixá, respectivamente. Dentre os indivíduos HBV⁺ com infecção atual e infecção prévia, 90,5% (19/21) e 73,7% (365/495) eram residentes na cidade de Morros (dados não mostrados).

Há evidências de uma maior prevalência de HBV em populações com menor complexidade urbana, na Amazônia e outros bolsões regionais do interior do Brasil (TAVARES-NETO, 2004). Estudos reforçam que morar em áreas rurais, associado à idade, ao grau de instrução e ao baixo nível socioeconômico, representam fatores relacionados à positividade ao HBV (LIVRAMENTO et al., 2011; JUÁREZ-FIGUEROA; URIBE-SALAS; CONDE-GONZÁLEZ, 2011; ROMAN et al., 2009; VALDESPINO et al., 2007).

Ainda, a literatura reforça que péssimas condições de higiene e saneamento básico em áreas rurais favorecem a disseminação do HBV entre crianças, onde a transmissão pode ocorrer por meio de lesões na pele e couro cabeludo (micoses, escabioses, pediculoses e parasitoses), fluidos e secreções (BALLARDIN; LUNGE; RONCATO, 2008; MARTINSON et al., 1998). Cabe ressaltar que os dois municípios estudados são caracterizados por áreas rurais com elevada pobreza.

Uma elevada prevalência de infecção pelo HBV foi encontrada entre os analfabetos (55,5%) e com ensino fundamental (42,0%). Observou-se, também, na análise univariada, associação entre os analfabetos, indivíduos com ensino fundamental e a infecção pelo HBV. Esta associação é comumente mencionada em outros estudos (ALTER, 2003; SOUZA et al., 2004; MERAT et al., 2009; GHADIR et al., 2012), inclusive em estudos realizados na região Nordeste brasileira (PEREIRA et al., 2006).

De um modo geral, a variável grau de instrução relaciona-se às precárias condições sanitárias e de higiene, disparidades socioeconômicas, promiscuidade e dificuldade no acesso aos serviços de saúde (PASSOS et al., 1993). Estudos relatam que cada infecção pelo HBV, adquirida no passado, reflete o nível precário educacional da população e a baixa eficácia das medidas preventivas adotadas (VOICULESCU et al., 2010). No entanto, alguns autores sugerem que as condições culturais, econômicas e sanitárias podem influenciar, mas não determinam, isoladamente, a disseminação do vírus (SOUTO; FONTES; GASPAR, 1998).

O grupo dos trabalhadores rurais e pescadores foram os que

apresentaram maior positividade ao HBV (55,6%) e apresentaram, na análise univariada, 1,61 (IC 95%: 1,17 - 2,20) vez o risco de ocorrência da infecção pelo HBV, quando comparados aos estudantes. Um estudo conduzido em duas províncias do Irã evidenciou que dentre as ocupações existentes, a classe de agricultores foi uma das que apresentou maior número de casos positivos para o HBV (2,0%), como também, a maior taxa de HBV ocorreu entre os analfabetos (1,9%) e os que somente sabiam ler e escrever (1,6%) (MOEZZI et al., 2014). Quanto à análise da situação ocupacional referida, os dados corroboram outros encontrados em pesquisa, realizada na China, que observou taxa mais alta do HBV em trabalhadores migrantes rurais (ZHAOHUA et al., 2014), e no Maranhão, onde 80% da população tinha somente o nível de escolaridade mais elementar e aproximadamente metade da população trabalhava na lavoura (EL KHOURI et al., 2010).

Os trabalhadores sem especialização podem representar a população mais desinformada, com menor nível socioeconômico e cultural, que exerce suas funções como meio de subsistência, muitas vezes como chefe da família, sem o devido cuidado com sua higiene e saúde (ASSIS et al., 2004). No Brasil, a região Nordeste apresenta associação de soropositividade para o marcador anti-HBc com baixas condições socioeconômicas, onde há uma menor chance de infecção nas pessoas que possuem maior grau de instrução ou que residem em domicílios cujos chefes têm nível médio ou superior de escolaridade (BRASIL, 2010b).

Contudo, identificou-se, na análise multivariada, que a ocupação do serviço autônomo teve 0,39 (IC 95%: 0,19 - 0,81) vez o risco de ocorrência da infecção para hepatite B, ou seja, um menor risco de ocorrência da infecção em comparação à classe estudantil. Isto se constituiu em um achado cuja explicação talvez esteja relacionada ao fato de ter havido uma distribuição muito heterogênea quanto às ocupações na população estudada, e assim pode ter ocorrido uma categorização ocupacional contendo profissões com riscos diferenciados para exposição ao HBV. Ainda, na análise multivariada, identificou-se que o risco de ocorrência entre os que realizaram procedimento odontológico (endodontia e extração) tiveram 0,74 (IC 95%: 0,60 – 0,90) vez o risco de ocorrência da infecção pelo HBV, isto é, um menor risco de ocorrência quando comparado aos que nunca se submeteram aos procedimentos odontológicos mencionados. Este é um dado que este estudo, no momento, não consegue explicar.

Quanto à situação ocupacional, destaca-se que, no grupo dos servidores públicos, os únicos indivíduos que apresentaram o marcador HBsAg positivo foram os profissionais da área de saúde que, neste estudo, compreenderam as seguintes categorias: enfermeiro, agente comunitário de saúde (ACS), auxiliar de enfermagem, técnico de enfermagem e auxiliar de serviço hospitalar. A literatura reforça que há um aumento considerável da prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B entre as atividades ocupacionais da saúde, por meio de identificação dos seus marcadores sorológicos (CARNEIRO; DAHER, 2003). Os marcadores de infecção presente (HBsAg e anti-HBc) e prévia ao HBV (anti-HBc + anti-HBs) foram detectados em 18,2% (2/11) e 27,3% (3/11) desses profissionais, respectivamente (dados não apresentados em tabela).

Nesta categoria ocupacional, o contato com fluidos biológicos e sanguíneos e o tempo decorrido de trabalho são relevantes fatores de risco para a positividade ao HBV (SILVA et al., 2005), e que os acidentes de trabalho com material perfurocortante são frequentes, assim como a exposição ao sangue do paciente com uso incompleto de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) (LOPES et al., 2001; LUZ et al., 2004; PAIVA et al., 2008), onde grande parte dos profissionais alega perda da habilidade manual para justificar a ausência da utilização destes equipamentos (CARNEIRO; CANGUSSU, 2009). Destaca-se, ainda, que a maneira do descarte de material torna-se uma prática de alto risco, principalmente de agulhas, em locais inadequados (MARZIALE; NISHIMURA; FERREIRA, 2004).

É indubitável que a vacinação contra hepatite B seja um procedimento de essencial importância para a proteção e segurança do exercício profissional na área da saúde, e compulsório em determinados serviços (VOICULESCU et al., 2010), apesar disso, este estudo verificou que somente 18,2% (2/11) (dado não apresentado em tabela) dos funcionários da saúde apresentaram anticorpos anti-HBs, sugerindo imunidade vacinal a essa infecção. É preocupante que, no âmbito da saúde pública, a avaliação rotineira dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B não seja realizada, bem como não seja investigada a resposta vacinal nos indivíduos imunocompetentes (FERREIRA; SILVEIRA, 2006). Alguns estudos referem a possibilidade da não conversão sorológica com o esquema vacinal usual, dessa forma estas importantes medidas deveriam ser prioritárias, no sentido de que podem aumentar a cobertura vacinal e a durabilidade da proteção

vacinal (LI et al., 2012; ZHANG et al., 2010a; ZHANG et al., 2010b; CARNEIRO; CANGUSSU, 2009).

Na avaliação da renda familiar, a maior taxa de positivos ao HBV ocorreu no grupo com renda mensal até menos de um salário-mínimo (45,2%). Também, na análise univariada, verificou-se que os entrevistados que informaram receber menos de um salário-mínimo mensal tiveram 1,34 vez mais risco de ocorrência de infecção pelo vírus da hepatite B, do que os entrevistados que disseram receber renda familiar acima de um salário-mínimo por mês.

No Brasil, existe uma associação entre o baixo padrão socioeconômico e a soropositividade para o HBV (FIGUEIREDO et al., 2008). Nas cidades do Rio de Janeiro, Porto Alegre e Fortaleza, observaram-se, em quase todas as faixas etárias, soroprevalências mais elevadas do marcador anti-HBc em classes socioeconômicas mais baixas, e em Manaus, observou-se, nesta mesma classe socioeconômica, uma soroprevalência mais alta em crianças (CLEMENS et al., 2000).

Entre as pessoas que já tinham iniciado atividade sexual, houve um aumento na positividade ao HBV do que entre os que nunca tinham tido relação sexual. A variável ter vida sexual ativa também esteve associada aos marcadores do HBV na análise univariada, apresentando 1,70 (IC 95%: 1,19 - 2,42) vez o risco de ocorrer a infecção para hepatite B, quando comparada aos que nunca tiveram vida sexual. Dados na literatura corroboram os resultados desta pesquisa, quando citam a atividade sexual como um dos principais fatores de transmissão do HBV (OLIVEIRA et al., 2014; DENG et al., 2013; SAINDOU et al., 2013).

