

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

ALCIONE CAVALHEIRO FARO STIEF

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO VÍRUS
DA HEPATITE B EM POPULAÇÃO ENCARCERADA DE CAMPO GRANDE-MS**

**CAMPO GRANDE
2009**

ALCIONE CAVALHEIRO FARO STIEF

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO VÍRUS
DA HEPATITE B EM POPULAÇÃO ENCARCERADA DE CAMPO GRANDE-MS**

Dissertação apresentada como exigência parcial à obtenção do grau de mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro

**CAMPO GRANDE
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Coordenadoria de Biblioteca Central – UFMS, Campo Grande, MS, Brasil)

Stief, Alcione Cavalheiro Faro.

S855e Estudo soroepidemiológico e molecular da
infecção pelo vírus da hepatite B em população
encarcerada de Campo Grande, MS / Alcione Cavalheiro
Faro Stief. -- Campo Grande, MS, 2009.

104 f. 30 cm.

Orientadora: Prof^a D^{ra}. Ana Rita Coimbra Motta de Castro.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Mato Grosso do Sul. Faculdade de Medicina.

1. Hepatite B - Sorodiagnóstico. 2. Hepatite B -
Epidemiologia. 3. Encarcerados – Saúde e higiene –
Campo Grande (MS). Motta-Castro, Ana Rita Coimbra.
II. Título.

CDD
(22) 616.3623



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias



TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DA INFEÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NA POPULAÇÃO PRISIONAL DE CAMPO GRANDE-MS, apresentada à banca examinadora por ALCIONE CAVALHEIRO FARO STIEF, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:



Ana Rita Coimbra Motta de Castro – UFMS



Regina Maria Bringel Martins – UFG



Sonia Maria Fernandes – UFMS



Sonia Maria Oliveira de Andrade – UFMS

Campo Grande, 22 de junho de 2009.

Aos meus pais José Faro (*in memoriam*),
sempre presente em meu coração e,
Maria, mãe você é única em minha vida;
Aos meus filhos, Anderson, Guto e
Marcelo minha vida;
Aos netos Isadora, meu presente,
Marcelinha, é só alegria e Fernandinho, o
gurizinho da vovó;
Ao meu marido pelo incentivo, dedicação,
carinho e por estar sempre comigo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ana Rita, você é uma amiga especial... Uma jóia preciosa que jamais encontrarei em outro lugar... **“Você é a minha orientadora”**..... sempre pronta a prestar auxílio nos momentos mais difíceis de dúvidas e incertezas. Momentos estes que fizeram com que eu a tirasse, muitas vezes, do convívio com os seus.

Obrigada pela dedicação, compreensão, por todos os valiosos ensinamentos, por não medir esforços em transmitir seus conhecimentos e com suas colocações no momento certo.

Obrigada, pelo apoio, por ter acreditado e pela confiança.

Obrigada, pela alegria que sinto quando estou conversando com você.

Enfim...!

São tantos OBRIGADOS, que aqui não caberia quase nada.

Obrigada por você ser essa pessoa que você é!

E obrigada pela força que você me dá!!! Te adoro!

Um enorme OBRIGADA por tudo que você faz por mim!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar sempre comigo em todos os momentos de minha vida.

Aos meus irmãos **Oswaldo**, **Oduvaldo**, **José**, minhas cunhadas **Miriam**, **Neuza**, **Eliana** e sobrinhos que toleraram minha ausência nesse período.

Família é tudo....., e as culpadas da minha crescer são elas: **Hevellin** e **Talitinha**, as mais novas filhas que ganhei. Obrigada pelos netos e pela compreensão quanto ao afastamento e ausência em momentos especiais.

Aos professores doutores **Sonia Maria Fernandes**, **Anamaria M. M. Paniago**, por fazerem parte da banca avaliadora do exame de qualificação, contribuindo com sugestões valiosas e em especial a professora **Sonia Andrade**, que me agüentou infinitas vezes e a enorme paciência com minhas 'idas' e 'vindas' (revisões, dúvidas....) e que sempre me acolheu de braços abertos, pessoa esta por quem tenho o maior respeito e admiração.

A todo corpo docente do PPGDIP pelos ensinamentos recebidos e ao coordenador do programa Prof. Dr. **Rivaldo Venâncio da Cunha** pela sua sabedoria e pela determinação e perseverança para a implantação deste curso.

A Prof^a Dra. **Maria de Fátima Cepa Mattos** e Prof. **Flavio Dantas** pelo apoio e pela amizade.

Ao Chefinho Prof. Dr. **Adriano** que me deu condições relacionadas com o tempo de dedicação e infraestrutura necessária para a realização deste trabalho.

Galega (Rita), não tenho nada que possa recompensar ter uma amizade assim... sempre colaborando e participando deste trabalho. Apenas digo obrigada...

Aos colegas de trabalho **Gilson**, **Edy**, **Liliane**, **Regininha**, **Lúcia** e **Débora** pela prestimosa e indispensável colaboração em muitos momentos ao longo desse período.

Roberto,... Ah!! Ganhei um filho..., chega sem avisar e ainda reclama... "num gosto de sopa"... , mas que menino inteligente, de grande capacidade e sabedoria e, com ele ouvi, fui ouvida, aprendi e também rimos muito juntamente com a ciumenta **Cássia**..."vocês nem me enxergam"....nós te adoramos.

Claricinha mais que uma colega de mestrado ganhei uma verdadeira amiga, que em momentos de desespero corria até minha casa para me ajudar e me consolar com palavras de incentivo, muito amor e tranquilidade.

Como em todo curso, o nosso não poderia fugir a regra não é **Roberta Francisco**? Bebê a bordo,... amizade fortalecida neste período... obrigada pelas dicas e sugestões fornecidas no decorrer do presente trabalho. **Glaúcia** parabéns pela conquista.

Aos alunos de iniciação científica **Gininha, Paula Guerra, Rodrigo, Grazi, Claudia e Fernanda (chaveirinho)**, pela contribuição, participação e pela dedicação durante a realização deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos ao pessoal do Laboratório de Virologia do IPTSP, Prof^a Dr^a. **Regina M. B. Martins**, Prof^a Dr^a. **Sheila A. Teles**, Prof^a Dr^a. **Megmar A. Carneiro**, Prof^a Dr^a. **Márcia de Matos, Nádia R. Reis, Ágabo e Laíza**, que me receberam com carinho para a realização dos testes de Biologia Molecular.

A todos os colegas de mestrado pela convivência alegre e enriquecedora, **Angelita** (sempre solidária), **Cacilda** (tudo de bom), **Camila** (1^a apresentação), **Delso e Roberta** (acorda!!!), **Thiago e Elisangela** (só alegria), **Eveny** (serenidade), **Iris** (equilíbrio), **Janaina** (Festa 1000), **Marly** (superação), **Sérgio** (...vai uma picanha??), que de alguma forma contribuíram com palavras de incentivo e gestos de carinho. E a elite do doutorado, **Mauricio, Cassia, Julinha, Manoel e Sandrinha**, pela convivência prazerosa e, espero que a vida nos leve sempre, por caminhos em que possamos compartilhar amizade, companheirismo, idealismo...! Porque sem isso não se vive e não se é ninguém.

Aos **detentos**, que participaram voluntariamente, motivo deste trabalho.

RESUMO

A infecção causada pelo vírus da hepatite B (HBV) constitui grave problema de saúde pública mundial. A população encarcerada apresenta elevado risco para aquisição da infecção causada pelo HBV devido a presença de fatores de risco relacionados às condições de encarceramento. O presente estudo teve como objetivo investigar o perfil soropidemiológico e molecular da infecção pelo HBV em população encarcerada de Campo Grande, MS. As 409 amostras, provenientes das populações encarceradas do Instituto Penal de Campo Grande (IPCG), Presídio de Segurança Máxima e Presídio Feminino Irmã Irma Zorzi, foram triadas para detecção dos marcadores HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total por ensaio imunoenzimático (ELISA). O HBV DNA foi detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) nas amostras HBsAg e anti-HBc reagentes e genotipadas pela análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP). As amostras que foram reagentes ao HBsAg foram submetidas para detecção de HBeAg, anti-HBe e anti-HBc IgM. Do total de 409 encarcerados investigados, com idade variando de 18 a 70 anos (média de 26 anos e desvio padrão de $\pm 1,27$), 40,6% (166/409) eram do sexo masculino e 59,4% pertenciam ao sexo feminino. Houve predomínio de indivíduos sem parceiro fixo (57,4%), natural de Mato Grosso do Sul (62,4%) e baixa escolaridade (72,1%). A prevalência global para infecção pelo HBV foi de 17,8% (IC 95%: 14,1–26,6), sendo de 0,5% (2/409) para o HBsAg. A positividade para o anti-HBc total associado ao anti-HBs foi encontrada em 13,7% (56/409) e a presença do anti-HBc isolado foi encontrada em 3,6% (15/409) dos indivíduos. Em 24% (98/409) dos indivíduos, verificou-se positividade isolada ao marcador anti-HBs, sugerindo imunidade vacinal ao HBV. O HBV DNA foi detectado em 100% (2/2) das amostras HBsAg reagentes e foram identificados, por RFLP, como pertencentes ao genótipo A e D. A análise multivariada dos fatores de risco revelou associação significativa entre a infecção causada pelo HBV e o sexo masculino, aumento da idade, baixo nível de escolaridade e atividade sexual com parceiro do mesmo sexo. Estes dados epidemiológicos indicam importante índice da infecção pelo HBV nesta população específica e indica que medidas preventivas como, ações de educação em saúde e de vacinação contra hepatite B, são necessárias para o controle e prevenção desta infecção em população encarcerada.

Palavras-chave: Hepatite B, encarcerados, prevalência, fatores de risco.

ABSTRACT

Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated risk factors among prison inmates in Mato Grosso do Sul, Brazil

Inmates are at high risk for infection with hepatitis B virus (HBV) because of the risk behavior related to confinement conditions. The objective of this study was to estimate the prevalence of HBV serological markers and risk factors for this infection in male and female inmates of the Instituto Penal de Campo Grande (IPCG), Presídio de Segurança Máxima and Presídio Feminino Irmã Irma Zorzi, in Campo Grande, MS, Brazil, from November 2006 to October 2007. Data on socio-demographic characteristics, risk factors and HBV vaccination were obtained by means of a standardized questionnaire. Blood samples were collected from all participants and serological markers for HBV were determined by enzyme linked immunosorbent assay. HBsAg positive sera were submitted to HBV DNA detection by Polymerase Chain Reaction (PCR) and positive samples were genotyped by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). The studied population comprised 409 individuals with ages ranging from 18 to 70 years (average 26; standard deviation \pm 1.27). One hundred sixty six (40.6%) were males and 243 (59.4%) were females. The participants were mostly from Mato Grosso do Sul (62.4%), low education (72.1%) and 44.5% have low income. The overall prevalence of HBV infection was 17.8% (IC 95%: 14.1 – 26.6). The HBsAg carrier rate was 0.5%; sixty-six individuals (13.7%) had been infected and developed natural immunity, and fifteen (3.6%) were positive for anti-HBc only. Multivariate analysis of risk factors showed that increasing age, illiteracy and homosexual behavior are significantly associated with HBV markers. HBV DNA was detected in two samples in which genotypes A and D were found. These findings confirm that inmates are at high risk for hepatitis B infection and indicate that prevention measures, such as additional health education and HBV vaccination programs, are needed to control HBV infection among inmates.

Keywords: Hepatitis B, inmates, prevalence, risk factors.

LISTA DE TABELA

Tabela 1	Características sócio-demográficas em encarcerados estudados de Campo Grande – MS (n=409).....	57
Tabela 2	Prevalência dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B em população encarcerada de Campo Grande – MS (n=409).....	58
Tabela 3	Análise univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B, em população encarcerada, em Campo Grande-MS (n=409).....	60
Tabela 4	Análise multivariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B, em população encarcerada, em Campo Grande-MS.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura geral do vírus da Hepatite B.....	16
Figura 2	Partículas esféricas e filamentosas que o vírus possui presente no soro de um indivíduo infectado.....	17
Figura 3	Representação esquemática do genoma do vírus mostrando a região de transcrição.....	18
Figura 4	Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV.....	21
Figura 5	Representação esquemática do determinante “a” e subdeterminantes “d” ou “y” e “w” ou “r”, com os subtipos sorológicos do HBV.....	22
Figura 6	Árvore filogenética do HBV.....	23
Figura 7	Distribuição dos genótipos circulantes nas cinco regiões brasileiras.....	25
Figura 8	Fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite B 1990-2000(EUA).....	28
Figura 9	Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV na hepatite aguda.....	34
Figura 10	Perfil sorológico do HBV na hepatite aguda.....	34
Figura 11	Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV na hepatite crônica.....	35
Figura 12	Perfil sorológico do HBV na hepatite crônica.....	35
Figura 13	Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV.....	36
Figura 14	Distribuição geográfica da infecção pelo HBV.....	37
Figura 15	Incidência de hepatites B em Mato Grosso do Sul, período de 2000 a 2008.....	38
Figura 16	Estudos da prevalência da infecção pelo HBV realizados em Mato Grosso do Sul.....	39
Figura 17	Estudos da prevalência da infecção pelo HBV realizados em população prisional no Brasil e no mundo.....	41
Figura 18	Instituto Penal de Campo Grande.....	45
Figura 19	Instituto Penal de Segurança Máxima.....	45
Figura 20	Presídio Feminino Irmã Irma Zorzi.....	46
Figura 21	Seqüência dos <i>primers</i> utilizados na PCR-1 e PCR-2.....	54
Figura 22	Prevalência (%) do anti-HBc de acordo com a faixa etária da população encarcerada estudada.....	59
Figura 23	Características sorológicas e moleculares dos pacientes HBsAg.....	63

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Breve histórico	15
2.2 O vírus da hepatite B	16
<u>2.2.1 Classificação e estrutura do vírus da hepatite B</u>	16
<u>2.2.2 O genoma do HBV</u>	17
2.2.2.1 Fase de leitura aberta pré S/S.....	18
2.2.2.2 Fase de leitura aberta pré <i>Core/Core</i>	19
2.2.2.3 Fase de leitura aberta P	19
2.2.2.4 Fase de leitura aberta X	20
<u>2.2.3 Replicação do HBV</u>	20
<u>2.2.4 Subtipos e genótipos do vírus da hepatite B</u>	22
2.2.4.1 Subtipos	22
2.2.4.2 Genótipos	23
2.2.4.3 Subgenótipos	25
<u>2.2.5 Mutações</u>	26
2.3 Mecanismos de transmissão do HBV	27
2.4 Manifestações clínicas e tratamento	29
<u>2.4.1 Hepatite aguda</u>	30
<u>2.4.2 Hepatite crônica</u>	30
<u>2.4.3 Tratamento</u>	31
2.5 Prevenção e controle da infecção pelo vírus da hepatite B	32
2.6 Diagnóstico laboratorial da hepatite B	33
2.7 Epidemiologia da infecção pelo HBV	36
<u>2.7.1 Prevalência da infecção pelo HBV</u>	36
<u>2.7.2 População prisional</u>	39
2.7.2.1 Características da população prisional.....	39
2.7.2.2 Prevalência da infecção pelo HBV na população prisional.....	40
3.1 Objetivo geral	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 METODOLOGIA	44
4.1 Tipo de estudo	44
4.2 População de estudo	44
4.3 Dimensionamento da amostra mínima	46
4.4 Seleção da amostra	46
4.5 Procedimentos de coleta de dados	47
<u>4.5.1 Entrevista</u>	47
<u>4.5.2 Coleta de sangue</u>	48
4.6 Realização dos ensaios laboratoriais	48
<u>4.6.1 Testes sorológicos</u>	48
4.6.1.1 Detecção do HBsAg	48
4.6.1.2 Detecção do anti-HBc total.....	49
4.6.1.3 Detecção do anti-HBs.....	50
4.6.1.4 Detecção do anti-HBc IgM.....	50
4.6.1.5 Detecção do HBeAg e anti-HBe	51
<u>4.6.2 Detecção e genotipagem do HBV DNA</u>	52
4.6.2.1 Extração do HBV DNA	53
4.6.2.2 Amplificação do HBV DNA - reação em cadeia da polimerase (PCR)	53

4.6.2.3 Genotipagem por RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism- Análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos e restrição)	54
4.7 Processamento e análise dos dados.....	55
4.8 Entrega dos resultados e retorno para as instituições envolvidas	56
4.9 Considerações éticas	56
5 RESULTADOS.....	57
5.1 Características sócio-demográficas.....	57
5.2 Marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B.....	58
5.3 Fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite B	59
5.4 Características sorológicas e moleculares dos pacientes HBsAg	62
5.5 Prevalência da infecção oculta	63
6 DISCUSSÃO	64
7 CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
APÊNDICE B – Formulário para coleta de dados	92
ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal UNIDERP	96
ANEXO B – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS.....	98
ANEXO C – apoio financeiro – UNESCO E FUNDECT.....	100

1 INTRODUÇÃO

A hepatite B é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que, globalmente, mais de 2 bilhões de pessoas tenham sido infectadas pelo vírus da hepatite B (HBV) e que cerca de 360 milhões apresentam-se cronicamente infectados por esse agente, com possibilidade de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC) (DIENSTAG, 2008; HOOFNAGLE, 2006; SHARMA; SAINI; CHWLA, 2005; WRIGHT, 2006; WHO, 2009).