A população estudada continha mais pessoas do sexo feminino (56,2%) que masculino (43,8%) e não foi detectada diferença estatisticamente significativa em relação à infecção pelo HBV. Ainda, o grupo de homens HBV⁺ (infecção atual) mostrou um percentual maior que o das mulheres, onde os homens tiveram 80,9% de positividade para o HBsAg e as mulheres, 14,3% para este marcador (dados não apresentados). Estes dados estão de acordo com o que é descrito na literatura, em que, na maioria da população, a taxa de homens para mulheres portadoras é cerca de dois para um ou mais. No entanto, estudos têm apontado que esta diferença parece não estar relacionada à maior suscetibilidade do sexo masculino para a aquisição dos vírus estudados, mas sim, provavelmente, aos aspectos comportamentais do gênero masculino, tais como uso de drogas, promiscuidade e a

não utilização de preservativo nas relações sexuais (VALENTE et al., 2010; PELLEGRINI; BARBANERA; GONÇALVES, 2007; SILVEIRA et al., 1999; VALENTE; COVAS; PASSOS, 2005). De outro modo, existem autores que referem uma maior prevalência de todos os marcadores de hepatite B em mulheres, o que pode refletir, muito provavelmente, no padrão de utilização das unidades de saúde de forma mais intensa pelas mulheres (NASCIMENTO et al., 2012).

No presente estudo, constataram-se um baixo índice de imunidade adquirida pela vacina e considerável número de suscetíveis, onde a faixa de indivíduos menor de 20 anos foi a que apresentou maior quantidade, sugerindo falhas na cobertura vacinal desta população. Como é justamente a partir dos 11 anos que a transmissão do HBV se acelera, provavelmente por contato sexual, a implementação de ações de imunização e de educação em saúde aos adolescentes e jovens precisa ser adotada.

Além disso, esta pesquisa identificou uma elevada taxa de indivíduos que já tiveram contato com o HBV, e isso obviamente expõe a população a uma doença que pode cronicar, assim, seria importante incentivar políticas de financiamento público para as áreas de diagnóstico e tratamento dessa doença.

Considerando que a enfermagem tem atuação na educação em saúde e serviços de vigilância epidemiológica, entende-se a importância do seu papel nos processos de discussão e decisão de práticas que possibilitem ações eficientes, no controle dos agravos e monitoramento das hepatites B e D.

Procurando ampliar essa investigação soro-epidemiológica, outros dois municípios do Baixo Munim e um município adjacente, também no Maranhão, estão sendo estudados.

7 CONCLUSÃO

- ✓ A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite B (reatividade para HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs), na população de dois municípios do Baixo Munim, foi de 41,3% (IC 95% 38,6 – 44,1);
- ✓ Apenas uma amostra foi positiva ao HDV, representando uma prevalência do anti-HDV total de 4,8% entre os indivíduos HBsAg reativos;
- ✓ O índice de positividade para o HBsAg de 1,7% e o índice global para o anti-HBc total de 41% caracterizam a área estudada como de baixa a moderada endemicidade para o HBV;
- ✓ O baixo índice de imunidade adquirida pela vacina (26%) e o significativo número encontrado de indivíduos suscetíveis (32,7%) indicam que a população estudada está vulnerável ao HBV;
- ✓ Segundo a análise univariada, os fatores associados à infecção pelo HBV foram município, idade, grau de instrução, ocupação atual, renda familiar e vida sexual;
- ✓ De acordo com a análise multivariada: morar no município de Morros e ter idade acima de 20 anos são fatores associados à infecção pelo HBV, na população de dois municípios do Baixo Munim.

REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

ALMEIDA, J. D.; RUBENSTEIN, D.; STOTT, E. J. New antigen-antibody system in Australia- antigen positive hepatitis. **Lancet**, London, v. 2, n. 7736, p. 1224-1227, 1971.

ALMEIDA, D. et al. Serological Markers of Hepatitis A, B and C Viruses in Rural Communities of the Semiarid Brazilian Northeast. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 5, p. 317-321, 2006.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Hepatitis B. In: PETER, G. (ed). **1997 Red Book**; Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: APA, 1997. p. 247-260. section 3.

ALAVIAN, S. M. et al. Seroprevalence of HBV Infection and Its Risk Factors in the West of Iran: A Population-based study. **International Journal of Preventive Medicine**, Isfahan, v. 3, n. 11, p. 770-775, 2012.

ALHABABI, F.; SALLAM, T. A.; TONG, C. Y. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 162-169, 2003.

ALIZADEH, A. H. et al. **Seroprevalence of hepatitis B in Nahavand, Islamic Republic of Iran. Easter Mediterranean Health Journal**, Alexandria, v. 12, n. 5, p. 528-537, 2006.

ALMEIDA, D. et al. Serological Markers of Hepatitis A, B and C Viruses in Rural Communities of the Semiarid Brazilian Northeast. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 5, p. 317-321, 2006.

ALTER, M. J. Epidemiology and disease burden of hepatitis B and C. **Antiviral Therapy**, London, v. 1, sup. 3, p. 9-15, 1996.

ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 39, p. S64-S69, 2003. Supplement 1.

ALVARIZ, R. Genótipos da Hepatite B. **Revista Moderna Hepatologia**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 38-43, 2007.

ALVARADO-MORA, M. V.; PINHO, J. R. Epidemiological update of hepatitis B, C and delta in Latin America, **Antiviral Therapy**, London, v. 18, n. 3, p. 429-433, 2013. (Pt B).

ARAUZ-RUIZ, P. et al. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. **Journal of General Virology**, London, v. 83, n. 8, p. 2059-2073, 2002.

ARAÚJO, G. B. et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana e marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 238-241, 2013.

ARRAES, L. C. et al. Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 571-576, 2003.

AREIAS, J. **Hepatites víricas**. Porto, [s. n.], 1996.

ASSIS, S. B. et al. Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B em crianças de 3 a 9 anos em um município da Amazônia brasileira. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 15, n. 1, p. 26-34, 2004.

BABINSKI, C. E. et al. Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite A, hepatite B e C, no município de Maringá, norte do Paraná, no período de 2001 a 2004. **Saúde e pesquisa**, Maringá, v. 1, n. 2, p. 117-124, 2008.

BACKMUND, M. et al. Factors associated with exposure to hepatitis B virus in infection drug users. **Drug and Alcohol Dependence**, New York, v. 84, n. 2, p. 154-159, 2006.

BALLARDIN, P. A. Z.; LUNGE, V. R.; RONCATO, M. Influência dos genótipos no tratamento da hepatite B. **Revista do HCPA & Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 28, n. 3, p. 188-193, 2008.

BARDUR, S.; AKGUN, A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. **Journal of Medical Virology**, Amsterdam, v. 21, n. 3, p. 229-237, 2001.

BARROS, L. M. et al. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: inheritance from African slaves? **Virus Research**, Amsterdam, v. 160, n. 1-2, p. 333-339, 2011.

BARROS, L. M. et al. Hepatite Delta: situação dos comunicantes de portadores no Maranhão. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 54, sup. 17, p. 17-18, 2012.

BASTOS, J. L. D.; DUQUILA, R. P. Um dos delineamentos mais empregados em epidemiologia: estudo transversal. **Revista Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p. 229-232, 2007.

BEASLE, R. P. et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B carrier state. **Lancet**, London, v. 2, n. 8243, p.388-393, 1981.

BEFELER, A. S.; DI BISCEGLIE, A. M. Hepatitis B. **Infectious Disease Clinics of North America**, New York, v. 14, n. 3, p. 617-632, 2000.

BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A “new” antigen in leukemia sera. **JAMA**, Chicago, v. 191, n. 7, p. 541-546, 1965.

BLUMBERG, B. S. et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down’s syndrome, leukemia, and hepatitis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 66, n. 5, p. 924-931, 1967.

BENSABATH, G. et al. Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis - Prevalence and role of fulminant hepatitis in the Amazon basin. **JAMA**, Chicago, v. 258, n. 4, p. 479-483, 1987.

BECK, J.; NASSAL, M. Hepatitis B vírus replication. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 13, n. 1, p. 48-64, 2007.

BOND, W. W. et al. Hepatitis B virus after drying and storage for one week. **Lancet**, London, v. 317, n. 8219, p. 550-551, 1981.

BRAGA, W. S. M. et al. Surveillance of icteric syndromes – a study of the impact of hepatitis B vaccine in hiperendemic population. **Revista de Gastroenterología de México**, Col. del Valle, v. 59, n. 2, p. 107, 1994.

BRAGA, W. S. M. et al. Prevalência de marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B e Delta em população assintomática: estudo do impacto do uso da vacina contra hepatite B em áreas hiperendêmicas, Itamarati-Amazonas, Vale do rio Juruá.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v. 31, n. supl I, p. 31, 1998.

BRAGA, W. S. M. et al. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 4, p. 349-355, 2001.

BRAGA, W. S. M. et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 13, n. 1, p. 35-46, 2004.

BRAGA, W. S. M. et al. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 6, 2006.

BRAGA, W. S. et al. Hepatitis D virus infection in the western Brazilian Amazon – far from a vanishing disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 6, p. 691-695, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Programa de Hepatites virais**. [s. d.]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/SAUDE/visualizar_texto.cfm?idtxt=21920>. Acesso em: 13 jun. 2010.

BRASIL, L. M. et al. Estudo familiar de pacientes com hepatite fulminante pelos vírus da hepatite B (VHB) e D (VHD) na Amazônia ocidental. **Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo**, [s. l.], v. 10, p. 84, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Plano nacional de prevenção e controle das hepatites virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 29 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Exposição a materiais biológicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 76 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_expos_mat_biologicos.pdf>. Acesso em: 1 maio 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **ABCDE do diagnóstico para as hepatites virais** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 24 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. 816 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual A B C D E das Hepatites Virais para Cirurgiões**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. 100 p. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde)

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**. Brasília: Universidade de Pernambuco, 2010b. 211 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/50071/estudo_prevalencia_hepatites_pdf_26830.pdf>. Acesso em: 4 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. 132 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://funed.mg.gov.br/wpcontent/uploads/2011/07/prot_clinico_diretrizes_therapeuticas_hep_B.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação**. Maranhão / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 35 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Hepatites virais: desafios para o período de 2011 a 2012**. 2012a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/hepatites-virais-desafios-para-operiodo-de-2011-20122>>. Acesso em: 26 out. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Informe técnico da introdução da vacina pentavalente.** Vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada). Brasília: Ministério da Saúde, 2012b. 16 p. Disponível em: <<http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-06/informe-tecnico-vacina-pentavalente.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. 236 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf>. Acesso em: 1 maio 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde.** Brasília: Anvisa, 2013b. 46 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4f7d47004e257011b060b3c09d49251b/M%C3%B3dulo+1+%E2%80%93+Biosseguran%C3%A7a+e+manuten%C3%A7%C3%A3o+de+equipamentos+em+laborat%C3%B3rio+de+microbiologia+cl%C3%ADnica..pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 15 maio 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico – hepatites virais.** 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2014.

BRUGUERA, M. Prevención de las hepatitis virales. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Amsterdam, v. 24, n. 10, p. 649-656, 2006.

BRUNETTO, M. R. et al. A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 10, n. 2, p. 258-261, 1990.

BRUSS, V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. **Virus Research**, Amsterdam, v. 106, n. 2, p.199-209, 2004.

BUTT, T.; AMIN, M. S. Seroprevalence of hepatitis B and C infections among young adult males in Pakistan. **Easter Mediterranean Health Journal**, Alexandria, v. 14, n. 4, p. 791-797, 2008.

CARNEIRO, M. **Hepatites víricas: bases científicas e prática clínica**. Lisboa: Pernmayer, 1997.

CARNEIRO, A. C.; DAHER, R. R. Soroprevalência do Vírus de Hepatite B em Anestesiologistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Botafogo, v. 53, n. 5, p. 672-679, 2003.

CARNEIRO, G. G. V. S.; CANGUSSU, M. C. T. Prevalência presumível, cobertura vacinal, conhecimentos e atitudes relativos à hepatite B em graduandos de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. **Revista de Odontologia da UNESP**, Araraquara, v. 38, n. 1, p. 7-13, 2009.

CARVALHO, A. M. C.; ARAUJO, T. M. E. Análise da produção científica sobre Hepatite B na pós-graduação de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. 4, p. 518-522, 2008.

CASTRO, R. S. Epidemiologia da hepatite vírica. **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, Lisboa, v. 2, p. 89-99, 1999.

CASEY, L. et al. Hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: The roles of HDV genotype III and HBV genotype F. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 174, n. 5, p. 920-926, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommended childhood and adolescent immunization schedule. United States, 2003. **Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports, Atlanta**, v. 52, n. 4, p. Q1-Q4, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Hepatitis surveillance report no. 59**. Atlanta: US Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention, 2004.

CHANG, M. H. Hepatitis B virus infection. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 160-167, 2007.

CHAKRAVARTI, A.; RAWAT, D.; JAIN, M. A study on the perinatal transmission of the hepatitis B virus. **Indian Journal Medicine Microbiology**, New Delhi, v. 23, n. 2, p. 128-130, 2005.

CHÁVES, J. H.; CAMPANA, S. G.; HAAS, P. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. **Revista Panamericana de salud Pública**, Washington, v. 14, n. 2, p. 91-96, 2003.

CHEN, C. J. et al. Current seroepidemiology of hepatitis Delta virus infection among hepatitis B surface antigen carriers of general and high risk populations in Taiwan. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 38, n. 2, p. 97-101, 1992.

CHISARI, F. V.; FERRARI, C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. **Annual Review Immunology**, Palo Alto, v. 13, p. 29-60, 1995.

CHISARI, F. V. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. **The Journal of Clinical Investigation**, Manchester, v. 99, n. 7, p. 1472-1477, 1997.

CLEMENS, S. A. C. et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 1, p. 1-10, 2000.

COELHO, H. C. et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus da Hepatite B em uma prisão brasileira. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 124-131, 2009.

COTTONE, J. A.; PUTTAIAH, R. Hepatitis B virus infection: current status in Dentistry. **Dental clinics of North America**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 293-307, 1996.

COUTINHO, L. M. S.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 992-998, 2008.

CRISPIM, M. A. et al. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viroses circulating in the Western Amazon region, north Brazil. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 14, n. 94, 2014.

CUSTER, B.; SULLIVAN, S. D et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 38, n. 10, p. S158-168, 2004. Supplement 1.

DANE, D. S.; CAMERON, C. H.; BRIGGS, M. Virus-like particules in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. **Lancet**, London, v. 1, n. 7649, p. 695-698, 1970.

DARANI, M.; GERBER, M. Letter: Hepatitis-B antigen in vaginal secretions. **Lancet**, London, v. 2, n. 7887, p. 1008, 1974.

DAVIS, J. P. Experience with hepatitis A and B vaccines. **American Journal of Medicine**, New York, v. 118, p. 7S-15S, 2005. Supplement 10A.

DAVISON, F. et al. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carries. A lack of relationship with serum markers of replication. **Journal of Hepatology**, Copehnagen, v. 4, n. 1, p. 37-44, 1987.

DE ALMEIDA, M. K. et al. Prevalence of viral hepatitis B and C in riverside communities of the Tucuruí Dam, Pará, Brazil. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 84, n. 12, p. 1907-1912, 2012.

DENG, Q. J. et al. Prevalence and risk factors for hepatitis B in Hua County, Henan Province. **Journal of Peking University**, v. 45, n. 6, p. 965-970, 2013.

EL KHOURI, M.; SANTOS, V. A. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological consideration emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 59, n. 4, p. 216-224, 2004.

EL KHOURI, M. et al. Endemic Hepatitis B and C virus infection in a Brazilian eastern Amazon region. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 35-41, 2010.

FAGAN, E. A.; WILLIAMS, R. Fulminant viral hepatitis. **British Medical Bulletin**, Oxford, v. 46, n. 2, p. 462-480, 1990.

FATTOVICH, G. Natural history of hepatitis B. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 39, n. 1, p. S50-S58, 2003.

FARCI, P. Delta hepatitis: an update. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 39, p.S212-219, 2003. Supplement 1.

FERREIRA, M. S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, p. 389-400, 2000.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Hepatites por vírus (A, B, D). In: CINERMAN, S.; CINERMAN, B, (ed.). **Condutas em infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 249-258.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Prevenção das hepatites virais através da imunização. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3, p. 55-66, 2006.

FERREIRA, R. C. et al. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 6, p. 689-692, 2006.

FIGUEIREDO, A. S.; CRUZ, A. S. Hepatite vírica e gravidez. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 15, p. 203-209, 2002.

FIGUEIREDO, N. C. et al. Marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em mulheres jovens atendidas pelo Programa de Saúde da Família em Vitória, Estado do Espírito Santo, 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 6, p. 590-595, 2008.

FIRPI, R. J.; NELSON, D. R. Viral hepatitis: manifestations and management strategy. **Hematology**, Washigton, p. 375-380, 2006.

FITZIMONS, D. et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. **Vaccine**, Amsterdam, v. 23, n. 32, p. 4158-4166, 2005.

FLOREANI, A. et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. **Vaccine**, Amsterdam, v. 22, n. 5-6, p. 607-610, 2004.

FOCACCIA, R. et al. Prevalência das hepatites virais em São Paulo. In FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de hepatites virais**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

FOCACCIA, R. Hepatites virais. In: FOCACCIA, R.; VERONESI, R. (ed.). **Tratado de Infectologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. p. 427-538.

FONSECA, J. C. F. et al. Labrea hepatitis: hepatitis B and Delta antigen expression in liver tissue, report of three autopsy cases. **Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 224-227, 1985.

FONSECA, J. C. F. et al. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, v. 82, n. 3, p. 469-471, 1988.

FONSECA, J. C. F. Hepatite Delta. In: FONSECA, J. C. F (Eds). **Hepatite Delta**. Manaus: Imprensa Universitária, 1993. p.1-66.

_____. Hepatite D. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 181-190, 2002.

_____. Epidemiologia. In: FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de hepatites virais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 5.2, p. 345-347. 2003.

_____. História natural da hepatite crônica B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 40, n. 6, p. 672-677, 2007.