A infecção pelo vírus da hepatite B encontra-se distribuída universalmente, apresentando ampla variação de prevalência de acordo com a área geográfica e grupo populacional (MADDREY, 2000).

Estudos epidemiológicos têm identificado como fatores de risco associados à infecção pelo HBV, práticas sexuais com múltiplos parceiros (ALTER 2003; MADDREY, 2000), o uso de drogas injetáveis e não injetáveis (LEE, 1997), hemodiálise e transfusões sanguíneas (MAGGIORE; CATALANO, 1988; STROM, 1982; WARE et al., 1983), confinamento para deficientes mentais (VAN DITZHUIJSEN et al., 1988; LOHITA; LOHITA; CAIRES, 1986), encarceramento (KOPLAN; WALKER; BRYAN, 1978) e atividades profissionais relacionadas com sangue e hemoderivados (DIENSTAG; RYAN, 1982; SCHEUTZ et al., 1988).

A população prisional é considerada como tendo elevado risco para aquisição de infecções relacionadas às condições de encarceramento (DAY, 2004; HELLARD; AITKEN; HOCKING, 2007). Além disso, há outros fatores associados ao risco para transmissão do HBV que podem ser encontrados dentre os indivíduos encarcerados, incluindo marginalização social, baixo nível socioeconômico, uso endovenoso de drogas ilícitas, tatuagens com equipamentos não esterilizados, compartilhamento de objetos de uso pessoal, contatos homossexuais e relações sexuais desprotegidas.

Devido à elevada concentração da população carcerária nas unidades prisionais de Campo Grande e a escassez de estudos regionais, a presente pesquisa visou a determinação da prevalência dos marcadores sorológicos e moleculares da infecção pelo HBV, a investigação dos principais fatores associados ao risco para a aquisição dessa infecção, além da identificação dos principais genótipos circulantes do HBV nessa população, constituindo-se em subsídio para

elaboração de estratégias eficazes para o delineamento de ações diagnósticas, educativas e assistenciais para esse contingente populacional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A hepatite B é considerada uma das doenças infecciosas mais comuns em todo o mundo, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade decorrentes da cronificação da infecção e suas complicações (CAMPOS; MBAYE; LEONE Y PINEIRO, 2005; FATTOVICH, 2003; PAWLOTSKY, 2002).

2.1 Breve histórico

Embora existam relatos da ocorrência de hepatite como icterícia epidêmica antes da Era Cristã, somente no final do século XIX evidenciou-se a associação dessa icterícia a um agente de transmissão parenteral. Esse primeiro relato de surto de icterícia foi observado em 191 trabalhadores de um estaleiro naval, após a administração de uma vacina preparada com linfa humana contra varíola, sendo esse o primeiro relato de epidemia por hepatite B (BEESON 1943; SCHIMD, 2001).

Mais tarde, surtos semelhantes foram relatados após a utilização, em 1909, de agulhas e seringas não esterilizadas e reutilizadas para administração de medicamentos e vacinas (BIGGER, 1943). Na década de 40, soldados americanos vacinados contra febre amarela apresentaram icterícia, ficando evidente a hipótese de transmissão parenteral (KRUGMAN, 1989).

Em 1965, Baruch Blumberg, então trabalhador no *National Institutes of Health* (NIH), e seus colaboradores descreveram a formação de uma linha de precipitação em provas de imunodifusão quando o soro de um aborígine australiano reagiu com o soro de um hemofílico politransfundido. Essa observação resultou na descoberta do antígeno Austrália (Au), que mais tarde veio a ser conhecido como sendo a proteína de superfície do vírus da hepatite B, ou HBsAg (BLUMBERG et al., 1967; BLUMBERG, 1977; PRINCE, 1968).

Em 1970, pesquisadores australianos, identificaram pela primeira vez a partícula viral completa pela microscopia eletrônica, denominada então, partícula de Dane (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970).

2.2 O vírus da hepatite B

2.2.1 Classificação e estrutura do vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B pertence a um grupo de vírus DNA hepatotrópicos (tropismo por células hepáticas), classificado na família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus*, que engloba os vírus que infectam mamíferos e replicam-se nos hepatócitos por transcrição reversa, a partir de um RNA pré-genômico (LEE, 1997; SEEGER; MASON, 2000; WEI et al.,1998).

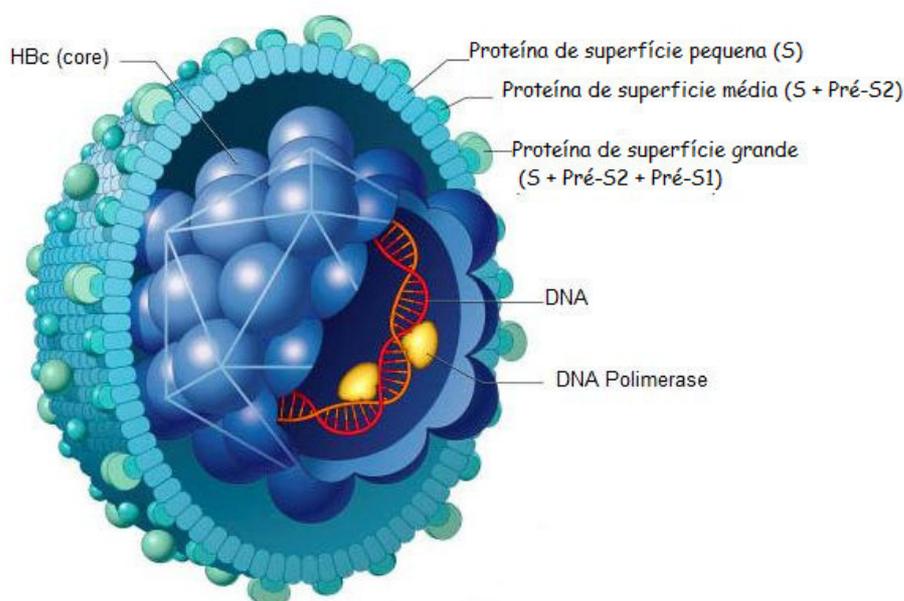


Figura 1 - Estrutura geral do vírus da hepatite B

Fonte: adaptado de Perkins (2002).

A partícula viral completa, ou partícula de Dane (Figura 1), é esférica, com diâmetro de 42 nm, e possui uma estrutura complexa. É formada pelo genoma viral, por um envelope externo lipoprotéico, que constitui o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), e por um nucleocapsídeo formado pelas proteínas do “core” (antígeno intracelular HBc) (LEE, 1997; TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985).

Uma característica do HBV, que ocorre durante a infecção, é o aumento na produção de partículas subvirais pequenas nas formas esféricas, filamentosas ou tubulares, com diâmetro de 22 nm (Figura 2), encontradas no soro de indivíduos infectados, e são constituídas apenas por antígenos de superfície (HBsAg). Essas

partículas incompletas que são desprovidas de nucleocapsídeo e de genoma viral não são infecciosas, porém são imunogênicas (KANE, 1995; KHOURI; SANTOS, 2004; LÜSEBRINK; SCHILDGEN; SCHILDGEN, 2009).

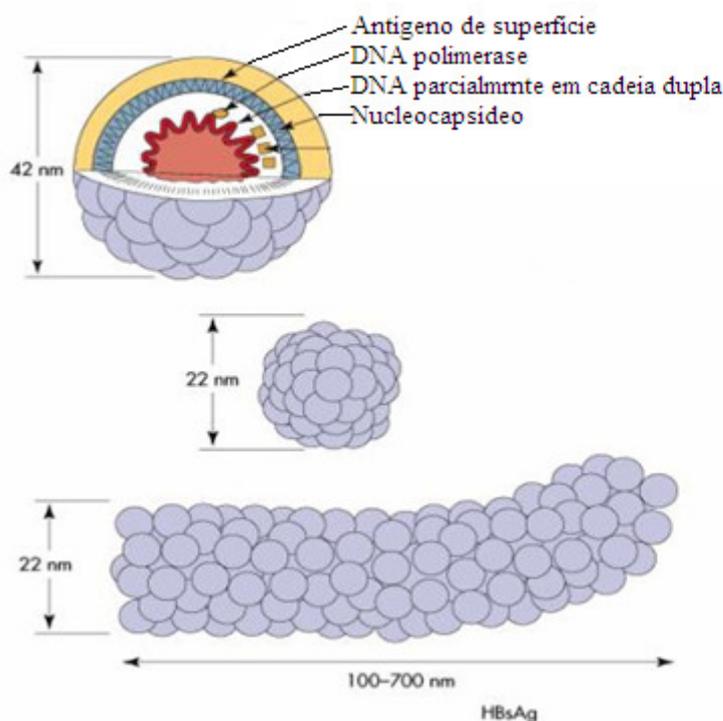


Figura 2 – Partículas esféricas e filamentosas presente no soro de um indivíduo infectado

Fonte: Murray et al. (2005).

2.2.2 O genoma do HBV

O HBV apresenta um genoma compacto (Figura 3), constituído de DNA circular, organizado em fita parcialmente dupla com cerca de 3.200 pares de base (pb), sendo considerado um dos menores genomas dentre os vírus que infectam humanos (BECK; NASSAL, 2007; GANEM; SCHNEIDER, 2001; KAO; CHEN, 2002; SEEGER; MASON, 2000). A fita maior, de polaridade negativa ou L (-), está ligada covalentemente em sua extremidade 5' à proteína terminal. A fita menor, de polaridade positiva ou L (+), é incompleta e possui tamanho variado, que pode ser de 50 a 100% do tamanho da fita L (-) (GANEM; SCHNEIDER, 2001; SEEGER; MASON, 2000). A fita externa L (-) possui quatro seqüências abertas de leitura (ORF - *Open reading frames*), designadas como préS/S, gene do envelope viral que codifica as proteínas do HBsAg, pré *core/core*, gene do *core* que sintetiza as

proteínas do HBcAg e HBeAg; X, responsável pela síntese de proteína regulatória (HBxAg) e P, gene da polimerase viral, que se sobrepõem as demais regiões e codifica proteínas estruturais e não estruturais do vírus (BECK; NASSAL, 2007; GANEM; PRINCE, 2004; LEE, 1997; HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA 2006; SEEGER; MASON, 2000).

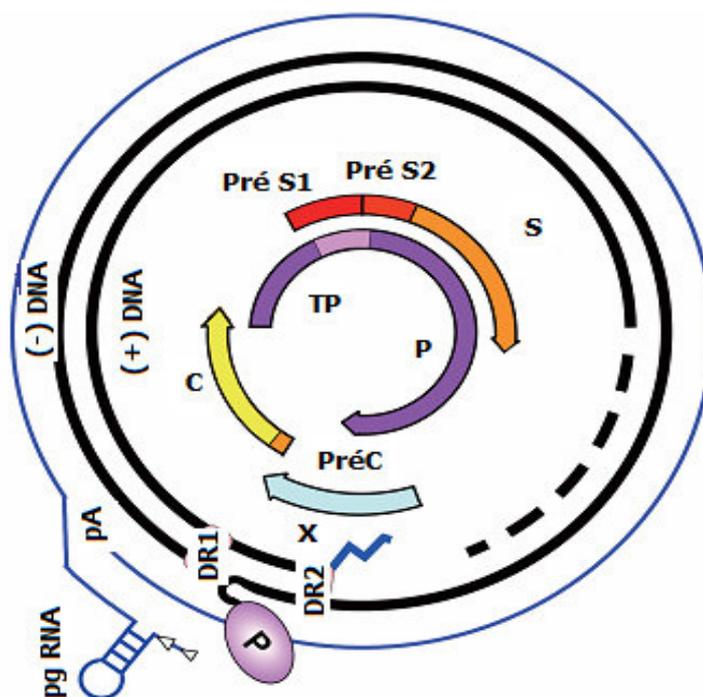


Figura 3 – Representação esquemática do genoma do vírus mostrando a região de transcrição

Fonte: Beck e Nassal (2007).

2.2.2.1 Fase de leitura aberta pré S/S

A cadeia de leitura pré S/S, com três códons de iniciação, compreende as regiões pré-S1, pré-S2 e S, que codificam as proteínas do envelope viral ou HBsAg L (*Large*), M (*Middle*) e S (*Small*) (GANEM; PRINCE, 2004; HEERMANN et al., 1984). A proteína L, codificada pelas seqüências pré-S1, pré-S2 e S, composta por 368 aminoácidos, parece estar envolvida no reconhecimento do vírus da hepatite B pelos receptores dos hepatócitos e, ainda, apresenta importante papel na montagem e liberação do vírion da célula hospedeira (GOMES, 2007; GANEM; PRINCE, 2004). A proteína M, codificada pela seqüência pré-S2 e S, é composta por 281 aminoácidos, cuja função ainda não bem elucidada, mas acredita-se estar relacionada com a adsorção e penetração do vírus no hepatócito (BARRERA et al.,

2005; GOMES, 2007; GANEM; PRINCE, 2004). Já a proteína *small* ou S (24 kDa), codificada pela seqüência S, é a proteína mais abundante. As proteínas pré-S e S são capazes de induzir a resposta protetora independente do subtipo do HBV (GOMES, 2007; GANEM; PRINCE, 2004; HOLLINGER, 2007).

2.2.2.2 Fase de leitura aberta pré *Core/Core*

A região pré-*core/core* possui dois códons de iniciação que permitem sintetizar duas proteínas, a proteína do antígeno “e” (HBeAg) e a proteína do *core* (HBcAg). O HBcAg, codificado a partir do códon de iniciação da região *core*, está presente no tecido hepático, não sendo detectado no soro de pacientes infectados pelo HBV. É responsável pela formação do nucleocapsídeo, sendo importante na etapa do empacotamento viral e, além disso, é capaz de induzir a produção de anticorpos independentemente das células T (GANEM; PRINCE, 2004; GERLICH; GLEBE; SCHUTTLER, 2007; SEEGER; MASON, 2000).