_____. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 322-330, 2010.

FREITAS, S. Z. et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis B infection among HIV-infected patients in the State of Mato Grosso do Sul, Central Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 18, n. 5, p. 473-480, 2014.

GANEM, D. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M. et al (ed.). **Virology**. Howley. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 2703-2737.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 350, n. 11, p.1118-1129, 2004.

GARCIA, L. P.; BLANK, V. L. G.; BLANK, N. Aderência a medidas de proteção individual contra a hepatite B entre dentistas e auxiliares de consultório dentário. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 525-536, 2007.

GAZE, R.; CARVALHO, D. M.; WERNECK, G. L. Soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites A e B em Macaé, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1251-1259, 2002.

GHADIR, M. R. et al. Distribution and Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection in the General Population of Central Iran. **Hepatitis Monthly**, Tehran, v. 12, n. 2, p. 112-117, 2012.

GIR, E. et al. A. Acidente com material biológico e vacinação contra hepatite B entre graduandos da área da saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 16, n. 3, p. 401-406, 2008.

GONÇALES JÚNIOR, F. L. Hepatite B: história natural da infecção, apresentação clínica; complicações. In: FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de hepatites virais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 3.4, p. 141-150. 2003.

GONÇALES JÚNIOR, F. L.; GONÇALES, N. S. L. Imunodiagnóstico. In: FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de hepatites virais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 3.7, p.167-172.

GONÇALES, N. S. L.; CAVALEIRO, N. P. Marcadores sorológicos da hepatite B e sua interpretação. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, p. 19-22, 2006. Supplement 1.

GRANATO, C. F. H. Hepatites virais: diagnóstico laboratorial específico. In: FOCACCIA, R.; VERONESI, R. (ed.). **Tratado de Infectologia**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 354.

GROB, P. Hepatitis B virus, pathogenesis and treatment. **Vaccine**, Amsterdam, v. 16, p. S11-S16, 1998. Supplement 1.

HADZIYANNIS, S. J. Hepatitis D. **Clinics in Liver Disease**, Philadelphia, n. 3, p. 309-325, 1999.

HADZIYANNIS, S. J.; VASSILOPOULOS, D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. **Hepatology**, Geneva, v. 34, n. 4, p. 617-624, 2001.

HARRISON, T. J. et al. Hepatitis B virus DNA in the hepatocyte: a series of 160 biopsies. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 2, n. 1, p. 1-10, 1986.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINS, E.; HAIDA, C. HBV virological assessment. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 44, p. S71-S76, 2006. Supplement 1.

HOOFNAGLE, J. H. Serodiagnosis of acute viral hepatitis. **Hepatology**, Geneva, v. 3, p. 267-268, 1983.

HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE, A. M. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 11, n. 2, p. 73-83, 1991.

HOLLINGER, F. B. Hepatitis B virus. In: FIELDS, B. N. et al. (ed.). **Fields virology**. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p. 2739-2807.

_____. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. **Transfusion**, Arlington, v. 48, n. 5, p. 1001-1026, 2008.

HOLLINGER, F. B.; LIANG, T. J. Hepatitis B virus: In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (ed.). **Fields Virology**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p. 2971-3036.

HOU, J.; LIU, Z.; GU, F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. **International Journal of Medical Sciences**, Australia, v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005.

HOURLANI, M. R. et al. Hepatitis B surface antigen in urine of hemodialysis patients. **Kidney International**, New York, v. 13, n. 4, p. 324-328, 1978.

HUTSE, V. et al. Oral Fluid as a medium for the detection of hepatitis B surface antigen. **Journal of Medical Virology**, v. 77, n. 1, p. 53-56, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Zoneamento geo ambiental do estado do Maranhão**. 1997. Disponível em: ftp://geoftp.ibge.gov.br/documentos/recursos_naturais/diagnosticos/maranhao.pdf. Acesso em: 1 ago. 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Município de Axixá**. 2010a. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em: 13 jul. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2010b. **Município de Morros**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

INSTITUTO MARANHENSE DE ESTUDOS SOCIOECONÔMICOS E CARTOGRÁFICOS. **Situação Ambiental da Região do Baixo Munim**. São Luis: IMESC, 2012. 82 p.

IRWIN, G. R. et al. Hepatitis B antigen in saliva, urine, and stool. **Infection and Immunity**, Bethesda, v. 11, n. 1, p. 142-145, 1975.

JARDIM, E. M. A.; CARVALHO, P. A. M.; SILVA, R. P. Vacinação contra Hepatite B e resposta vacinal em trabalhadores da área da saúde envolvidos em acidentes com material biológico. **Acta de Ciências e Saúde**, Taquatinga Sul, v. 2, n. 2, p. 14-24, 2013.

JENISON, S. A. et al. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. **Journal of Infectious Diseases**. Chicago, v. 156, n. 2, p. 299-307, 1987.

JOSHI, N.; KUMAR, A. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection. **Indian Journal of Medical Microbiology**, New Delhi, v. 19, p. 172-183, 2001.

JUÁREZ-FIGUEROA, L. A.; URIBE-SALAS, F. J.; CONDE-GONZÁLEZ, C. J. Heterogeneous distribution of hepatitis B serological markers in rural areas of Mexico. **Salud Pública de México**, México, v. 53, p. S26-S31, 2011. Suplemente 1.

KAPLAN, P. M. et al. DNA Polymerase associated with human hepatitis B antigen. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 12, n. 5, p. 995-1005, 1973.

KARAYIANNIS, P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Washington, v. 51, n. 4, p. 761-785, 2003.

KHOURI, M.; SANTOS, V. A. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 59, n. 4, p. 216-224, 2004.

KIFFER, C. R. V.; VIANA, G. B.; CHEINQUER, H. Epidemiologia. In: FOCACCIA, R. (ed.). **Tratado de hepatites virais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap.3.2, p. 127-132.

KOMAS, N. P. et al. Cross-sectional study of hepatitis B virus infection in rural communities, Central African Republic. **BMC infectious diseases**, London, n. 13, p. 286, 2013.

KOMATSU, H. et al. Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 10, n. 103, p. 1-10, 2010.

KOZIEL, M. J. et al. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 96, n. 5, p. 2311-2321, 1995.

KRUGMAN, S. Hepatitis b: historical aspects. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 17, n. 3, p. 165-167, 1989.

LAI, M. M. Molecular biologic and pathogenic analysis of hepatitis delta virus. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 22, p. 127-131, 1995. Supplement 1.

LAI, C. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B: Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 339, n. 2, p. 61-68, 1998.

LAI, C. L. et al. Viral hepatitis B. **Lancet**, London, v. 362, n. 9401, p. 2089-2094, 2003.

LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. **Journal of Viral Hepatitis**, Oxford, v. 11, n. 2, p. 97-107, 2004.

LEE, A. K.; IP, H. M. H. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 138, n. 5, p. 668-671, 1978.

LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 337, n. 24, p. 1733-1745, 1997.

LEE, H. et al. Management of Hepatitis B Virus Infection. **Gastroenterology Nursing**, Chicago, v. 33, n. 2, p. 120-126, 2010.

LI, Z. et al. Comparison on the antibody response after primary immunization of 5 µg and 10 µg hepatitis B vaccine made by recombinant DNA techniques among newborns. **Chinese Journal of Epidemiology**, Beijing, v. 33, n. 3, p. 305-308, 2012.

LIANG, T. J. The molecular virology of hepatitis B virus. In: AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. **Update on virus hepatitis** – Postgraduate Course 2000. Dallas, p. 78-82, 2000.

_____. Hepatitis B: The virus and disease. **Hepatology**, Copenhagen, v. 49, p. S13-S21, 2009. Supplement 5.

LIMA, B. F. R. et al. Infecção ocupacional pelo vírus da hepatite B: riscos e medidas de prevenção. **Journal of Human Growth and Development**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 184-189, 2013.

LIU, C. J.; KAO, J. H. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. **Journal of the Chinese Medical Association**, Philadelphia, v. 70, n. 4, p. 141-145, 2007.

LIVRAMENTO, A. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C infection markers among children and adolescents in the southern Brazilian region. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 13-17, 2011.

LOBATO, C. et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 21, n. 5, p. 863-868, 2006.

LOCARNINI, S. Hepatitis B viral resistance: mechanisms and diagnosis. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 39, p. S124-S132, 2003. Supplement 1.

LOK, A. S.; HEATHCOTE, E. J.; HOFFMAN, J. H. Management of hepatitis B: 2000 – summary of a workshop. **Gastroenterology**, Beijing, v. 120, n. 7, p. 1828-1853, 2001.

LOK, A. S.; McMAHON, B. J. Chronic hepatitis B. **Hepatology**, Geneva, v. 34, n. 6, p. 1225-1241, 2001.

LOPES, C. L. R et al. Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 6, p. 543-548, 2001.

LOPES, M. H. Prevenção da hepatite B e Delta. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, p. 72-74, 2006. Supplement 1.

LU, Y. P. et al. [A study on the relationship between point mutation in pre-core region G1896A of hepatitis B virus and safety of breast feeding]. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese journal of preventive medicine]**, Beijing, v. 42, n. 10, p. 739-741, 2008.

LUNEL-FABIANI, F. et al. Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. **Journal of Infection**, London, v. 67, n. 5, p. 448-457, 2013.