A tradução a partir de um códon de iniciação localizado na região pré-*core* dá origem a um produto que é translocado para o retículo endoplasmático, onde é clivado, resultando na formação de uma proteína solúvel denominada HBeAg. Sua presença na circulação sanguínea serve como marcador de replicação viral ativa e infecciosidade, podendo ser encontrado durante a infecção aguda ou nos portadores crônicos (GOMES, 2007; SEEGER; MASON, 2000). Sua expressão durante a infecção perinatal induz tolerância imunológica ocasionando infecção crônica em recém-nascidos de mães portadoras do HBV (HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA 2006; TONG et al., 2005).

2.2.2.3 Fase de leitura aberta P

A região P, ou polimerase, é a região mais extensa do genoma do HBV, sobrepondo-se a todas as outras e codificam enzimas com atividades de DNA polimerase, transcriptase reversa e ribonuclease (RNase H). A polimerase viral possui quatro regiões: domínio amino-terminal (essencial para o início da síntese da fita de DNA de polaridade negativa); região “espaçadora”; domínio de transcriptase reversa e o domínio carboxi-terminal que exibe atividade de RNase H (GOMES, 2007; SEEGER; MASON, 2000).

2.2.2.4 Fase de leitura aberta X

A região X, menor região genômica do HBV, é responsável pela síntese da proteína X (HBxAg), com 154 aminoácidos, detectada somente em hepatócitos infectados. A função exata dessa proteína na infecção pelo HBV ainda não foi completamente definida. Porém, sabe-se que o HBxAg estimula a replicação e a expressão de genes virais, o que pode ser importante para o estabelecimento e manutenção do estado de portador crônico. Acredita-se ainda, que esta proteína seja capaz de interferir na atividade da proteína celular p53, que tem a função supressora de tumor e ativadora de apoptose celular. Esta proteína pode estar associada ao processo de hepatocarcinogênese e cirrose hepática, principalmente em pacientes com infecção crônica pelo HBV (ARBUTHNOT; KEW, 2001; MICHELSSEN; FRANQUE; Van DONGEN, 2005; SEEGER; MASON, 2000).

2.2.3 Replicação do HBV

Os aspectos fundamentais do ciclo de replicação do HBV estão representados na Figura 4. Os hepatócitos são considerados os sítios primários da replicação viral. Embora não se tenha informações detalhadas sobre os mecanismos de adsorção e penetração do HBV, muitos estudos sugerem que a proteína L seja o principal sítio de ligação do vírus a um complexo de moléculas receptoras presentes em células hepáticas. Anticorpos contra epítopos codificados pela região pré-S1 bloqueiam a adsorção de partículas do HBV a frações de membrana plasmática de hepatócitos humanos (GANEM; PRINCE, 2004; NEURATH et al., 1986; PONTISSO et al., 1989).

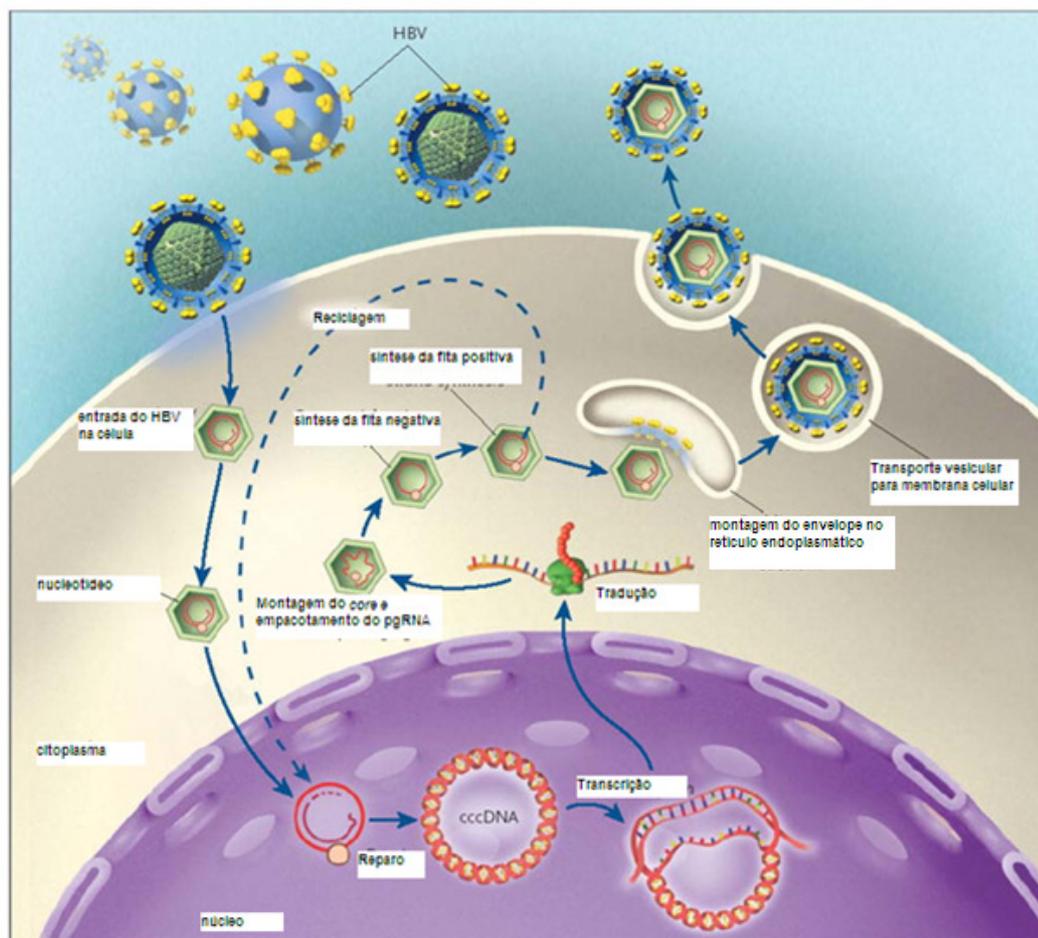


Figura 4 - Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV
 Fonte: adaptado de Ganem e Prince (2004).

Após a entrada no hepatócito, o vírus perde seu envelope e o *core* é transportado para dentro do núcleo, onde o genoma viral é liberado e convertido por ação da DNA polimerase viral em uma cadeia circular fechada de DNA de fita dupla com ligações covalentes (cccDNA – *covalently closed circular*). A RNA polimerase II do hepatócito atua sobre o cccDNA, que serve como molde para transcrição dos RNAs mensageiros funcionais genômicos e pré-genômicos. O RNA pré-genômico (pgRNA) é o molde para a síntese do DNA genômico, por meio de um complexo sistema de transcrição reversa. Logo após, as moléculas de RNA viral são transportadas para o citoplasma e traduzidas em proteínas do *core*, polimerase e X. A seguir o RNA pré-genômico é encapsidado dentro das partículas do *core* (HBcAg) juntamente com a polimerase viral (BECK; NASSAL, 2007; GANEM; PRINCE, 2004). No interior do nucleocapsídeo, ocorre a transcrição reversa do RNA pré-genômico em DNA de polaridade negativa e, posteriormente, forma-se a fita de polaridade positiva, a qual não atinge completamente a extensão da fita negativa. Após a

síntese das duas fitas de DNA, o nucleocapsídeo é envolvido pelas proteínas do envelope lipoprotéico no retículo endoplasmático ou no complexo de Golgi, liberando a partícula viral completa (*virion*) da célula hepática. Algumas moléculas de DNA retornam ao núcleo, onde são convertidas em cccDNA, possibilitando a permanência intranuclear do vírus (BECK; NASSAL, 2007; GANEM; PRINCE, 2004; SEEGER; MASON, 2000).

2.2.4 Subtipos e genótipos do vírus da hepatite B

2.2.4.1 Subtipos

No início da década de 70 foram identificados as variações antigênicas do antígeno de superfície do HBV, definidas por determinantes antigênicos mutuamente exclusivos *d* e *y*. Em 1972, Bancroft, Mundon e Russel, descreveram, ainda, dois determinantes adicionais e também mutuamente exclusivos, *w* e *r*, que juntamente com os determinantes *d* e *y* compartilham um determinante de grupo comum, denominado “a”, que é um epítipo grupo-específico, presente em todas partículas (LE BOUVIER, 1971; LE BOUVIER, 1972).

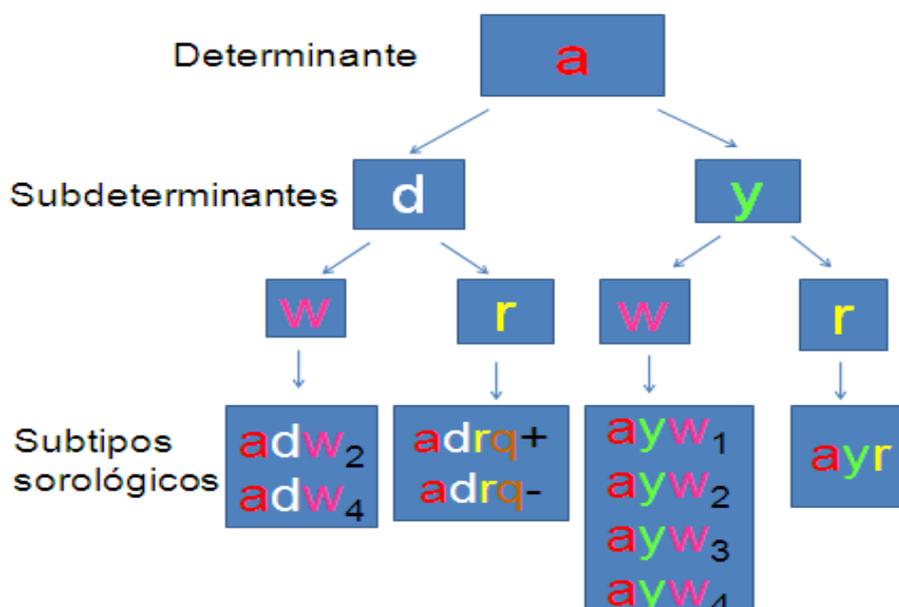


Figura 5 – Representação esquemática do determinante “a” e subdeterminantes “d” ou “y” e “w” ou “r”, com os subtipos sorológicos do HBV

A seguir, em 1983, o vírus da hepatite B foi classificado em nove subtipos ou sorotipos: *ayw*₁, *ayw*₂, *ayw*₃, *ayw*₄, *adw*₂, *adw*₄, *ayr*, *adrq*⁺ e *adrq*⁻, de acordo com os determinantes e subdeterminantes antigênicos do HBsAg, conforme esquematizado na Figura 5 (COUROUCÉ-PAUTY; LEMAIRE; ROUX, 1978, COUROUCÉ-PAUTY; PLANÇON; SOULIER, 1983; MAGNIUS; NORDER, 1995; HOLLINGER; LIANG, 2001).

Entretanto, nos últimos anos, a subtipagem tem sido substituída pela genotipagem, sendo esta utilizada para inúmeros estudos epidemiológicos.

2.2.4.2 Genótipos

Com o desenvolvimento e a implantação de técnicas de biologia molecular foi possível a classificação do HBV em subgrupos genéticos. A comparação de seqüências genômicas completas de amostras do HBV permitiu a identificação de oito grupos genômicos, classificados pelas letras do alfabeto de A-H (Figura 6). Um grau de divergência interna maior ou igual a 8% na seqüência completa do genoma ou maior que 4% na seqüência do gene S é utilizado para a definição dos genótipos do HBV (ARAUZ-RUIZ et al., 2002; KRAMVIS; KEW; FRANÇOIS, 2005; NAUMANN et al., 1993; NORDER et al., 1992; OKAMOTO et al., 1988; STUYVER et al., 2000).

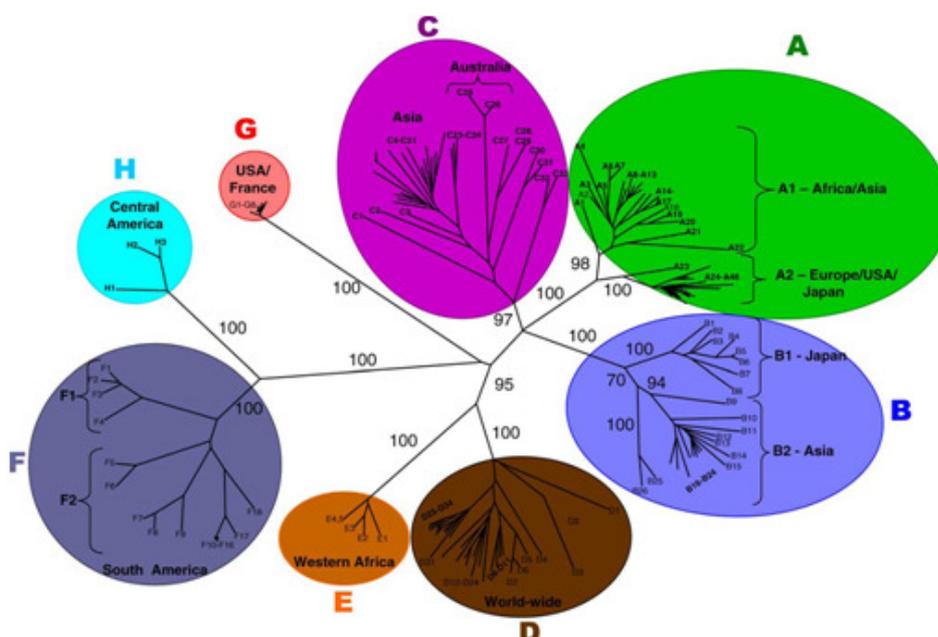


Figura 6 - Árvore filogenética do HBV
Fonte: adaptado de Kramvis, Kew e François (2005)

A circulação dos genótipos é de distribuição mundial, conforme Figura 6, e esses não estão uniformemente distribuídos, refletindo, desta forma, os padrões de migração de uma região (CAMPOS; MBAYE; LEONE Y PINEIRO, 2005; HOU et al., 2005; KRAMVIS; KEW; FRANÇOIS, 2005; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2008; SCHAEFER, 2007).

O genótipo A é o mais disperso no mundo, sendo encontrado na África subsahariana, Europa, Américas e Oceania. Os genótipos B e C são mais comuns no leste da Ásia, mas são também encontrados em outras regiões do mundo para onde houve importante imigração a partir do leste asiático. O genótipo D encontra-se disseminado em diferentes regiões mundiais, sendo predominante na região do Mediterrâneo e na Índia, mas também encontrado nas Américas, para onde houve grande imigração a partir dessas regiões. Os genótipos A e D co-existem em muitas áreas como no oeste da Europa, Américas, Índia e partes da África (HANNOUN et al., 2005; KIDD-LJUNGGREN; MIYAKAWA; KIDD, 2002). O genótipo E é praticamente exclusivo do oeste da África. O genótipo F, o mais divergente entre os genótipos do HBV, é encontrado exclusivamente em populações de alguns países das Américas do Sul e Central, e sua origem está ligada à população aborígine do Novo Mundo. O genótipo G foi encontrado em populações da França, Reino Unido, Itália, México, Estados Unidos e Alemanha. O genótipo H foi encontrado inicialmente nos países das Américas Central e do Sul (ARAUZ-RUIZ et al., 2002; CAMPOS; MBAYE; LEONE Y PINEIRO, 2005; DEVESA et al., 2004; HOLLINGER, 2007; NORDER et al., 1992; OKAMOTO et al., 1988; PARANÁ; ALMEIDA, 2005; STUYVER et al., 2000; WEBER, 2005).