LÜSEBRINK, J.; SCHILDGEN, V.; SCHILDGEN, O. HBV Virology. In: MAUSS, S. (ed.). **Hepatology: a clinical textbook**. Frankfurt: Boehringer Ingelheim, 2009. capítulo 5, p. 55-74.

LUZ, J. A. et al. Soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites B e C em profissionais de hemodiálise do Tocantins. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 33, n. 1, p. 11-123, 2004.

MAHONEY, F. J. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 12, n. 2, p. 351-366, 1999.

MARGOLIS, H. S.; ALTER, M. J.; HADLER, S. C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 11, n. 2, p. 84-92, 1991.

_____. Viral hepatitis. In: EVANS, A. S.; KASLOW, R. A. (ed.). **Viral infections of humans: epidemiology and control**. 4th ed. New York: Plenum Publishing Corporation, 1997. cap.13, p. 363-418. (volume 813)

MARGOLIS, H. Hepatitis B vaccine. In: **Update on viral hepatitis**. AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Dallas, 2000. p. 88-91.

MARIANO, A. et al. Role of beatty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 74, n. 2, p. 216-20, 2004.

MARINHO, T. A. et al . Epidemiology of hepatitis B virus infection among recyclable waste collectors in central Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 47, n. 1, p. 18-23, 2014.

MARTELLI, C. M. et al. Anti-HBc testing for blood donations in areas with intermediate hepatitis B endemicity. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, Washington, v. 6, n. 1, p. 69-73, 1999.

MARZIALE, M. H. P.; NISHIMURA, K. Y. N.; FERREIRA, M. M. Riscos de contaminação ocasionados por acidentes de trabalho com material pérfuro-cortante entre trabalhadores de enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 1, p. 36-42, 2004.

MAST, E. E. et al. A comprehensive immunization strategy eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. **Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendantions and Reports**, Atlanta, v. 55, n. RR16, p. 1-25, 2006.

MERAT, S. et al. The prevalence of hepatitis B surfasse antigen and anti-hepatitis B core antibody in iran: a population-based study. **Archives of Iranian Medicine**, Tehran, v. 12, n. 3, p. 225-231, 2009.

MINCIS, M.; MINCIS, R.; CALICHMAN, S. Hepatites agudas pelos vírus A, B, C, D e E. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, p. 351-361, 2007.

MIRANDA, L. V. G. et al. Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 286-291, 2000.

MOEZZI, M. et al. Hepatitis B Seroprevalence and Risk Factors in Adult Population of Chaharmahal and Bakhtiari Province in 2013. **Hepatitis Monthly**, Tehran, v. 14, n. 5, p. e17398, 2014.

MONTEIRO, M. R C. C. et al. Estudo soroepidemiologico da infecção pelo virus da hepatite b entre portadores do virus da imunodeficiencia humana/sida na cidade de belem, para, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, 2004. Suplemento II.

MOREIRA, R. C. et al. HBV markers in haemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 1, p. 107-108, 2010.

NASCIMENTO, P. P et al. Perfil epidemiológico dos marcadores sorológicos para vírus da hepatite B dos pacientes atendidos em um laboratório público. **Revista da Sociedade Brasileira Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 6, p. 495-498, 2012.

NEGRO, F.; RIZZETTO, M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 22, p.136-139, 1995. Supplement 1.

NEURATH, A. R. et al. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. **Cell**, Cambridge, v. 46, n. 3, p. 429-436, 1986.

NOKHODIAN, Z. et al. Hepatitis B markers in Isfahan, Central Iran: a population-based study. **Hepatitis Monthly**, Tehran, v. 9, n. 1, p. 12-16, 2009.

NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; SOARES, M. C. P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 11, p. 2756-2766, 2007.

NUNES, T. de S. O.; LACET, C. História natural da hepatite B crônica. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 7, p. 124-131, 2009.

NUNES, H. M. et al. Prevalence of hepatitis A, B, C and D infections in the Juruti municipal hospital, western Pará, Brazil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 1, n. 2, p. 105-111, 2010.

OKAMOTO, H. et al. Typing hepatitis B vírus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. **The Journal of General Virology**, London, v. 69, n. Pt 10, p. 2575-2583, 1988.

OKANOUE, T.; MINAMI, M. Update of research and management of hepatitis B. **Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 41, n. 2, p. 107-118, 2006.

OLIVEIRA, C. A. S. D; FOCACCIA, R. Survey of hepatitis B and C infection control: procedures at manicure and pedicure facilities in São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, n. 5, p. 502-507, 2010.

OLIVEIRA, C. S. F. et al. Hepatitis B and C virus infection among Brazilian Amazon riparians. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 546-550, 2011.

OLIVEIRA, M. B. E. et al. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais b e c no estado de São Paulo, 2007–2013. **e-BCVE**, São Paulo, v. 3, n. 1, 2013. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/boletim/pdf/E-BECVE113_junho.pdf>. Acesso em: 1 Maio 2014.

OLIVEIRA, E. H. et al. HBV infection in HIV-infected subjects in the state of Piauí, Northeast Brazil. **Archives of Virology**, New York, v. 159, n. 5, p. 1193-1197, 2014.

PAIVA, E. M. M. et al. Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the Central West region of Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 251-256, 2008.

O'SULLIVAN, B. G. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, Canberra, v. 28, n. 3, p. 212-216, 2004.

PALÚ, F. H.; SEGER, J. Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B notificado no município de São Miguel do Oeste, Santa Catarina. **Unoesc & Ciência – ACBS**, Joaçaba, v. 3, n. 2, p. 191-198, 2012.

PARANÁ, R. et al. HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: a preliminary report. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 75, n. 3, p. 475-479, 2006.

PARANÁ, R.; SCHINONI, M. I.; OLIVEIRA, A. P. Diagnóstico e Monitorização da Hepatite B. In: **ABC das hepatites**: manual clínico para o manuseio, terapia e prevenção da hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb. Divisão Virologia, 2008.

PASSOS, A. D. C. et al. Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B numa pequena comunidade rural do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista De Saúde Pública**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 119-124, 1992.

PASSOS, A. D. C. et al. Influência da migração na prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em comunidade rural: análise comparativa de algumas características das populações estudadas. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 36-42, 1993.

PAWLITSKY, J. et al. Virologic monitoring of hepatitis b virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 134, n. 2, p. 405-415, 2008.

PELLEGRINI, A.; BARBANERA, E. E.; GONÇALVES, F. B. Incidência da infecção e de fatores de risco para os vírus das hepatites B e C em diferentes populações e a associação com diagnóstico sorológico, bioquímico e molecular. **Revista Panamericana de Infectología**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 32-38, 2007.

PEREIRA, M. G. Epidemiologia teoria e prática. In: **Estrutura, vantagens e limitações dos principais métodos**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

PEREIRA, L. M. et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 81, n. 2, p. 240-247, 2009.

PERKINS, J. A. **Infectious disease – HBV**, 2002. Disponível em: <<http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html>>. Acesso em: 1 Mar. 2014.

PETERSEN, M. R.; DEDDENS, J. A. A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. **BMC Medical Research Methodology**, London, v. 8, n. 9, 2008.

PETROVA, M.; KAMBUROV, V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v.16, n. 40, p. 5042-5046, 2010.

PONZETTO, A. et al. Titration of the infectivity of hepatitis D virus in chimpanzees. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 155, n. 1, p. 72-78, 1987.

RADJEF, N. et al. Hepatitis D virus (HDV) genome analysis from Africa suggest the existence of more than three world-wide genotypes. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 34, p. 120, 2001. Supplement 1.

RADJEF, N. et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a delta virus genus of at least seven major clades. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 78, n. 5, p. 2537-2544, 2004.

RAPPARINI, C.; VITÓRIA, M. A. A.; LARA, L. T. R. **Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C.** [s. d.] Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/04manual_acidentes.pdf>. Acesso em: 8 Jul. 2014.

RIBEIRO, L. C.; SOUTO, F. J. D. Hepatite delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 33, n. 66, p. 599-602, 2000.

REIS, J. L. C. **Potencialidades econômicas do Estado do Maranhão.** São Luís: SEPLAN/IMESC, 2008. 19 p. (Série Estudos de Regionalização, n.4).

REUBEN, A. Landmarks in hepatology: the thin red line. **Hepatology**, Geneva, v. 36, n. 3, p. 770-773, 2002.

RIZZETTO, M. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. **Gut**, London, v. 18, n. 12, p. 997-1003, 1977.

RIZZETTO, M. The delta agent. **Hepatology**, Geneva, v. 3, n. 5, 729-737, 1983.

_____. Hepatitis Delta: the virus and disease. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 11, p. 145-148, 1990.

RIZZETO, M.; CIANCIO, A. Chronic HBV-related liver disease. **Molecular Aspects Medicine**, Oxford, v. 29, n. 1-2, p. 72-84, 2008.

ROBINSON, W. S.; GREENMAN, R. L. DNA polymerase in the core of the human hepatitis B virus candidate. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 13, n. 6, p. 1231-1236, 1974.

ROMAN, S. et al. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. **Hepatology International**, New York, v. 3, n. 2, p. 343-355, 2009.