No Brasil, estudos demonstraram a presença dos genótipos A, B, C, D, F e G com o predomínio dos genótipos A, D e F (Figura 7), sendo o genótipo A, subgenótipo A1, o mais prevalente em nossa população (ARAUJO et al., 2004; BOTTECCHIA et al., 2008; CLEMENTE et al., 2009; DE CASTRO et al., 2000; MELLO et al., 2007; MOTTA-CASTRO et al., 2005; MORAES; GOMES; NIEL, 1996; TELES et al., 1999; TELES et al., 2002; SITINIK et al., 2004).

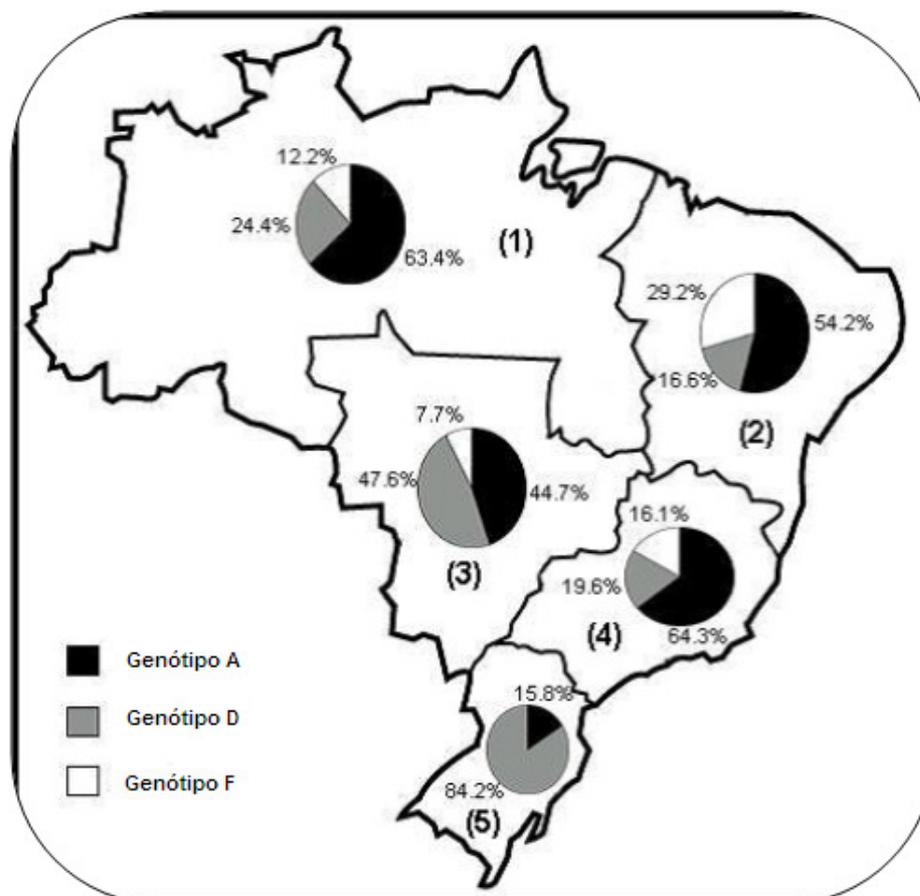


Figura 7 – Distribuição dos genótipos circulantes nas cinco regiões brasileiras
 Fonte: Adaptado de Mello et al. (2007)

2.2.4.3 Subgenótipos

Alguns genótipos foram classificados em subgenótipos, de acordo com a divergência nucleotídica de 4 a 8% dentro de um mesmo grupamento genotípico. O genótipo A (3.221nt) apresenta os subgenótipos A1, A2 e A3, dependendo da origem da amostra. Os isolados classificados como subgenótipos A1 (A' ou Aa) são oriundos da África e Ásia, enquanto os subgenótipos A2 (A-A' ou Ae) são de origem europeia e podem ser encontrados nos países da Europa e Estados Unidos. O subgenótipo A3 é proveniente de Camarões (BOWYER et al., 1997; KRAMVIS; KEW; FRANÇOIS, 2005; KURBANOV et al., 2005; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2008; STUYVER et al., 2000; SUGAUCHI et al., 2004). Os genótipos B e C apresentam cada um deles, cinco subgenótipos: B1 ao B5 e C1 ao C5, respectivamente (HUY et al., 2004; NORDER et al., 2004; SAKAMOTO et al., 2006). Lusida et al. (2008), em seus estudos, identificaram o subgenótipo C6 e D6 em amostras de doadores de sangue provenientes de Pádua, Indonésia.

O genótipo D apresenta cinco subtipos, classificados de D1 a D5 (BANERJEE et al., 2006; DE MADDALENA et al., 2007; NORDER et al., 2004). Para o genótipo F, foram propostos quatro subgenótipos: F1 (*cluster I*), F2 (*clusters II e IV*), F3 e F4 (HUY et al., 2006; KATO et al., 2005; NORDER et al., 2004).

2.2.5 Mutações

As mutações na seqüência de nucleotídeos do HBV têm conseqüências importantes. Considerando a evolução natural, na infecção crônica, a taxa de mutação do HBV foi estimada entre 1,4 e $3,2 \times 10^5$ substituições/nucleotídeo/sítio/ano. Essa taxa de mutação é mais alta do que as encontradas em outros vírus de DNA, sendo mais próxima da taxa de certos vírus de RNA. A taxa de mutação é influenciada principalmente pela fase clínica da doença, como a imunotolerância, imunoeliminação, imunossupressão e/ou transplante e pelo tratamento (BAUMERT; THIMME; VON WEIZSÄCKER, 2007; LIM et al., 2006; WEBER, 2005)

A mutação mais freqüente no gene S é a substituição da glicina pela arginina no códon 145 (G145R), primeira mutação descrita de *escape* da vacina. Essa mutação pode se tornar estável com o decorrer do tempo, sendo capaz de replicar-se em altos títulos por muitos anos. Tal mutação, dentre outras no gene S (substituição de aspartato pela alanina no códon 144-sD144A), resulta em uma mudança de antigenicidade do HBsAg, diminuindo a afinidade desse antígeno com o anticorpo neutralizante anti-HBs induzidos pela vacina (CARMAN et al., 1990; GONÇALES; GONÇALES JR., 2006; HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006; LOCARNINI, 2004; WEBER, 2005).

Mutação no gene pré-*core/core* do genoma do HBV estão associadas à infecção crônica, e tem como conseqüência o bloqueio ou diminuição da expressão do HBeAg. A variante pré-*core* mais comumente observada em pacientes HBeAg negativos, que apresentam viremia persistente é a troca da guanina (G) por adenina (A) no nucleotídeo 1896, resultando em um códon de terminação (*stop-codon* prematuro) com conseqüente ausência da síntese do HBeAg. Essa mutação, apesar de estar associada ao aumento da gravidade da doença, é encontrada não só em doentes com hepatite fulminante ou doença hepática ativa, como também em portadores assintomáticos HBeAg negativos. Outra mutação comum é a substituição dupla que afeta o promotor basal do *core* (BCP) (A1762T e G1764A), levando a uma

queda na regulação da produção do HBeAg (BAUMERT; THIMME; VON WEIZSÄCKER, 2007; LOCARNINI, 2004; SUGIYAMA, 2007; WEBER, 2005; YOO et al., 2003).

Mutações no gene da polimerase viral estão relacionadas à resistência a anti-virais após tratamento prolongado com análogos de nucleosídeo (lamivudina e famcyclovir), que interrompem a síntese do DNA viral. Essas mutações estão relacionadas às alterações na região responsável pelo sítio catalítico da transcriptase reversa, em particular na seqüência YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato), e têm sido relacionadas com a perda da atividade inibitória da lamivudina (BARTHOLOMEUSZ; LOCARNINI, 2006; GONÇALES; GONÇALES JR., 2006).

Mutações no gene X têm sido associadas a alterações que envolvem os elementos regulatórios que controlam a replicação viral, como o promotor basal do *core* e *enhancer III*. Alguns mutantes apresentam deleções nas regiões X, regulando negativamente o promotor pré-*core*, impedindo, assim, a síntese de proteínas virais e pode estar associadas com hepatite B fulminante e ainda reduzir a síntese de proteínas virais e, conseqüentemente, impedir a detecção de antígenos pelos testes diagnósticos utilizados na rotina (FRANÇOIS et al., 2001; LOCARNINI, 2004).

2.3 Mecanismos de transmissão do HBV

O HBV está presente em níveis elevados no sangue, sendo também detectado em diferentes concentrações no sêmen, saliva, secreção vaginal, lágrima, leite materno, urina, bile e fluidos ascítico, pleural e cérebrospinal de indivíduos infectados (LEE, 1997; HOLLINGER, 1996). As formas de transmissão do HBV incluem a parenteral/percutânea, pela exposição da mucosa ao sangue ou a outros fluidos corpóreos, a sexual, horizontal ou intrafamiliar e a vertical ou perinatal, da mãe infectada para o filho durante a gravidez ou durante o parto (BACKMUND et al., 2006; HOLLINGER, 1996; HOU; LIU; GU, 2005; MADDREY, 2000; RIZZETO; CIANCIO, 2008). Como exemplo, a Figura 8 ilustra os principais fatores de risco associados às diferentes formas de transmissão do HBV nos EUA. A elevada estabilidade e virulência do HBV, combinada com a alta concentração no sangue de indivíduos infectados facilitam a sua transmissão por meio de contatos com fluidos corpóreos infectados (LAVANCHY, 2004; HUTSE et al., 2005; RIZZETO; CIANCIO,

2008; TENGAN; ARAUJO, 2006). Bond et al (1981) relatam que o HBV é estável em superfícies ambientais por mais de sete dias e que a inoculação indireta do HBV também pode ocorrer por de objetos inanimados.

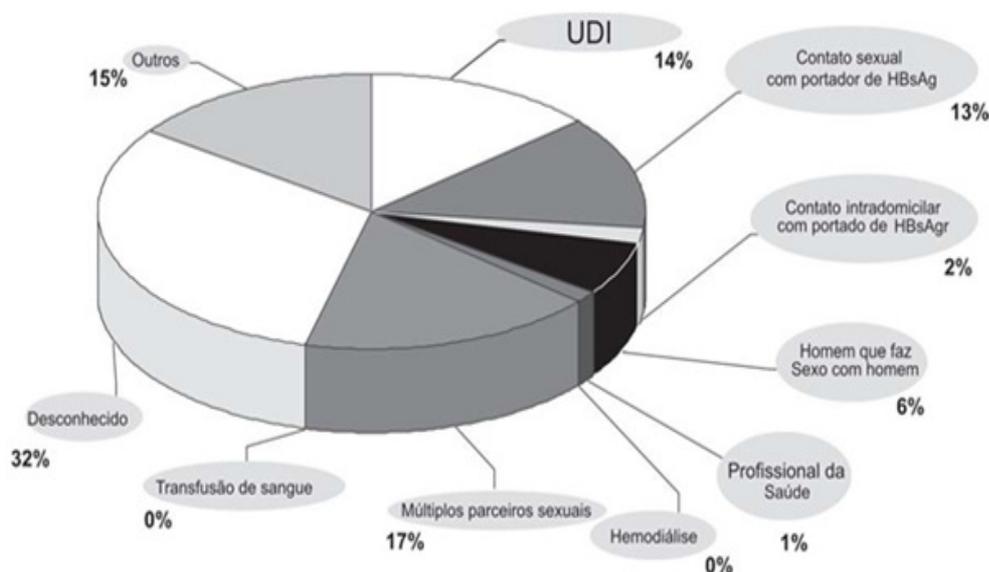


Figura 8 – Fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite B (EUA)
Fonte: Tengan e Araújo (2006).

A transmissão parenteral/percutânea é realizada pelo contato com sangue e/ou derivados sanguíneos contaminados. Indivíduos que necessitam de transfusão de sangue (politransfundidos e/ou em hemodiálise), profissionais de saúde usuários de acupuntura, *piercing*, tatuagens e usuários de droga injetáveis (que compartilham seringas e agulhas contaminadas) estão expostos à aquisição dessa infecção (ALTER, 2003; FERREIRA et al., 2006; SHAPATAVA et al., 2006).

A transmissão sexual da hepatite B (heterossexual ou homossexual) é uma importante via de disseminação do vírus. Pessoas com história de doenças sexualmente transmissíveis (DST), múltiplos parceiros sexuais e relações sexuais desprotegidas estão expostas ao risco de adquirir hepatite B (ALTER, 2003; MADDREY, 2000).

A disseminação pessoa-a-pessoa pode ocorrer em situações que implicam contato interpessoal não-sexual por longos períodos, como contatos domiciliares com uma pessoa cronicamente infectada. Os mecanismos exatos da transmissão são desconhecidos, contudo, parece envolver o compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, ou o contato interpessoal de pele e/ou mucosas não

intactas, ou com secreções que contenham sangue infectado. Em indivíduos que vivem em precárias condições de higiene e em ambientes confinados, a transmissão ocorre com maior frequência (MADDREY, 2000; SALKIC et al., 2009).

O risco da transmissão vertical do HBV é elevada em recém-nascidos de mulheres HBsAg+/HBeAg+, variando de 70% a 90% até os 6 meses da idade, aproximadamente 90% dessas crianças permanecem cronicamente infectadas. Já em mães HBeAg-negativas, o risco de transmissão vertical varia de 5% a 20%, com 40-70% de probabilidade desses recém-nascidos tornarem-se cronicamente infectados. A elevada taxa de cronicidade em neonatos e crianças menores de um ano ocorre devido a passagem transplacentária do HBeAg da mãe para o feto, induzindo nesse, a tolerância imunológica ao HBV (HOLLINGER, 1996; HOU; LIU; GU, 2005; LAI et al., 2003).

Padrões de transmissão da infecção pelo HBV são distintos nas diferentes regiões geográficas. Em países desenvolvidos, considerados áreas de baixa prevalência, como América do Norte e Europa, a transmissão do HBV ocorre por via parenteral e sexual. A infecção ocorre, principalmente, em indivíduos adultos e adolescentes que apresentam características comportamentais como o uso de drogas endovenosas e contato sexual, o que constitui os fatores de risco mais comuns para a infecção pelo HBV (KARIM; THEJPAL; COOVADIA, 1991). Nas regiões consideradas endêmicas como na Ásia (China), a transmissão do HBV faz-se, em princípio, por via vertical, ou seja, da mãe infectada para o filho, enquanto que na África a infecção ocorre, usualmente, na primeira infância pelo contato horizontal e intrafamiliar (FOCACCIA et al., 1998; MENENDEZ et al., 1999).

2.4 Manifestações clínicas e tratamento

A infecção pelo HBV pode levar a uma série de quadros clínicos, como infecção assintomática, doença hepática aguda ou crônica, podendo ainda evoluir para cirrose e/ou hepatocarcinoma (HCC). Cerca de 30% a 40% dos 360 milhões de indivíduos portadores crônicos do HBV evoluem para cirrose, sendo que de 1% a 5% desses desenvolvem o HCC. Cerca de 90% a 95% dos pacientes adultos infectados evoluem para a cura, e menos de 1% dos indivíduos desenvolvem hepatite fulminante. Dentre as crianças infectadas por meio da transmissão perinatal, mais de

90% se tornarão portadores crônicos (FATTOVICH, 2003; KAO; CHEN, 2002; LAI et al., 2003; LIU; KAO, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

2.4.1 Hepatite aguda

O período de incubação varia de 45 a 180 dias, dependendo de fatores como idade do paciente, modo de transmissão, porta de entrada e resposta imune do hospedeiro. Decorrido esse tempo, inicia-se a fase prodrômica (pré-ictérica), sendo caracterizada por sintomas similares aos da gripe, mal estar, náuseas, vômitos, febre, anorexia, dores abdominais, dentre outros. Essa fase caracteriza-se por altos níveis de HBV DNA e HBsAg no soro do indivíduo, seguido, pelo aparecimento do anti-HBc IgM e HBeAg (antígeno de replicação viral) (BEFELER; DI BISCEGLIE, 2000; FERREIRA, 2000; HOLLINGER, 1996).

A fase ictérica caracteriza-se por dedução dos níveis de carga viral, aumento das aminotransferases e a permanência de HBeAg no soro. Esse quadro ictérico costuma durar cerca de duas a quatro semanas, e pode ocorrer em 85% dos casos (CHANG, 2007; GONÇALES, 2007; ZUCKERMAN, 1965).

A fase de recuperação é marcada pelo desaparecimento da icterícia, eliminação do vírus e o aparecimento do anti-HBs. Entretanto alguns casos evoluem para infecção crônica e, aproximadamente, de 0,1% a 0,5% dos indivíduos desenvolvem hepatite fulminante (BEFELER; DI BISCEGLIE, 2000; FATTOVICH, 2003).

2.4.2 Hepatite crônica

O desenvolvimento da hepatite crônica depende de fatores como idade em que a infecção foi adquirida, a contínua replicação do vírus no hepatócito e a resposta imune à infecção. Quando essa infecção é adquirida no período neonatal, cerca de 90% dos indivíduos evoluem para a cronicidade; entretanto, na idade adulta esse índice cai para 5 a 10%. Pacientes com infecção crônica apresentam a persistência do marcador HBsAg por mais de seis meses, não havendo soroconversão para anti-HBs (LAI et al., 2003; CHANG, 2007; FONSECA 2007).

Na hepatite crônica, os indivíduos evoluem de duas formas distintas, os classificados como portadores assintomáticos da hepatite B ou simplesmente

portadores de HBsAg inativos, que constituem a grande maioria (bom prognóstico), e os que apresentam HBsAg e HBeAg positivo com as aminotransferases normais ou moderadamente aumentadas, caracterizados como tendo hepatite crônica ativa apresentando sintomas como enfraquecimento, icterícia, hepatoesplenomegalia. A hepatite B crônica pode ainda evoluir para cirrose hepática e hepatocarcinoma (VILLENEUVE, 2005).

Alguns fatores podem influenciar o prognóstico e a progressão da hepatite crônica B. Dentre eles, o tabagismo, ser do sexo masculino, consumo de álcool, história familiar de HCC, idade avançada, alta carga viral, além da presença de coinfeção por outros vírus hepatotrópicos (VILLENEUVE, 2005).

2.4.3 Tratamento

Para os casos de hepatite aguda pelo vírus da hepatite B, não há recomendação tratamento específico, já que em aproximadamente 95% dos pacientes adultos ocorre cura espontânea da infecção com o aparecimento do marcador anti-HBs, que está associado ao desenvolvimento da imunidade (PÉREZ, 2007).

O tratamento tem por finalidade a supressão da replicação viral para diminuir o dano hepático, a prevenção da progressão da cirrose, da insuficiência hepática e do desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Esse é indicado quando a biópsia hepática sugere grau necroinflamatório de moderado a elevado. Os pacientes que necessitam de tratamento são os que apresentam replicação ativa do vírus, que resulta em dano hepático. Para o tratamento do vírus da hepatite B, as drogas mais utilizadas são o interferon-alfa e o interferon peguilado, moduladores do sistema imunológico, e a lamivudina, um agente anti-viral análogo de nucleosídeo que inibe a transcrição reversa que ocorre durante o ciclo de replicação do HBV. Contudo, o desenvolvimento de resistência viral desencadeou a busca de novos agentes terapêuticos e novas estratégias de tratamento da hepatite B. Foi aprovado também o uso terapêutico dos fármacos adefovir dipivoxil, entecavir e tenofovir. Novos fármacos encontram-se em fase de licenciamento ou teste como clebudina e telbivudina (BRASIL, 2002; FERREIRA; BORGES, 2007; PAWLOTSKY et al., 2008; SHAMLIYAM et al., 2009; XU; CHEN, 2006)

2.5 Prevenção e controle da infecção pelo vírus da hepatite B

As estratégias de prevenção e controle da hepatite B são necessárias para a interrupção da transmissão do HBV e, conseqüentemente, redução da incidência da hepatite B. Várias medidas têm sido adotadas e incluem triagem sorológica do HBV em unidades hemoterápicas, programa de redução de danos em usuários de drogas injetáveis, adoção de medidas de biossegurança por profissionais de saúde e uso de preservativos. Contudo, a forma mais eficiente para a prevenção da hepatite B é a vacinação (ALTER, 2003; CHANG et al., 1997; HOU; LIU; GU, 2005).

A vacina contra hepatite B, licenciada no início da década de 80, tem proporcionado um grande avanço no controle dessa enfermidade, possuindo, ainda, potencial para reduzir as taxas de incidência e mortalidade por hepatocarcinoma, uma vez que, o HBV é um dos principais responsáveis pelo aparecimento dessa patologia. Diversos estudos têm mostrado o sucesso de tal medida nos programas de prevenção como estratégia de combate à doença (ALTER, 2003; LAVANCHY, 2005; FERREIRA, 2000).

No Brasil, a vacina recombinante contra a hepatite B foi introduzida nos anos 90, sendo oferecida inicialmente nos Estados da Amazônia, Paraná, Espírito Santo, Santa Catarina e no Distrito Federal para crianças menores de cinco anos. Foi estendida a grupos expostos a risco a partir de 1984 e, em 1986, foram redefinidas as recomendações, porém, a vacina foi oferecida para menores de um ano somente a partir de 1998. A partir de 2003, em todo País, a vacina foi ampliada para indivíduos com idade menor ou igual a 20 anos (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2005b; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2005). Desde 2007, a vacina recombinante contra a hepatite B faz parte do Programa Nacional de Imunização. É recomendada uma série de três doses por via intramuscular, com intervalos de um mês entre a primeira e a segunda dose, e de seis meses entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6 meses). A vacina, após a administração do esquema completo, induz resposta imunológica em, aproximadamente, 90% dos adultos e 95% das crianças e adolescentes (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1991). Habitualmente, é empregada a dose de 1,0 ml para adultos e de 0,5 ml para neonatos, lactentes e crianças de até 12 anos de idade (BRASIL, 2005b; BRASIL, 2008; BRUGUERA, 2006).

A profilaxia pós-exposição ao vírus da hepatite B, pela imunoglobulina hiperimune específica, deve ser administrada a pessoas que mantêm contato intra-domiciliar ou sexual com um infectado pelo HBV, em recém-nascidos de mães infectadas e após exposição ao vírus por inoculação com material contaminado (REDECKER et al., 1975).

2.6 Diagnóstico laboratorial 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 e de aspartato aminotransferase-AST) são de grande importância não só para o diagnóstico como também para acompanhamento clínico e tratamento. Entretanto, para a confirmação da infecção pelo HBV, a detecção dos antígenos virais (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (anti-HBs, anti-HBe e anti-HBc total e IgM) podem ser realizados por testes sorológicos, e a pesquisa qualitativa e quantitativa do DNA do HBV por testes moleculares. Os testes mais utilizados no diagnóstico sorológico são os ensaios imunoenzimáticos (ELISA) (BARDUR; AKGUN, 2001; FERREIRA, 2000; HOLLINGER, 1996; PAWLOTSKY et al., 2008).

Em indivíduos recentemente infectados, o HBsAg é o único marcador sorológico detectável até a sexta semana após a exposição, persistindo por um período de até 180 dias. Na recuperação da infecção, os títulos de HBsAg desaparecem após seis meses e, a partir daí, ocorre o surgimento de anticorpos específicos (anti-HBs), cuja presença indica recuperação e imunidade ao HBV. O tempo médio para a detecção do HBsAg, após a exposição, é de 30 dias. O HBcAg, antígeno intracelular, insolúvel, presente em hepatócitos infectados, que não pode ser detectado no soro, induz a formação de anti-HBc (detectado no soro) e aparece logo após o HBsAg. O anti-HBc, da classe IgM, marcador de fase aguda, pode ser detectado antes da manifestação da icterícia, desaparecendo até o sexto mês de infecção, seguido pelo aparecimento do anti-HBc IgG, detectado como anti-HBc total, como se pode ver nas figuras 9 e 10 (BARDUR; AKGUN, 2001; BOWDEN, 2006; FERREIRA, 2000; SHERLOCK; DOOLEY, 1997).

MARCADOR	SIGNIFICADO
HBsAg	É o primeiro marcador que aparece no curso da infecção pelo HBV. Na hepatite aguda, ele declina a níveis indetectáveis em até 24 semanas.
Anti-HBc IgM	É marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção, e o marcador de infecção aguda.
Anti-HBc total	É marcador presente nas infecções agudas pela presença de IgM e crônicas pela presença de IgG. Representa contato prévio com o vírus.
HBeAg	É marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade.
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg, indica o fim da fase replicativa.
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. É detectado isoladamente em pessoas vacinadas.

Figura 9 – Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV na hepatite aguda
Fonte: adaptado de Brasil (2008).

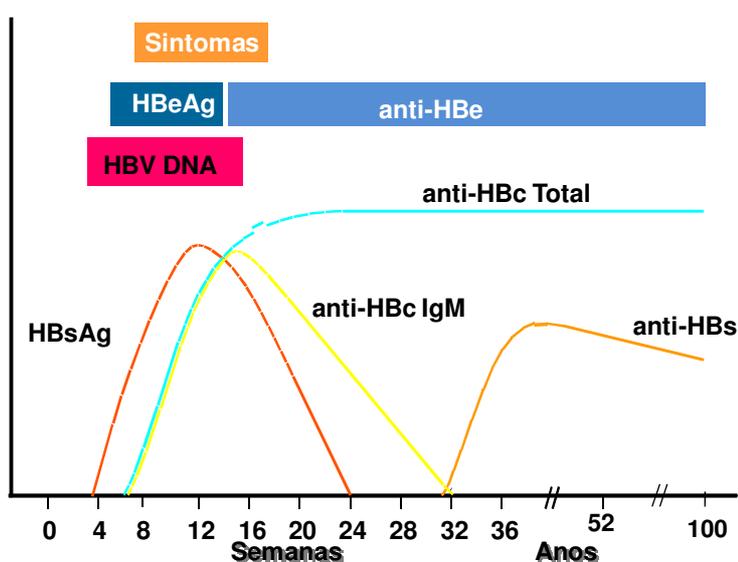


Figura 10 - Perfil sorológico do HBV na hepatite aguda
Fonte: adaptado de Brasil (2008).

A persistência do HBsAg por mais de seis meses (Figuras 11 e 12) indica estado de portador crônico. O antígeno HBeAg está relacionado à síntese viral e à infecciosidade. Surge no período agudo da doença, desaparecendo após a resolução dessa fase, podendo persistir por vários meses ou anos, durante a infecção crônica. O HBeAg é, portanto, um marcador de replicação e infecciosidade do HBV e sua presença, usualmente, se associa à positividade do DNA do HBV, no soro, com alto risco de transmissão da infecção. Após o desaparecimento do

HBeAg, surgem os anticorpos anti-HBe. Sua presença evidencia que o indivíduo está evoluindo para recuperação, pois é considerado indicativo de diminuição de replicação viral, com conseqüente queda na infecciosidade (BARDUR; AKGUN, 2001; BOWDEN, 2006; FERREIRA, 2000; SHERLOCK; DOOLEY, 1997).

MARCADOR	SIGNIFICADO
HBsAg	Sua presença por mais de 24 semanas é indicativa de hepatite crônica.
HBeAg	Na infecção crônica, está presente enquanto ocorrer alta replicação viral.
Anti-HBe	Sua presença sugere redução ou ausência de replicação viral, exceto nas amostras com mutação pré-core (não produtoras da proteína "e").

Figura 11 – Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV na hepatite crônica
Fonte: adaptado de Brasil (2008).

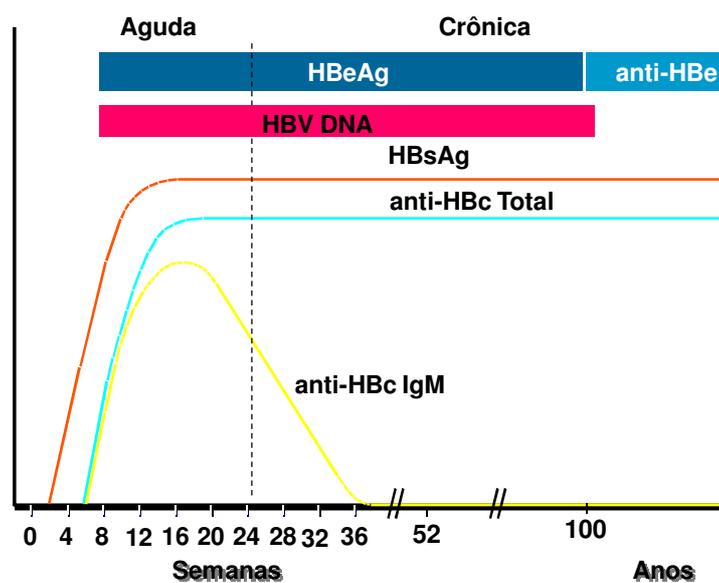


Figura 12 - Perfil sorológico do HBV na hepatite crônica
Fonte: adaptado de Brasil (2008).

O significado dos principais perfis sorológicos observados em indivíduos infectados pelo HBV e imunizados encontra-se na Figura 13.

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs
Suscetível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda final ou hepatite crônica	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Início fase convalescente	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infecção passada recente	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infecção passada	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)/(-)
Imunidade, resposta vacinal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

Figura 13 – Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV

Fonte: adaptado de Brasil (2008).

2.7 Epidemiologia da infecção pelo HBV

2.7.1 Prevalência da infecção pelo HBV

A infecção pelo vírus da hepatite B apresenta distribuição mundial, com índices variáveis nas diferentes regiões geográficas (LAVANCHY, 2004). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cerca de dois bilhões de pessoas apresentam evidência sorológica de infecção passada ou presente pelo HBV. Dessas, aproximadamente, 360 milhões são portadores crônicos e cerca de 500 mil morrem anualmente por complicações hepáticas relacionadas à infecção crônica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

De acordo com a prevalência do HBsAg, a hepatite B esta geograficamente distribuída em regiões de endemicidade alta, intermediária e baixa (Figura 14).

Em áreas de alta endemicidade (mais de 8% da população soro reagente ao HBsAg), como Sudeste Asiático, grande parte do Oriente Médio, a Bacia Amazônica, as Ilhas do Oceano Pacífico, África e algumas populações específicas como os nativos do Alasca, aborígenes australianos e um povoado da Nova Zelândia, o risco de infecção por HBV é maior que 60% e a maior parte dessas infecções ocorre durante o nascimento ou infância, tornando maior o risco de evolução para a forma

crônica (ALTER, 2003; LAI et al., 2003; HOU; LIU; GU, 2005; PARANÁ; ALMEIDA, 2005).