SAGNELLI, E. et al. Decrease in HDV endemicity in Italy. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 26, n. 1, p. 20-24, 1997.

SAINDOU, M. et al. Socio-demographic and behavioral determinants of hepatitis B vaccination and infection in pregnant women on Mayotte Island, Indian Ocean. **Vaccine**, Amsterdam, v. 31, n. 43, p. 4946-4952, 2013.

SANCHEZ-TAPIAS, L. M. et al. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 5, n. 2, p. 205-210, 1987.

SCHMID, R. History of viral hepatitis: a tale of dogmas and misinterpretations. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 16, n. 7, p. 718-722, 2001.

SCHWARZE-ZANDER, C., ROCKSTROH, J. K. **Management of HBV/HCV coinfection**. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J.; SARRAZIN, C.; WEDEMEYER, H. *Hepatology: a clinical text book*. Germany: Flying Publisher, 2009. cap. 9, p. 297-304. Disponível em: <www.hepatologytextbook.com>. Acesso em: 5 Fev. 2010.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS. Superintendência de Epidemiologia. Gerência de Vigilância Epidemiológica. **Guia estadual de orientações técnicas das hepatites virais**. Minas Gerais, 2007.

SEEGER, C.; MASON, W. S. Hepatitis B virus biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, Washington, v. 64, n. 1, p. 51-68, 2000.

SHAPATAVA, E. et al. Risk behaviors and HIV, hepatitis B, and hepatitis C seroprevalence among injection drug users in Georgia. **Drug and Alcohol Dependence**, Puerto Rico, v. 82, p. S35-S38, 2006. Supplement 1.

SHAPIRO, C. N. Epidemiology of hepatitis B. **The Pediatric Infectology Diseases Journal**, Basel, v. 12, n. 5, p. 433-437, 1993.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Hepatitis producidas por virus. In: SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. (ed.). **Enfermedades del Hígado y Vías biliares**. Madrid: Marban Libros, 1996. p. 260-292.

SHEPARD, C. W. et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. **Epidemiologic Reviews**, Baltimore, v. 28, p. 112-125, 2006.

SHI, Z. et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, Chicago, v. 165, n. 9, p. 837-846, 2011.

SMEDILE, A.; PAGANIN, S.; RIZZETTO, M. Hepatite D. História natural, transmissão e imunodiagnóstico. In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**, São Paulo: Atheneu, 2003. p. 331-343.

SILVA, L. C.; MADRUGA, C. L. A. Aspectos peculiares e história natural da hepatite B. In: **Hepatite agudas e crônicas**. SILVA, L. C. (ed.). São Paulo, 1995. p. 143-154.

SILVA, L. C. Aspectos gerais clínicos, laboratoriais e diagnósticos. In: _____. (ed.). **Hepatite agudas e crônicas**. São Paulo, 1995. p. 96-108.

SILVA, R. S. U. et al. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc total) em candidatos à doação no estado do Acre, 2002. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 179-182, 2006.

SILVA, A. L. et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 206-218, 2012.

SILVA, A. C. L. G. et al. Incidência e mortalidade por hepatite B, de 2001 a 2009: uma comparação entre o Brasil, Santa Catarina e Florianópolis. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 34-39, 2013.

SILVEIRA, T. R. et al. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, Washington, v. 6, n. 6, p. 378-383, 1999.

SOUTO, F. J. et al. Epidemiological survey of infection with hepatitis B virus in the savannah and wetlands (Pantanal) of central Brazil. **Annals of tropical medicine and parasitology**, London, v. 91, n. 4, p. 411-416, 1997.

SOUTO, F. J. Hepatitis B and the human migratory movements in the State of Mato Grosso, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 37, p. 63-68 (Abstract), 2004. Suplemento 2.

SOUTO, F. J. D.; FONTES, C. J. F.; COIMBRA GASPAR, A. M. Out- break of hepatitis virus in recent arrivals to the Brazilian Amazon. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 56, n. 1, p. 4-9, 1998.

SOUTO, F. J. D. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para o seu controle. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 143-50, 1999.

SOUTO, F. J. D. et al. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil central. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 10, n. 6, p. 388-394, 2001.

SOUTO, F. J. D. et al. Soroconversão do anti-HBs após vacina contra hepatite B em doadores de sangue HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos na rede pública de saúde, Mato Grosso, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 35, n. 3, p. 205-211, 2006.

SOUZA, M. G. et al. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, n. 5, p. 391-395, 2004.

STIEF, A. C. F. et al. 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**, Uberaba, v. 43, n. 5, p. 512-515, 2010.

TANNER, N. K. et al. A three-dimensional model of hepatitis delta virus ribozyme based on biochemical and mutational analyses. **Current biology**, London, v. 4, n. 6, p. 488-498, 1994.

TAYLOR, J. M. Hepatitis delta virus. **Virology**, Amsterdam, v. 344, n. 1, p. 71-76, 2006.

TAVARES, R. S. et al. Infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos em Goiás: soroprevalência, fatores de risco associados e resposta vacinal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 3, p. 183-188, 2004.

TAVARES-NETO, J. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 2, p. 133-139, 2004.

TENGAN, F. M.; ARAUJO, E. S. A. Epidemiologia da hepatite B e D e seu impacto no sistema de saúde. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 6-10, 2006.

THOMAS, H. C. The hepatitis B virus and the host response. **Journal of Hepatology**, Copenhagen, v. 11, p. S83-S89, 1990. Supplement 1.

TIAN, Y. et al. The amino Acid residues at positions 120 to 123 are crucial for the antigenicity of hepatitis B surface antigen. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 45, n. 9, p. 2971-2978, 2007.

TREMOLADA, S.; DELBUE, S.; FERRANTE, P. Viral infections of the fetus and newborn infant. **La Pediatria medica e chirurgica: medical and surgical pdiatrics**, Vicenza, v. 30, n. 4, p.177-191, 2008.

TRIPATZIS, I. Australian antigen in urine and feces. **The American Journal of Diseases of Children**, Chicago, v. 123, n. 4, p. 401-404, 1972.

VALDESPINO, J. L. et al. Prevalence of hepatitis B infection and carrier status among adults in Mexico. **Salud Pública de México**, México, v. 49, p. S404-S411, 2007. Supplement 3.

VALENTE, V. B.; COVAS, D. T.; PASSOS, A. D. C. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 6, p. 488-492, 2005.

VALENTE, F. et al. Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus in Luanda, Angola. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 8, p. 970-977, 2010.

VAN DER EIJK, A. A. et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the management of HBV-infected health care workers. **Journal of Viral Hepatitis**, Oxford, v. 13, n. 1, p. 2-4, 2006.

VIANA, G. M. C. et al. Marcadores sorológicos de hepatites B e C em doadores de sangue no Estado do Maranhão, Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 20-24, 2009.

VIANA, S. et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, northbrook, v. 74, n. 4, p. 808-814, 2005.

VIANA, A. A. et al. Prevalência de hepatite B em pacientes moradores da regional Garças-Araguaia-MT. **Interdisciplinar: Revista Eletrônica da Univar, Araraquara**, v. 1, n. 9, p. 154-160, 2013.

VILIBIĆ-CAVLEK, T. et al.. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010-2011. **Central European Journal of Public Health**, Prague, v. 22, n. 1, p. 29-33, 2014.

VILLAREJOS, V. M. et al. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 291, n. 26, p. 1375-1378, 1974.

VILLENEUVE, J. P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. **Journal of Clinical Virology**, Baltimore, v. 34, p. S139-S142, 2005. Supplement 5.

VOICULESCU, M. et al. A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, Cluj-Napoca, v. 19, n. 1, p. 43-48, 2010.

WASMUTH, J. C. Hepatitis B: epidemiology, transmission and natural history. In: MAUSS, S. (ed.). **Hepatology: a clinical textbook**. Frankfurt: Boehringer Ingelheim, 2010. Germany: Flying Publisher, 2010. cap. 2-3. p. 25-34 and p.37-40. Disponível em: <http://arvt.ru/sites/default/files/Hepatology_2010_2ndEdition.pdf>. Acesso em: 12 out. 2010.

WEDEMEYER, H. Hepatitis D - Diagnostic Procedures And Therapy. In MAUSS, S. (ed.). **Hepatology: a clinical textbook**. Frankfurt: Boehringer Ingelheim, 2009. cap. 1. 501 p.

WEDEMEYER, H.; MANNS, M. P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. **Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology**, London, v. 7, n. 1, p. 31-40, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global prevalence (update). **Wkly Epidemiol Rec**, Geneva, v. 75, p. 17-28, 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>> . Acesso em: 26 out. 2012.

_____. **Hepatitis B**. 2011. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/hepatitis_b.htm>. Acesso em: 15 out. 2011.

YANG, D.; LI, Y.; SONG, J. Significance of detection of HBV-DNA and CMV-DNA by polymerase chain reaction in screening mothers' milk. **Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao**, Changsha, v. 24, n. 1, p. 44-46, 1999.

YUE, Y. F. et al. Study on the mechanism of intrauterine of hepatitis B vírus. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, Beijing, v. 39, n. 4, p. 224-226, 2004.

YOU, J. et al. Profile, spectrum and significance of hepatitis B virus genotypes in chronic HBV-infected patients in Yunnan, China. **Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International**, Qingchunru, v. 7, n. 3, p. 271-279, 2008.

ZENG, D. et al. Risk of HBV transmission in neonates and HBV carriers after combination in immunoprophylaxis. **Progress in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 125-127, 2006.

ZHANG, L. et al. The study of transmission route of HBV from father to infant. **Zhonghua Chuaranbing Zazhi**, [s. l.], v. 12, p. 199-201, 1994.

ZHANG, S. L. et al. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 10, n. 3, p. 437-438, 2004.

ZHANG, W. et al. Study on the cellular and humoral immunity effect of recombinant Chinese hamster ovary cell hepatitis B vaccine in adults. **Chinese Journal of Preventive Medicine**, Beijing, v. 44, n. 10, p. 918-922, 2010a.

ZHANG W, et al. Study on the immuno-effects and influencing factors of Chinese hamster ovary (CHO) cell hepatitis B vaccine among adults, under different dosages. **Chinese Journal of Epidemiology**, Beijing, v. 31, n. 7, p. 767-770, 2010b.

ZHAOHUA, JI. et al. A population-based study examining hepatitis B virus infection and immunization rates in Northwest China. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 5, 2014.

ZHENG, Y. et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. **BMC Public Health**, London, v. 11, p. 502, 2011.

ZUCKERMAN, A. J.; THOMAS, H. C. **Viral hepatitis**: scientific basis and a clinical management. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1998. Preface.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Ilana Mírian Almeida Felipe, enfermeira, doutoranda pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, estou realizando uma pesquisa sobre a ocorrência de Hepatites Virais B e D, no Estado do Maranhão.

Este estudo tem por objetivo investigar o número de pessoas contaminadas com o vírus das Hepatites B (HBV) e D (HDV) na população de municípios maranhenses sorteados para participarem da pesquisa, através da coleta de sangue para a realização dos exames para saber se as pessoas estão contaminadas ou não com esse vírus, e buscando correlacionar os resultados encontrados com o perfil socioeconômico e epidemiológico dessas pessoas. Serão realizadas visitas domiciliares explicando à população o projeto, aplicando um questionário estruturado e coletando amostras de sangue para serem posteriormente analisadas em laboratório. Antes da aplicação desse instrumento aos sujeitos do estudo, será necessário realizar um Pré-teste, respondendo ao instrumento e comentando as facilidades e dificuldades em responder a ele para melhor adequarmos o mesmo. O instrumento consiste em um questionário sobre as condições de vida, sociais e fatores de risco para a transmissão das hepatites virais.

Enfermeira Ilana Mírian Almeida Felipe

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário – UFMA

Rua Almirante Tamandaré, 01, Centro, São Luís – MA, CEP: 65.020-600

Tel: (98) 2109-1293 e-mail cepec@huufma.br

Eu _____, aceito participar do Pré-teste para validação do questionário e estou ciente de que o procedimento será guardado em segredo e que minha participação é espontânea.

_____, ____ de _____ de 201__.

Assinatura: _____.

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Senhor (a), a pesquisa é “**Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil**” a ser realizada, nos municípios de Axixá e Morros. Tem por objetivo investigar o número de pessoas contaminadas com o vírus das Hepatites B (HBV) e D (HDV) na população dos municípios já citados, através da coleta de sangue para a realização dos exames para saber se as pessoas estão contaminadas ou não com esse vírus. Serão feitos estudos no DNA dos vírus para saber qual é o tipo de vírus em cada pessoa contaminada. O material utilizado para coleta de sangue será descartado em recipientes apropriados para materiais perfurocortantes e todos os tubos de sangue serão mantidos em caixas térmicas com gelo para realização exclusiva deste projeto. Ao término desta pesquisa o restante do material será descartado. Qualquer informação adicional entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Universidade Federal do Maranhão-HUUFMA, situado na rua Barão de Itapary, 227, Centro, CEP 65020-070, São Luís-MA, telefone: (98) 21091250, email: cep@huufma.br. Para realizar esta pesquisa, contamos com sua colaboração no sentido de responder às perguntas do formulário. Informamos que a pesquisa não lhe trará nenhum prejuízo, não afetará em nada se você tiver fazendo algum tratamento. A coleta de sangue poderá lhe causar desconfortos mínimos. Não haverá nenhum gasto com sua participação como também não receberá nenhum pagamento. Os exames serão totalmente gratuitos. Será garantido sigilo sobre as informações pessoais, tais como nome e RG. Sua participação não é obrigatória, mas é importante e, a qualquer momento poderá desistir de participar e retirar seu consentimento, como também poderá se recusar a responder a quaisquer das questões que lhes causar constrangimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a instituição. O resultado será de fundamental importância para melhorar o atendimento à população acometida da Hepatite B e D como também será usado para fins científicos e será publicado para uso da comunidade acadêmico-científica. Se concordar em participar, favor assinar as duas vias deste documento no final da página sendo uma sua e outra do pesquisador.

Agradecemos pela sua participação e nos colocamos à sua disposição para quaisquer esclarecimentos.

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL (menor de 21 anos):

_____ (MA)_____/_____/_____

(Nome por extenso)

(Assinatura)

Assinatura do Pesquisador(a)

APÊNDICE C – Instrumento de Coleta de Dados

Soroprevalência da infecção pelos vírus da hepatite B e D em dois municípios da região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil

Ficha nº _____ Data do Preenchimento ____/____/____

Município _____ Zona _____

Nº setor censitário _____

I. IDENTIFICAÇÃO		
1. Nome: Apelido:		
2. Data de Nascimento ____/____/____ Idade: (9) Não Sabe		Idade:
3. Sexo (1) Masculino (2) Feminino		Sexo:
4. Grau de Instrução (0) Analfabeto (1) Ensino Fund. Incompleto (2) Ensino Fund. Completo (3) Ensino Médio Incompleto (4) Ensino Médio Completo	(5) Ensino Sup. Incompleto (6) Ensino Sup. Completo (9) Não quer responder/Não sabe (88) Não informado (99) Não se aplica	Grau:
5. Local de Nascimento: (9) Não Sabe		L.Nascimento:
6. Residência Atual:		Resatual:
Mora há quanto tempo: (9) Não sabe		Moratempo:
Ponto de Referência: (9) Não sabe		
7. Última Procedência: (9) Não Sabe		Últimapro
8. Outros locais onde morou/trabalhou: (9) Não Sabe		Loctrabalhou
9. Há quanto tempo morou/trabalhou: (9) Não Sabe		Tempotrabalhou
10. Cor (<i>Impressão do entrevistador</i>) (1) Preta (4) Vermelha (2) Branca (5) Amarela (3) Marrom (6) Outra		Cor
11. Religião (0) Nenhuma (3) Outra (1) Católica (9) Não sabe (2) Evangélica		Religião
12. Estado Civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Separado Judicialmente (4) Divorciado (5) Viúvo (6) União estável/Mora Junto (9) Não sabe		Estadocivil
II. OCUPAÇÃO		
13. Atual:		Atualocupação

(9) Não sabe	
14. Pregressa: (9) Não sabe	Pregresocupação
III – RENDA FAMILIAR	
15. Renda familiar em salários-mínimos: (0) Menos de 1 salário-mínimo; (1) 1 a 3 salários-mínimos; (2) 4 a 6 salários-mínimos; (3) 7 a 11 salários-mínimos; (4) Mais de 11 salários-mínimos; (9) Não sabe	Rendafam
IV – IMUNIZAÇÃO	
16. Cartão de Vacina (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	Cartvacina
17. Vacinação para hepatite B (Para confirmar, pedir a carteira) (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	VacinaHB
18. Se sim, quantas doses? (Entrevistador, favor verificar a carteira) (1) 1 dose (2) 2 doses (3) 3 doses (8) Não se aplica	Vacdose
19. Doador (Lembrar idade mínima → 16 anos) (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Doador
20. Se sim, nº de doações por ano. (Homens podem doar até 4x/ano e Mulheres 3x/ano) (1) De 1 a 2 (2) De 3 a 4 (8) Não se aplica (9) Não sabe	Anodoador
21. Última aceita: ____/____/____ (8) Não se aplica (9) Não Sabe	Ultimaaceita
22. Transfusão de sangue: (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	Transfusangue
23. Se sim, data da última transfusão: ____/____/____ (8) Não se aplica (9) Não sabe	Datatransfusangue
V – DROGAS	
24. Alcool: (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Alcool
25. Tempo de consumo: (88) Não se aplica (99) Não sabe	Alcooltemp
26. Frequência de uso: (1) Diariamente (2) Semanalmente (3) Esporadicamente (8) Não se aplica (9) Não sabe	Alcoolfreq
27. Quantidade da Ingesta em GARRAFAS (600 ml ou 1000 ml) (8) Não se aplica (9) Não sabe	Alcoolquant
28. Tipo de bebida: (8) Não se aplica	Alcooltipo
29. Abstinência (em meses): (88) Não se aplica (99) Não sabe	Alcoolabst
30. Drogas Ilícitas: (a partir de 10 anos-perguntar se experimentou) (1) Usa (2) Já Usou (3) Nunca Usou (4) Não quer responder	Drogailic