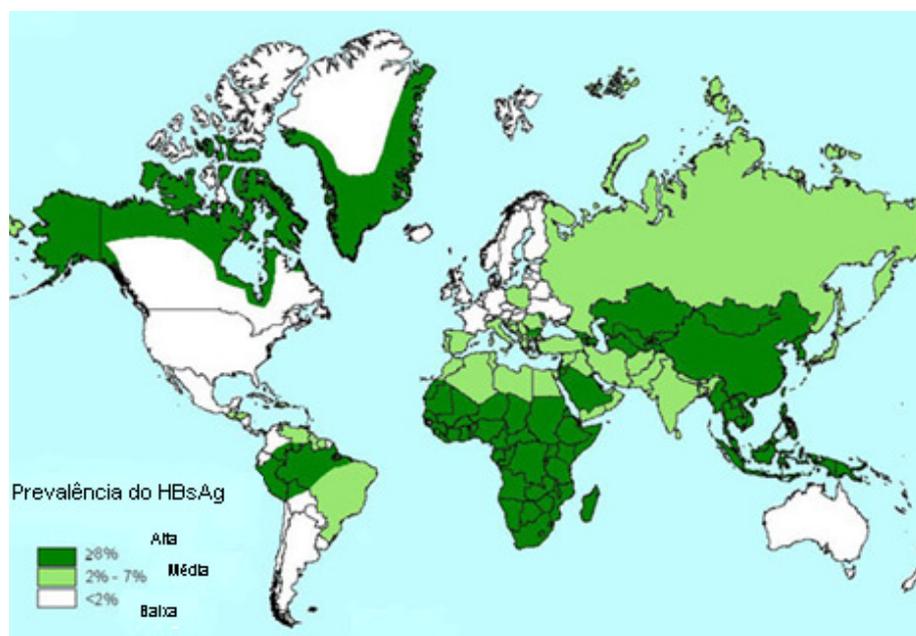


Figura 14 – Distribuição geográfica da infecção pelo HBV
Fonte: adaptado de Fiorg e Bell (2008).

Uma prevalência intermediária (entre 2% a 8%) pode ser observada na Ásia Central, Japão, Israel, Turquia e Leste europeu, enquanto a América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e sul da América Latina apresentam uma endemicidade baixa (<2%), com padrões de transmissão dependentes do ambiente e de características comportamentais (ALTER, 2003; LAI et al., 2003; HOU; LIU; GU, 2005; PARANÁ; ALMEIDA, 2005; TENGAN; ARAUJO, 2006).

O Brasil possui, em termos de distribuição geográfica, grande variabilidade no índice de infecção pelo HBV, com tendência de prevalência decrescente no sentido norte-sul (GASPAR; YOSHIDA, 1987; SOUTO, 1999). Apesar dessa variação nas taxas de prevalência nas diferentes regiões, o País é classificado como de endemicidade que varia de baixa a intermediária (BRAGA et al., 2005; GASPAR; YOSHIDA, 1987; PARANÁ; ALMEIDA, 2005; SOUTO, 1999; TANAKA, 2000; VIANA et al., 2005). A região Sul figura como área de baixa endemicidade, com exceção da região localizada a oeste do Paraná e algumas áreas de Santa Catarina (HBsAg reagente entre 8,3 a 10,0%). O Centro-Oeste, o Nordeste e o Sudeste são considerados como de endemicidade intermediária, enquanto que a região Norte apresenta tanto áreas de baixa prevalência do HBsAg quanto áreas de alta

endemicidade, como Acre e a região da bacia Amazônica (ARBOLEDA et al., 1995; CARRILHO, 2001; FERREIRA et al., 1993; SOUTO et al., 1996; SOUTO, 1999; VIANA et al., 2005).

Pesquisas realizadas em alguns municípios revelaram taxas de baixas a moderadas em Mato Grosso do Sul, Goiás e sul de Mato Grosso, e taxas altas na região norte de Mato Grosso (SOUTO; FONTES; GASPAS, 1998; SOUTO, 1999). Estudos realizados em primodadores de Goiânia-GO, Campo Grande-MS e Cuiabá-MT mostraram índices para o HBsAg de 0,7%, 1,9% e 1,7%), respectivamente (AGUIAR et al., 2001; MARTELLI et al., 1990; SOUTO; MELLO; FORTE, 1992). Na Figura 15, é apresentada a incidência de casos notificados no estado de Mato Grosso do Sul no período de 2000 a 2008.

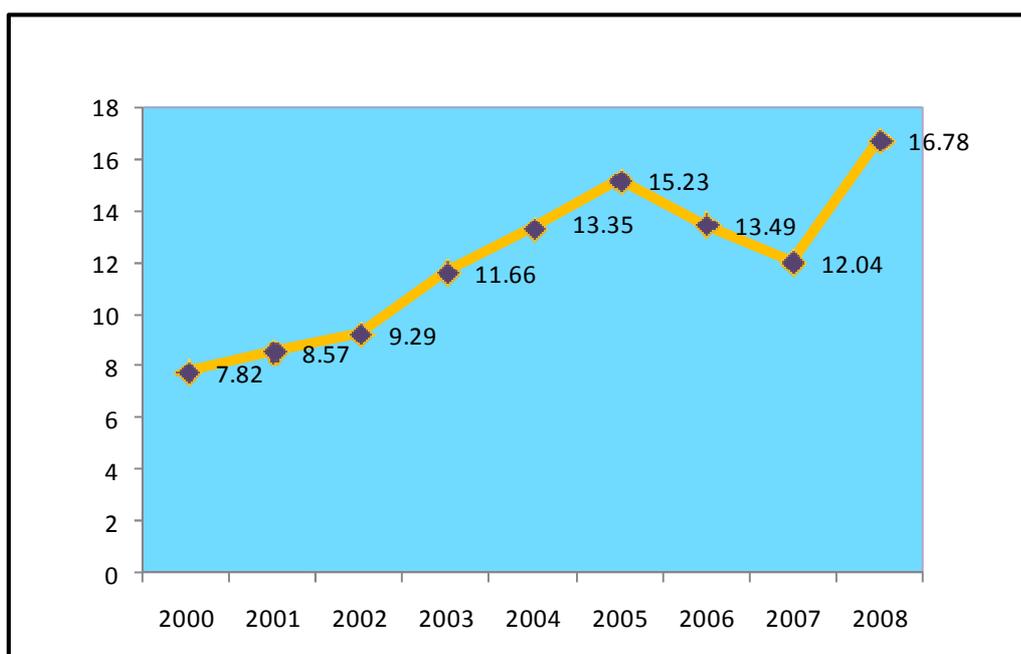


Figura 15 – Incidência de hepatites B em Mato Grosso do Sul, período de 2000 a 2008

Fonte: SINAN-NET/SES/DST-Aids

Na Figura 16 são mencionados os estudos conduzidos em diferentes grupos populacionais de Mato Grosso do Sul.

Referência	Local	n	Prevalência (%)	
			HBsAg (%)	Global (%)
Botelho et al. (2008)	Gestantes	153.857	3,0	10,5
Sanches et al. (2008)	Profissionais de saúde	332	0,9	9,9
Figueiró-Filho (2007)	Gestantes	32512	0,3	-
Batista et al. (2006)	Cirurgiões-dentistas	474	0,6	10,8
Motta-Castro et al. (2005)	Afro-descendentes	1.058	2,1	19,8
Rodrigues et al. (2005)	Usuários de drogas ilícitas	268	0,4	9,0
Motta-Castro et al. (2003)	Afro-descendentes	260	9,4	43,5
Aguiar et al. (2001)	Doadores de sangue	552	0,7	9,4

Figura 16 – Estudos da prevalência da infecção pelo HBV realizados em Mato Grosso do Sul

2.7.2 População prisional

2.7.2.1 Características da população prisional

As condições de confinamento em que se encontram as pessoas encarceradas são determinantes para o bem estar físico, psíquico e social. A maior parte da população prisional vem de setores menos privilegiados da sociedade e já trazem consigo problemas de saúde, transtornos mentais, que se agravam com as precárias condições do espaço físico, de assistência médica, de alimentação e de fatores comportamentais de risco dentro do presídio. Esses comportamentos de risco incluem uso de drogas, compartilhamento de materiais perfuro-cortantes e sexo desprotegido, o que torna o ambiente prisional local de maior risco para vários agravos à saúde (DAY, 2004; DECKER et al., 1984; FORD; WOBESER, 2000; MACALINO, 2004; CDC, 2005).

É importante considerar que os detentos, mesmo estando reclusos, possuem contato com o meio exterior, na medida em que voltam à sociedade ou recebem visitas íntimas nas quais podem se contaminar e também disseminar doenças (HUMAN RIGHTS WATCH 1998).

Conforme a Lei de Execuções Penais (Lei nº 7.210/84), o Sistema Penitenciário tem por objetivo efetivar as disposições de sentença, ou decisão criminal, e proporcionar condições de harmonia e integração social do interno (BRASIL, 2005a). A aplicação de meios preventivos e curativos *in loco*, assegurando

o acesso das pessoas encarceradas a ações de saúde, educação, profissionalização e trabalho são objetivos dessa lei, porém, até os dias de hoje ainda não foram alcançados completamente (BRASIL, 2005a).

Em 2003, o governo federal desenvolveu o Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário que tem por objetivo organizar o acesso da população penitenciária das unidades masculinas, femininas e psiquiátricas, às ações e serviços de atenção básica em saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), realizados no próprio estabelecimento penitenciário com a atuação de equipes multidisciplinares e referenciando, quando necessário, para os demais níveis (BRASIL, 2005a).

A população carcerária oficial de Mato Grosso do Sul, registrada no censo penitenciário de 2008, segundo a estatística da Agência Prisional de Mato Grosso do Sul, é de 10.676 detentos: 9.621 homens (90,1%) e 1.055 (9,9%) mulheres (MATO GROSSO DO SUL, 2009). A estimativa populacional para Mato Grosso do Sul em 2009 é de 2.360.550 habitantes (IBGE, 2009); dessa forma, há uma proporção de 4,5 presos para cada 1000 habitantes.

2.7.2.2 Prevalência da infecção pelo HBV na população prisional

A população prisional possui peculiaridades que a torna um grupo priorizado do ponto de vista social e epidemiológico (DE GROOT, 1999). Investigações sobre hepatite B em populações prisionais indicam que essas possuem maior risco para aquisição do HBV, uma vez que nos presídios estão presentes condições favoráveis para a disseminação desse agente viral, como superlotação, promiscuidade, relações sexuais desprotegidas, relação homossexual e uso de drogas ilícitas (ADJEI et al., 2008; CROFTS et al., 1995; DECKER et al., 1985; MARTIN, 2000; TREITINGER et al., 1999).

Estudos realizados em Berlim, Estados Unidos e Taiwan foram encontrados índices para anti-HBc total de 62%, 29,5% e 13,1%, respectivamente (DECKER et al., 1984; LIAO, 2006; STARK et al., 1997).

Na Figura 17, estão listados diversos estudos realizados em populações prisionais em diferentes regiões do Brasil e do mundo, que apresentam prevalência de HBsAg de 0,7 a 7,0%, e uma ampla variação na prevalência global de 1,8 a 62%. No Brasil, inquéritos epidemiológicos realizados em prisioneiros revelaram taxa de

soroprevalência global para infecção pelo HBV de 26,4% em Goiânia-GO e de 17,5% em Manhuaçu-MG (CATALAN-SOARES; ALMEIDA; CARNEIRO-PROIETTI, 2000; MARTELLI et al., 1990).

Referência	Local	(n)	Prevalência (%)	
			HBsAg (%)	Global (%)
Coelho et al. (2009)	Brasil (SP)	333	2,4	19,5
Adjei et al. (2008)	Ghana	1366	-	17,4
Fialho et al. (2008)	Brasil (BA)	300	2,4	11,1
Butler et al. (2007)	Australia	610	-	20,0
Stark et al. (2006)	Berlim	174	-	53,0
Javadi, Avijgan e Hafizi (2006)	Iran	1431	3,5	-
Babudieri et al. (2005)	Itália	973	6,7	52,7
Thomas, Keene e Cieslak (2005)	Oregon	1335	0,7	1,8
Khan et al. (2005)	Estados Unidos	1124	2,0	20,5
Passadouro (2004)	Portugal	788	2,6	40,0
Sabbtani et al. (2004)	Bologna	433	-	8,1
Macalino et al. (2004)	Rhode Island/EUA	4269	3,1	20,2
Long (2001)	Irlanda	596	-	6,0
Simbulan et al. (2001)	Philippinas	100	-	14,0
Miranda et al. (2000)	Brasil (ES)	121	-	7,4
Catalan-Soares, Almeida e Carneiro-Proietti (2000)	Brasil (MG)	63	-	17,5
Allwright et al. (2000)	Irlanda	1193	-	8,7
Weild et al. (2000)	País de Gales	3930	-	8,0
Stark et al. (1997)	Berlim	575	7,0	62,0
Butler et al. (1997)	Austrália	408	3,2	31,0
Crofts et al. (1995)	Austrália	3627	2,5	33,0
Jabur, Baldy e Quesada (1991)	Brasil (PR)	158	1,8	-
Martelli et al. (1990)	Brasil (GO)	201	2,1	26,4
Decker et al. (1984)	Tennessee	6503	0,9	29,5

Figura 17 – Estudos nacionais e internacionais da prevalência da infecção pelo HBV realizados em população encarcerada

Conforme se pode observar na Figura 17, poucos estudos sobre prevalência de HBV foram realizados no Brasil em indivíduos encarcerados. Em Mato Grosso do Sul, não foi encontrado qualquer estudo nesse grupo populacional. A partir deste contexto, torna-se necessário conhecer a prevalência da hepatite B na população

prisional de Campo Grande-MS, bem como a relação existente entre o ambiente prisional e os aspectos sociais e comportamentais que favorecem a vigência dessa virose. Os resultados encontrados contribuirão com informações que podem subsidiar programas e políticas de saúde pública que estimulem o redirecionamento de ações mais adequadas em relação à prevenção e ao controle dessa patologia na população carcerária do nosso Estado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar o perfil soropidemiológico e molecular da infecção pelo HBV em população encarcerada de Campo Grande-MS.

3.2 Objetivos específicos

- a) estimar a prevalência da infecção pelo HBV em população encarcerada de Campo Grande-MS;
- b) analisar os principais fatores associados ao risco de aquisição dessa infecção;
- c) investigar a ocorrência de infecção oculta pelo HBV;
- d) identificar os genótipos circulantes do HBV nessa população; e,
- e) verificar os índices de cobertura vacinal contra hepatite B e da suscetibilidade a infecção pelo HBV na população estudada.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Este é um estudo analítico, de corte transversal.

4.2 População de estudo

A presente investigação foi realizada na população encarcerada do município de Campo Grande-MS. A investigação foi conduzida nas unidades prisionais de regime fechado masculinas Instituto Penal de Campo Grande-IPCG e Presídio de Segurança Máxima (n=166) e na unidade prisional de regime fechado feminino Presídio Feminino Irmã Irma Zorzi (n=243).

No período da coleta, de novembro de 2006 a outubro de 2007, existiam 2640 internos nos presídios da capital do Estado, sendo 1.912 homens (72,4%) e 728 mulheres (27,6%), segundo dados da Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário do Estado de Mato Grosso do Sul (2007). Apesar da população prisional de Mato Grosso do Sul ser formada majoritariamente por indivíduos do sexo masculino (72,4%), na constituição do grupo estudado houve predomínio do sexo feminino (n=243) sobre o masculino (n=166). Este fato ocorreu devido às dificuldades operacionais relacionadas às questões de segurança, durante a coleta de dados e sangue dos internos do sexo masculino.

O Instituto Penal de Campo Grande - IPCG (figura 18) possui 52 celas com capacidade para 280 internos e, atualmente, conta com uma superlotação de 980 encarcerados. No Presídio de Segurança Máxima (Figura 19), 1.653 indivíduos encontram-se distribuídos em 175 celas com capacidade total para 450 internos. A unidade feminina Irmã Irma Zorzi (Figura 20), com capacidade para 177 internas, abriga, atualmente, 385 mulheres distribuídas em 13 celas, caracterizando a superlotação também observada nos presídios masculinos.