(8) Não se aplica	
31. Via: (8) Não se aplica	Drogavia
32. Seringa Própria: (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Drogaseringaprop
33. Tipo de Droga: (8) Não se aplica (9) Não sabe	Drogatipo
34. Relação sexual estável: (1) 1 parceiro (2) mais de 1 parceiro (3) Não quer responder (8) Não se aplica	Sexestavel
35. Número de parceiros (mais de 3 parceiros em até 6 meses): (1) Sim (2) Não (3) Não quer responder (8) Não se aplica (9) Não sabe	Sexoparceinúmero
36. Uso do preservativo: (1) Sempre (2) às vezes (3) Nunca (4) Não quer responder (8) Não se aplica	Sexopreserv
37. Em caso positivo, usa preservativo para: (1) Proteção contra DSTs (2) Contraceptivo (3) Para proteção contra DSTs e contraceptivo (8) Não se aplica (9) Não sabe	Sexopreservpara
VI – PACIENTE SUBMETIDO A:	
38. ENDOSCOPIA: (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	Endoscopia
39. Se sim, quantas vezes? (88) Não se aplica (99) Não sabe	Endoscopiavezes
39. Local: (8) Não se aplica (9) Não sabe	Endoscopialocal
40. CIRURGIA: (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	Cirurgia
Se sim, qual? (8) Não se aplica (9) Não sabe	Cirurgiaqual
41. Há quanto tempo (anos)? (88) Não se aplica (99) Não sabe	Cirurgiatemp
42. TRATAMENTO ODONTOLÓGICO: (1) Extração (2) Extração + canal (3) Canal (4) Nunca fez (5) Outro: _____ (9) Não sabe	Tratodonto
43. Se fez, há quanto tempo(em anos)? (88) Não se aplica (99) Não sabe	Tratodontotemp
44. Foi com o odontólogo? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica (9) Não sabe	Odontologo
45. Se sim, quando realizou? (8888) Não se aplica (9999) Não sabe	Odontologoqnd
46. Local de realização: estabelecimento (8) Não se aplica (9) Não sabe	Odontologoloc
47. Foi com o protético? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica (9) Não sabe	Protetico
48. Se sim, quando realizou? (8888) Não se aplica (9999) Não sabe	Proteticoqnd

49. Local de realização: (8) Não se aplica (9) Não sabe	Proteticoloc
50. Possui Tatuagem? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Tatuagem
51. Se sim, quando fez? (8888) Não se aplica (9999) Não sabe	Tatuagemqnd
52. Se sim, Local de realização: (8) Não se aplica	Tatuagemloc
53. Possui Piercing? (2) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Piercing
54. Se sim, quando fez? (8888) Não se aplica (9999) Não sabe	Piercingqnd
55. Se sim, Local de realização: (8) Não se aplica	Piercingloc
56. Já fez acupuntura? (3) Sim (2) Não (9) Não sabe	Acup
57. Se sim, quando fez? (8) Não se aplica (9) Não sabe	Acupqnd
58. Se sim, Local de realização: (8) Não se aplica	Acuploc
59. Injeções com seringa de vidro e agulha de metal no passado (antes de 1993)? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica (9) Não sabe	Seringavidro
VII – PERFUROCORTANTES (Materiais usados)	
60. Alicates: (1) No salão (2) Salão compartilhado (3) Casa compartilhado (4) Salão Individual (5) Casa Individual (6) Outros Materiais (7) Não usa (8) Não se aplica	Alicate
61. Barbeadores: (1) No Salão (2) Casa compartilhada (3) Casa Individual (4) Não usa (8) Não se aplica	Barb
62. Navalha: (1) No Salão (2) Casa compartilhada (3) Casa Individual (4) Não usa (8) Não se aplica	Navalha
63. Pinça depilatória: (1) No Salão (2) Casa compartilhada (3) Casa Individual (4) Não usa (8) Não se aplica	Pinca
VIII – ANTECEDENTES PESSOAIS	
64. HIV (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	HIV
65. DSTs (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	DST
66. ICTERÍCIA (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	Icter
67. IRC (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	IRC

(qualquer tratamento renal)	
68. HEPATITE B (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	HpB
69. HEPATITE C (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	HpC
70. Outras patologias: _____	Outroantecp
IX – ANTECEDENTES FAMILIARES	
71. Contato com portador de Hepatites B – C? (1) Sim (2) Não (9) Não sabe	ContatoHpBC
72. Se sim, quem era o portador? (1) Pai (2) Filhos (3) Esposo (a)/ Companheiro (a) (4) Mãe (5) Irmãos (6) Não domiciliar (8) Não se aplica	PortHpBC
73. Se sim, o que o portador apresentou? (Se possível comprovar) (1) Icterícia (2) IRC – Diálise (3) Outros _____ (8) Não se aplica (9) Não sabe	Portaapresent Outroantfam
X – ADULTO/ADOLESCENTE (SE SEXO FEMININO)	
74. Gestante: (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica (9) Não sabe	Gest
75. Se sim, mês de gestação: (8) Não se aplica (9) Não sabe	Gestmes
76. Realiza pré-natal? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Prenatal
77. Nutriz? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica	Nutriz
78. GESTA: _____ PARA: _____ ABORTO: _____ (8) Não se aplica (9) Não sabe	Gesta Para Aborto
79. Quando ocorreu o último parto? (8) Não se aplica (9) Não sabe	Ultimopart
80. Onde aconteceu? (8) Não se aplica	Ondeparto
81. Tipo de Parto: (1) Vaginal (2) Cesárea (8) Não se aplica (9) Não sabe	Tipoparto

ANEXO I – Parecer Consubstanciado

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DIRETORIA ADJUNTA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL	Nº. do Parecer: 253/11 Registro do CEP: 140/11	
PROJETO DE PESQUISA	Nº do Protocolo: 003642/2011-20 Data de Entrada no CEP: 26/07/2011 Parecer: APROVADO	

I - Identificação:

Título do projeto: Prevalência de Hepatite B, C e D no município de Urbano Santo, Humberto de Campos e da Região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil		
Identificação do Pesquisador Responsável: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira		
Equipe Executiva: Lena Maria Barros Fonseca, João Renato Rebello Pinho, Antonio Augusto Moura da Silva, Max Diego Cruz Santos, Marilide Telles Sousa, Genildo Cardoso, Ilana Mirian Almeida Felipe, Michele Soares Gomes Gouvêa, Fernando Luís Bacelar de Carvalho Lobato, Leticia Alana Barros Souza, Adna Gesarone Carvalho Ferreira, Nilgicy Maria de Jesus Amorin, Valéria Christine Albuquerque de Sá Matos.		
Instituição onde será realizado: Municípios maranhenses de Urbano Santos, Humberto de Campos, Axixá, Morros e Icatú		
Área temática: III	Multicêntrico: Não	Data de recebimento: 19.08.11
Cooperação estrangeira		Data de devolução: 30.09.11

II - Objetivos:

- ✓ Conhecer a prevalência das hepatites virais B, C e D e caracterizar os genótipos e subgenótipos desses vírus no município de Urbano Santos, Axixá, Morros e Icatú – MA.
- ✓ Identificar os indivíduos com sorologia positiva para os marcadores HBsAg, anti-HBc e/ou anti-HBs e anti-HCV.
- ✓ Identificar os indivíduos que apresentam o marcador sorológico para a hepatite D (anti-HDV) entre os portadores do HBsAg.
- ✓ Caracterizar os genótipos e subtipos dos vírus da hepatite B, C e D encontrados, pela técnica de sequenciamento direto.
- ✓

III- Sumário do projeto:

Trata-se de um estudo de prevalência com base em uma população definida, para se determinar a frequência de marcadores sorológicos e definição de genótipos dos vírus da hepatite B, C e D. O estudo será realizado nos municípios maranhenses de Urbano Santos, Axixá, Morros e Icatú, no período de Janeiro de 2011 a dezembro de 2012. A população será composta por indivíduos que residem nos municípios de Urbano Santos, Axixá, Morros e Icatú com residência fixa há pelo menos seis meses e que consentirem por escrito sua participação, após esclarecimento dos objetivos e metodologia do estudo em foco. A amostra será composta por 4.000 pessoas com idade mínima de um ano. Para calcular a amostra foi adotada uma prevalência de 0,5% do HBsAg (considerando o resultado da prevalência do HBsAg, encontrada no inquérito nacional na região nordeste) com erro absoluto de 0,3%, nível de confiança de 95%, com uma amostra total de 3.856 a 4.000 indivíduos. A amostragem será feita por conglomerado em dois estágios: no primeiro serão sorteados os setores com probabilidade proporcional à população. No segundo serão sorteados os indivíduos. Os sujeitos serão submetidos à coleta de 10 ml de sangue periférico para realização dos seguintes marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBc (IgG) e anti-HBs, anti-HDV e anti-HCV que serão realizados no Laboratório Central do Estado do Maranhão (LACEN), através da técnica do ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando kits comerciais da DIASORIN. Serão também realizados os testes de biologia molecular no CEPEC (Com a orientação do Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical da Faculdade de Medicina da USP – LGHT-FM/USP).

ANEXO II – Coleta de dados na zona rural, municípios de Axixá e Morros - MA, 2012