É importante observar que a estrutura física dos presídios visitados é precária. As celas apresentam condições de higiene inadequadas, uma vez que os banheiros ficam dentro das celas, separados apenas por uma meia parede. Os presos dormem no chão sobre os colchões, e a área de lazer é mínima. No que diz respeito às rotinas dos presídios, as celas são abertas às 8 horas da manhã para a

revista e contagem dos presos. Após a abertura das celas, os presos(as) são encaminhados, em grupos e em períodos alternados, para a área livre. As celas são fechadas às 18 horas por medida de segurança. Eles recebem alimentos e objetos pessoais duas vezes por semana. Todos os presos têm direito a escola (ensino fundamental e médio), trabalho remunerado ou não, como artesanato e serviços gerais, e visita íntima para os presos do sexo masculino e parlatório para as do sexo feminino, com a devida autorização judicial. Entretanto, em caso de quebra da disciplina, estas regalias são imediatamente suspensas e aplicadas as devidas punições.



Figura 18 – Instituto Penal de Campo Grande



Figura 19 – Instituto Penal de Segurança Máxima



Figura 20 - Presídio Feminino Irmã Irma Zorzi

4.3 Dimensionamento da amostra mínima

O tamanho da amostra foi calculado com base no número total de internos das unidades prisionais ($n=2640$) em Campo Grande, MS. Não sendo conhecida a prevalência de HBV nesta população e com base em pesquisa semelhante realizadas em outros Estados, foi utilizada uma prevalência estimada de 16% a fim de obter o tamanho amostral mínimo de 402 prisioneiros. Para cálculo da amostra, considerou-se um poder estatístico de 80% ($\beta= 20\%$), um nível de 95% de significância ($\alpha < 0,05$); esta investigação contou com a participação de 409 indivíduos.

4.4 Seleção da amostra

Foram utilizados os seguintes critérios para inclusão dos indivíduos no presente estudo:

- a) estar recluso em regime fechado nas unidades prisionais anteriormente citadas;
- b) após informação verbal sobre os objetivos e metodologia do trabalho a ser realizado, consentirem na sua participação por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido) (Apêndice A);

- c) responder ao questionário padrão para obtenção das informações necessárias, sobre as variáveis estudadas (Apêndice B);
- d) consentirem em submeter-se à coleta de sangue para realização do diagnóstico sorológico da infecção pelo HBV.

4.5 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados e de sangue foram realizadas no período de novembro de 2006 a outubro de 2007. Foram realizadas visitas para agendamento das entrevistas e coleta de dados. Por ocasião das visitas às instituições penais, foram realizadas palestras educativas sobre DST, hepatites virais e Aids, e houve distribuição de preservativos para os grupos de internos(as).

4.5.1 Entrevista

De maneira geral, o contato com os detentos(as) ocorreu de forma tranqüila, sem haver, em nenhum momento, qualquer tipo de estresse ou apreensão. Os indivíduos que consentiram em participar desta investigação foram, inicialmente, submetidos individualmente à entrevista sobre as características sócio-econômicas e demográficas (dados pessoais), fatores de risco associados à infecção pelo HBV (antecedente de transfusão sanguínea, cirurgia, tatuagem, *piercing*, hábitos de higiene pessoal, compartilhamento de objetos pessoais/cortantes, tratamento dentário, uso de drogas inalatórias e injetáveis, alcoolismo, orientação sexual, número de parceiros, uso de preservativos e doenças sexualmente transmissíveis), além de antecedentes pessoais de hepatite, icterícia e vacinação contra hepatite B (Apêndice B).

As entrevistas foram realizadas por equipe de profissionais de saúde previamente treinada, sendo estas conduzidas individualmente em salas isoladas para garantia da privacidade plena dos participantes da presente pesquisa, e dando a estes indivíduos o direito de recusa, sem qualquer ameaça de represália, confirmando o caráter voluntário da pesquisa.

4.5.2 Coleta de sangue

Foram coletados 20 mL de sangue depois de adequada assepsia, pela punção venosa de veia periférica. As amostras obtidas foram levadas para o Laboratório de Imunologia Clínica do Departamento de Farmácia e Bioquímica (DFB) da UFMS. Sem ultrapassar o tempo máximo de 4 horas, as amostras sanguíneas foram centrifugadas a 3000 rpm, em temperatura ambiente, durante 10 minutos. O sobrenadante (soro) foi transferido para criotubos de poliestireno, previamente identificados com o número do registro, as iniciais do nome do participante e a data da coleta. Este material foi estocado em freezer a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos.

4.6 Realização dos ensaios laboratoriais

4.6.1 Testes sorológicos

As amostras coletadas nas unidades prisionais do município de Campo Grande-MS foram testadas no Laboratório de Imunologia Clínica/DFB da UFMS, para detecção dos marcadores HBsAg, anti-HBc e anti-HBs por ensaio imunoenzimático (ELISA), empregando-se reagentes comerciais (Bio-Rad, France). As amostras reagentes ao HBsAg e anti-HBc foram testadas para detecção do anti-HBc IgM, HBeAg e anti-HBe no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Mato Grosso do Sul (LACEN).

4.6.1.1 Detecção do HBsAg

Para detecção do marcador HBsAg, foram empregados reagentes comerciais (MONOLISA HBsAg ULTRA, Bio-Rad, France). Este teste consiste em uma técnica imunoenzimática ELISA baseado, no princípio “*sandwich*”, que utiliza anticorpos anti-HBs monoclonais e policlonais selecionados pela sua capacidade de se ligarem aos diferentes subtipos de HBsAg. Em uma microplaca sensibilizada com anticorpos anti-HBs monoclonais e policlonais, foram adicionados amostras, controles e o conjugado (anti-HBs monoclonais e policlonais marcados com peroxidase). Após

este procedimento, a placa foi incubada e, posteriormente, lavada com tampão Tris. Em seguida, foi adicionada a solução de revelação de atividade enzimática (tetrametilbenzidina+peróxido de hidrogênio). Após este procedimento, a placa foi incubada em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Posteriormente, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico a 1N. Após o término da reação e conforme instruções do fabricante, a leitura espectrofotométrica foi realizada em 450/620nm, e foram consideradas positivas as amostras que apresentaram absorbâncias igual ou superior ao valor do *cut-off*, obtido pelo cálculo da média da absorbância dos controles negativos (CN) acrescido de 0,050 (CN+0,050).

4.6.1.2 Detecção do anti-HBc total

A detecção do marcador anti-HBc total foi realizada empregando-se reagentes comerciais (MONOLISA anti-HBc PLUS Bio-Rad, France). Este teste consiste em uma técnica imunoenzimática ELISA baseado no princípio “indireto” que permite a detecção simultânea de anticorpos totais (IgG e IgM) dirigidos contra o HBcAg.

Em uma microplaca, sensibilizada com o antígeno *core* do HBV (HBcAg recombinante), foram distribuídos o diluente, as amostras e os controles. Se estiverem presentes anticorpos anti-HBc, estes, se ligam aos antígenos HBcAg. Após este procedimento, a placa foi incubada e, posteriormente, foi adicionado o conjugado (anticorpos anti-IgM e anti-IgG humanos marcados com peroxidase). Após a lavagem, foi adicionada a solução cromógeno/substrato (tetrametilbenzidina/peróxido), seguida de incubação à temperatura ambiente ao abrigo da luz. Posteriormente, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico 1N. Após o término da reação e conforme instruções do fabricante, a leitura espectrofotométrica foi realizada em 450/620nm, sendo consideradas positivas as amostras com densidade óptica (DO) maior ou igual a DO do *cut-off*, obtido pelo cálculo da média da densidade óptica dos controles positivos (CP) dividido por 5 (DO CP/5).

4.6.1.3 Detecção do anti-HBs

Para detecção do marcador anti-HBs, foram empregados reagentes comerciais (MONOLISA HBsAg ULTRA, Bio-Rad, France). Este teste consiste em uma técnica imunoenzimática ELISA baseado, no princípio direto “sandwich” que permite a detecção de anticorpos anti-HBs.

Em uma microplaca sensibilizada com o antígeno de superfície da hepatite B (subtipos ad e ay) foram distribuídos as amostras e os soros controles. Se estiverem presentes anticorpos anti-HBs, estes se ligam aos antígenos, formando, assim, um imunocomplexo antígeno/anticorpo. Após este procedimento, a placa foi incubada e lavada. Posteriormente, foi adicionada a solução de conjugado (HBsAg marcado com peroxidase). Após incubação e lavagem, foi adicionada a solução cromógeno/substrato (tetrametilbenzidina/peróxido), seguido de incubação à temperatura ambiente ao abrigo da luz. Posteriormente, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico 1N. Após o término da reação e conforme instruções do fabricante, a leitura espectrofotométrica foi realizada em 450/620nm. Os valores de absorbância medidos por espectrofotometria para cada amostra são comparados a um valor limite ($V_s = \text{média } DO_{C1}$) determinado a partir do calibrador 10 mUI/ml. Foram consideradas positivas as amostras que apresentaram densidade óptica (DO) igual ou superior ao valor do *cut-off*, obtido pelo cálculo da média da DO dos calibradores (DO_{C1}). A intensidade da coloração é proporcional à concentração de anti-HBs na amostra.

4.6.1.4 Detecção do anti-HBc IgM

A detecção do marcador anti-HBc IgM foi realizada empregando-se reagentes comerciais (MONOLISA anti-HBc IgM PLUS Bio-Rad, France). Este teste consiste em uma técnica imunoenzimática ELISA baseado no princípio tipo “sanduiche” que permite a captura de anticorpos séricos IgM na fase sólida.

Em uma microplaca sensibilizada com anti-HBc IgM obtido em cabra foram distribuídos o diluente, as amostras e os controles. Após este procedimento, a placa foi incubada durante uma hora e meia a 37°C e se estiverem presentes anticorpos anti-HBc IgM estes se ligam aos anti-HBc IgM fixado na fase sólida. Posteriormente

à lavagem, foi adicionada a solução de conjugado (HBcAg marcados com peroxidase) e a placa foi incubada por duas horas a 37° e, em seguida lavada com tampão Tris. Após eliminação do conjugado, foi adicionada a solução de revelação de atividade enzimática (tampão do substrato da peroxidase + cromógeno – tetrametilbenzidina TMB), após este procedimento, a placa foi incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente e protegida da luz. Posteriormente, a reação foi interrompida pela adição da solução de paragem (ácido sulfúrico 1N).

Após o termino da reação e conforme instruções do fabricante, a leitura espectrofotométrica foi realizada em 450/620 nm, por meio de um leitor de placa, onde foram consideradas positivas as amostras cuja razão (DO amostra/valor do *cut off*) seja igual ou superior a 1. O valor do *cut-off* pode ser obtido por meio do cálculo da média da densidade óptica dos controles negativos (DOCn) somados à média da DO dos controles positivos (DOCp) dividido por 7 ($DOCn + (DOCp/7)$). A intensidade da coloração é proporcional à quantidade de anticorpos anti-HBc IgM ligados na fase sólida.

4.6.1.5 Detecção do HBeAg e anti-HBe

A detecção de HBeAg e anti-HBe foi realizada no Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul–LACEN por meio do método Enzimaimunoensaio por micropartículas (MEIA) no equipamento da ABBOTT-AXSYM SYSTEM.

Para a detecção do HBeAg, as amostras e todos os reagentes necessários para o teste são pipetados pela *probe* de amostragem dentro de vários poços de uma célula de reação (RV). Se o HBeAg estiver presente na amostra, este liga-se as micropartículas recobertas de HBeAg formando um complexo HBeAg-anti-HBe na mistura da reação. Uma porção da mistura de reação é transferida a matriz de fibra de vidro (matrix cell). O conjugado anti-HBe marcado com fosfatase alcalina é dispensado sobre a matriz de fibra de vidro, ligando-se ao complexo antígeno-anticorpo. A matriz é lavada para a remoção dos materiais não ligados as micropartículas. Em seguida, é adicionado o substrato 4-metilumbiliferil fosfato. O conjugado de fosfatase alcalina catalisa a remoção do grupo fosfato do substrato, resultando no produto fluorescente, 4-metilumbiliferona. Esse produto fluorescente é

medido pelo sistema ótico MEIA. A presença ou a ausência de HBeAg na amostra é determinada pela comparação da taxa de formação do produto fluorescente com a taxa de corte (*cut off*), calculada a partir de uma calibração índice. Se a taxa de formação do produto fluorescente da amostra for superior ou igual a taxa de corte, a amostra é considerada positiva para o marcador HBeAg.

Para a detecção do anti-HBe, as amostras e o reagente neutralizante (rHBeAg) necessários para o teste são pipetados pela *probe* de amostragem dentro de vários poços de uma célula de reação (RV). Se o anti-HBe estiver presente na amostra, este liga-se ao reagente neutralizante, formando um complexo antígeno-anticorpo na mistura da reação. O diluente da amostra e as micropartículas revestidas com o anti-HBe são misturados em outro poço da mesma célula de reação e adicionadas ao complexo antígeno-anticorpo anteriormente formado. Todos os rHBeAg não ligados do reagente neutralizante irão se ligar as micropartículas. Uma porção da mistura de reação é transferida a matriz de fibra de vidro (matrix cell). O conjugado anti-HBe marcado com fosfatase alcalina é dispensado sobre a matriz de fibra de vidro, ligando-se ao rHBeAg nas micropartículas. A matriz é lavada para a remoção dos materiais não ligados as micropartículas. Em seguida, é adicionado o substrato 4-metilumbiliferil fosfato. O conjugado de fosfatase alcalina catalisa a remoção do grupo fosfato do substrato, resultando no produto fluorescente, 4-metilumbiliferona. Esse produto fluorescente é medido pelo sistema ótico MEIA. A presença ou a ausência de anti-HBe na amostra é determinada pela comparação da taxa de formação do produto fluorescente com a taxa de corte (*cut off*), calculada a partir de uma calibração índice. Se a taxa de formação do produto fluorescente da amostra for menor ou igual a taxa de corte, a amostra é considerada positiva para o marcador anti-HBe.

4.6.2 Detecção e genotipagem do HBV DNA

Foram utilizadas, para o estudo molecular, as amostras HBsAg reagentes (n=2), bem como amostras positivas para o anti-HBc (n=71). Amostras clínicas previamente testadas e sequenciadas foram utilizadas como controles positivos do HBV, a fim de testar a especificidade da reação proposta. Estes procedimentos foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular e Cultura de Células da UFMS

e Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG).

4.6.2.1 Extração do HBV DNA

A extração do DNA viral foi feita empregando-se reagentes da Invitrogen® (PureLink™ viral RNA / DNA), seguindo as instruções do fabricante. Inicialmente, 200 µL de soro foram adicionados em 25 µL de proteinase K, seguido da adição de 200 µL de Tampão de Lise (RNA transportador + solução de lise). O soro juntamente com a solução de lise foram incubados a 56°C por 15 minutos. Após este procedimento, o DNA foi precipitado adicionando 250 µL de etanol 100%. Em seguida, o material foi transferido para um tubo coletor contendo uma coluna “viral spin”, e centrifugado a 6.800 rpm por 1 minuto. Após centrifugação, eliminou-se o sobrenadante, e o material foi transferido para outro tubo de lavagem limpo, seguido de centrifugação e lavagem com etanol a 70%. Após nova centrifugação, a coluna “viral spin” foi transferida para um tubo de recuperação, e o DNA foi eluído com 50 µL de água estéril RNase livre. Os tubos foram identificados e o DNA extraído foi estocado a -20°C para posterior amplificação.

4.6.2.2 Amplificação do HBV DNA - reação em cadeia da polimerase (PCR)

Após a extração do DNA, realizou-se a amplificação da região pré-S/S do HBV-DNA por meio da metodologia *semi-nested* PCR, descrito por Motta-Castro et al. (2005). Para a primeira amplificação (PCR-1), foi adicionado, ao HBV-DNA extraído uma mistura contendo os *primers* PS1 e S2/S22 (Invitrogen®) (Figura 21), responsáveis pela amplificação do fragmento de DNA do nucleotídeo 2826 ao 841 do genoma; água miliQ, dNTPs (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), tampão, cloreto de magnésio (MgCl₂) e Taq DNA polimerase. Dois microlitros do HBV DNA extraído de cada amostra juntamente com os controles positivos (amostra positiva para HBV-DNA) e negativos (água miliQ), foram misturados aos componentes descritos acima, e, em seguida, esta mistura foi levada ao termociclador, com o seguinte programa: 94°C por 3 minutos (desnaturação inicial), 30 ciclos de 95°C por 30 segundos cada; 52°C por 40 segundos e 72°C por 2 minutos (desnaturação, anelamento e extensão,

respectivamente), seguidos por um período e alongamento final de sete minutos a 72°C. O produto final desta PCR-1 era composto de 1236 pares de base (pb).

Primers	Sentido	Seqüência
PS1	sense	CCATATTCTTGGGAACAAGA
S2	anti-sense	GGGTTTAAATGTATACCCAAAGA
S22	anti-sense	GTATTTAAATGGATACCCACAGA
SR	anti-sense	CGAACCACTGAACAAATGGC

Figura 21 – Seqüência dos *primers* utilizados na PCR-1 e PCR-2

O produto final da PCR-1 foi amplificado novamente utilizando os *primers* PS1 e SR (Figura 21). A reação foi realizada nas mesmas condições da primeira amplificação, sendo adicionado ao produto final da PCR-1 (2 µl) a mistura da reação. O material foi levado ao termociclador com o programa: 94°C por 3 minutos (desnaturação inicial), 30 ciclos de 94°C por 20 segundos cada; 55°C por 20 segundos e 72°C por 1 minuto (desnaturação, anelamento e extensão, respectivamente) e 72°C por 7 minutos (alongamento final). O produto final da PCR-2 era composto de 1099 pares de bases (pb).

Os produtos amplificados pela segunda PCR foram analisados por corrida eletroforética em tampão TBE (890mM de Tris, 890mM de ácido bórico e 2,5mM de EDTA, pH 7,5-7,8) utilizando gel de agarose preparado a 1% em tampão TBE (10 vezes diluído), para a confirmação de amplificação. Foram misturados 5µl de material amplificado a 5µl de azul de bromofenol (corante marcador da corrida). Esta mistura foi aplicada ao gel e submetida à eletroforese a 100V e 400mA durante duas horas. Após a corrida, o gel foi colocado em uma solução de brometo de etídio preparado com solução tampão e as bandas formadas foram visualizadas através de um transluminador de luz ultravioleta e comparadas aos controles positivos.

4.6.2.3 Genotipagem por RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism-Análise do polimorfismo de comprimento dos fragmentos e restrição)

O produto da segunda amplificação foi genotipado pelo método de RFLP utilizando 3 enzimas de restrição ou endonucleases, conforme descrito por De Castro et al. (2000). Resumidamente, os produtos de PCR sintetizados com os

oligonucleotídeos PS1-SR foram digeridos independentemente com *Bam*HI, *Stu*I e *Eco*RI, preparadas segundo as recomendações do fabricante, tendo como componentes água miliQ, tampão específico para cada enzima e enzima.

Dez microlitros do produto obtido após a PCR-2 com igual volume de cada enzima foram incubados em banho maria a 37⁰C por quatro horas. Todos os produtos de digestão foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 2%. Utilizou-se também um marcador de peso molecular (100bp DNA Ladder - Invitrogen®). O gel foi corado por brometo de etídio e as bandas coradas foram visualizadas com luz ultravioleta e comparadas às bandas do marcador de peso molecular.

Este método permite através da interpretação dos padrões eletroforéticos, a distinção entre os genótipos que circulam no Brasil: A (A1-A5), D (D1-D14) e F (F1-F3). Entre estes perfis de restrição, as amostras pertencentes aos três genótipos apresentaram, até o presente momento, 10 diferentes perfis: A1-A3, D1-D4 e D7, F1 e F2 (ARAÚJO et al.; 2004).

4.7 Processamento e análise dos dados

Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos e moleculares foram digitados no programa *Epi info 3.4.1*. (Center for Disease Control and Prevention, 2008). O banco de dados foi analisado no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 17.0 for Windows. A prevalência e a estimativa de risco foram calculadas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Inicialmente foi realizada a análise univariada, estimando-se a associação entre a chance de exposição ao HBV e as variáveis investigadas. A seguir, as variáveis que apresentaram significância estatística foram incluídas em um modelo de regressão logística hierárquica para identificar possíveis variáveis confundidoras. Para comparação de prevalências foram utilizados o teste de qui-quadrado (χ^2) e o nível de significância estabelecida como $p < 0,05$. Foram calculados *Odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança para avaliar associação entre fatores de risco analisados e a infecção pelo HBV na população estudada.

4.8 Entrega dos resultados e retorno para as instituições envolvidas

Os resultados dos exames foram entregues aos participantes, individualmente, com breve esclarecimento sobre o significado dos mesmos com as devidas orientações. Os indivíduos confirmadamente HBsAg positivos foram submetidos à avaliação clínica por um médico infectologista que faz parte da equipe de pesquisadores do projeto.

4.9 Considerações éticas

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, este trabalho, que é parte integrante do projeto: “Estudo clínico, epidemiológico e molecular do HIV/AIDS em usuários de drogas injetáveis e presidiários de Mato Grosso do Sul e caminhoneiros de Goiás, Brasil Central”, aprovado pelo Ministério da Saúde/Unesco em janeiro de 2006, chamada nº 03/2005, processo licitatório nº 324/2005), foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (UNIDERP) e recebeu aprovação contida no protocolo nº 059/05 (Anexo A).

Por haver atendido ao recomendado na Resolução 196/96 (BRASIL, 2003a), incluindo a elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), este projeto de pesquisa foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), sendo aprovado em 31 de maio de 2007, protocolo nº 927 (Anexo B).

5 RESULTADOS

5.1 Características sócio-demográficas

Na Tabela 1, são apresentadas as características sócio-demográficas dos 409 indivíduos que cumprem pena nas três unidades prisionais de regime fechado de Campo Grande-MS.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos encarcerados estudados de Campo Grande – MS (n=409)

Variáveis	n	%
Idade (anos)		
18 - 25	110	26,9
26 - 35	161	39,4
36 - 45	93	22,7
> 45	45	11,0
Sexo		
Feminino	243	59,4
Masculino	166	40,6
Estado Civil ¹		
Solteiro	166	40,6
Casado	58	14,2
Amasiado	133	32,5
Viúvo	20	4,9
Separado	31	7,6
Escolaridade ²		
Médio e superior	110	26,9
Fundamental	281	68,7
Analfabeto	14	3,4
Naturalidade ³		
MS	255	62,4
Outros estados	147	35,9
Renda (salários mínimos) ⁴		
≤ 1	182	44,5
2 - 5	172	42,1
6 - 10	13	3,2
>10	3	0,7

⁽¹⁾ Sem Informação para 1 participante; ⁽²⁾ Sem Informação para 4 participantes; ⁽³⁾ Sem Informação para 7 participantes; ⁽⁴⁾ Sem Informação para 39 participantes.

Destes, 166 (40,6%) eram do sexo masculino e 243 (59,4%) do sexo feminino. A idade variou entre 18 e 74 com predomínio da faixa etária de 26 a 35 anos (39,4%). Observou-se que, ocorreu uma diminuição progressiva no número de indivíduos participantes conforme o aumento da idade.

Em relação ao estado civil da população carcerária entrevistada, 40,6% dos entrevistados eram solteiros, 14,2% casados, 32,5% amasiados; 4,9% referiram serem viúvos e 7,6% separados.

Quanto ao nível de escolaridade, 3,4% não possuíam escolaridade alguma, 68,7% possuíam apenas o ensino fundamental, e 26,9% relataram ter cursado ensino médio e superior. Grande parte da população era natural de Mato Grosso do Sul (62,4%), sendo que os demais (35,9%) eram naturais de outras localidades.

Do total dos indivíduos estudados, 44,5% referiram ter renda menor que um salário mínimo, 42,1% informaram ter renda entre dois a cinco salários mínimos e 3,9% mencionaram renda superior a cinco salários mínimos.

5.2 Marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B

A Tabela 2 contém dados referentes à soropositividade para o marcador sorológico anti-HBc, considerado marcador de exposição pelo HBV, que neste estudo foi detectado em 73 indivíduos, resultando em uma prevalência global de 17,8%.

Tabela 2 – Prevalência dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B na população encarcerada de Campo Grande – MS (n=409)

Categoria	Marcadores sorológicos	Positivo		IC 95%
		N	%	
Infectados	HBsAg/Anti-HBc	02	0,5	0,3 – 0,7
	anti-HBc isolado	15	3,6	1,8 – 5,5
	anti-HBc/anti-HBs	56	13,7	10,4 – 17,0
	<u>Total</u> (anti-HBc positivo)	73	17,8	14,1 – 26,6
Vacinados	Anti-HBs isolado	98	24,0	19,8 – 28,1
Suscetíveis	ausência de marcador	238	58,2	53,4 – 63,0

Nota: IC= intervalo de confiança

Do total de 409 amostras estudadas, 0,5% apresentaram positividade para o HBsAg associado ao anti-HBc total, caracterizando presença de infecção crônica pois estas amostras foram negativas para o marcador anti-HBc IgM. O anti-HBc associado ao anti-HBs foi detectado em 13,7%, e a presença do anti-HBc isolado foi encontrado em 3,6 % das amostras.

Em 98 amostras, verificou-se positividade isolada ao marcador anti-HBs, sugerindo imunidade vacinal ao HBV.

O restante da população (58,2%) não apresentou nenhum marcador sorológico para o HBV, sendo estes, considerados suscetíveis à infecção por esse agente.

Na Figura 22, pode-se verificar que ocorreu um aumento progressivo do marcador anti-HBc com o avanço da idade. Em indivíduos com idade de 18 a 25 anos, a positividade foi de 8,2%, atingindo uma maior prevalência naqueles indivíduos com idade superior a 45 anos.

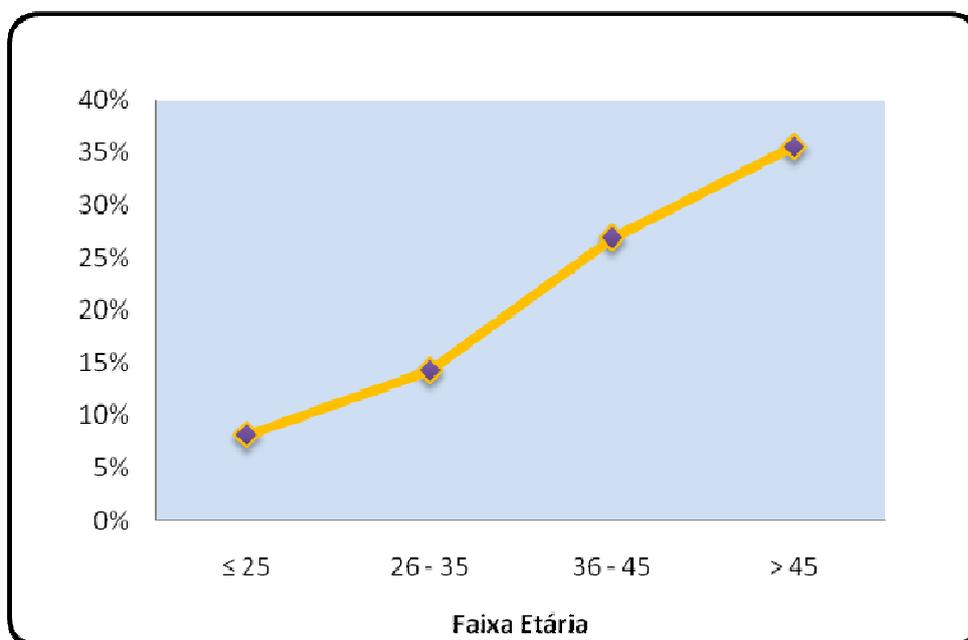


Figura 22 - Prevalência (%) do anti-HBc de acordo com a faixa etária da população encarcerada estudada

5.3 Fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite B

Na Tabela 3, é apresentada a análise univariada dos fatores de risco associados à infecção pelo HBV na população estudada, com seus respectivos intervalos de confiança. Dentre os fatores analisados, as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas foram: sexo masculino, idade maior que 35 anos, grau de instrução, DST, relação homossexual, transfusão de sangue, cirurgia e número de prisões.

Tabela 3a - Análise univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B, em população encarcerada, de Campo Grande-MS (n=409)

Variáveis	HBV Positivo/total	%	Odds ratio (IC ¹⁰ 95%)	p
Sexo				
Feminino	34/243	14,0	1	
Masculino	39/166	23,5	1,89 (1,10 – 3,24)	0,02
Idade/anos				
≤ 25	9/110	8,2	1	
26 - 35	23/161	14,3	1,87 (0,78 – 4,57)	0,18
36 - 45	25/93	26,9	4,13 (1,71 – 10,21)	< 0,01
> 45	16/45	35,6	6,19 (2,28 – 17,13)	< 0,01
Estado civil ¹				
Solteiro	27/166	16,3	1	
Casado	13/58	22,4	1,49 (0,66 – 3,31)	0,39
Amasiado	23/133	17,3	1,08 (0,56 – 2,07)	0,94
Viúvo	5/20	25,0	1,72 (0,50 – 5,63)	0,51
Separado	5/31	16,1	0,99 (0,30 – 3,04)	0,81
Grau de instrução ²				
Médio e superior	10/110	9,1	1	
Fundamental	54/281	19,2	2,38 (1,12 – 5,20)	0,23
Analfabeto	8/14	57,1	13,33 (3,32 – 55,95)	< 0,01
Renda familiar ³				
≤ a 1 Salário Mínimo	32/182	17,6	1	
2 a 5 Salário Mínimo	27/172	15,7	0,87 (0,48 – 1,59)	0,73
> 5 Salário Mínimo	5/16	31,2	2,13 (0,60 – 7,27)	0,31
Tatuagem				
Não	35/189	18,5	1	
Sim	38/220	17,3	0,92 (0,54 – 1,57)	0,84
Piercing ⁴				
Não	61/325	18,8	1	
Sim	11/82	13,4	0,67 (0,31 – 1,40)	0,33
Compartilhamento de objetos de uso pessoal ⁵				
Não	34/200	17,0	1	
Sim	38/206	18,4	1,10 (0,64 – 1,90)	0,80
Tratamento dentário ²				
Não	12/50	24,0	1	
Sim	60/355	16,9	0,64 (0,30 – 1,39)	0,30
DST ⁶				
Não	35/272	12,9	1	
Sim	37/129	28,7	2,72 (1,57 – 4,74)	< 0,01
Uso de preservativo ⁷				
Sempre	16/84	19,0	1	
Ocasionalmente	36/221	16,3	0,83 (0,41 – 1,67)	0,69
Nunca	20/99	20,2	1,08 (0,49 – 2,38)	0,99
Relação homossexual ⁸				
Não	44/312	14,1	1	
Sim	26/90	28,9	2,47 (1,37 – 4,47)	< 0,01
Número de parceiros ⁹				
1	16/94	17,0	1	
2-5	16/123	13,0	0,73 (0,32 – 1,65)	0,50
>5	29/139	20,9	1,29 (0,62 – 2,67)	0,57
Usou droga ²				
Não	17/157	10,8	1	
Sim	55/248	22,2	2,35 (1,26 – 4,40)	0,05

Tabela 3b - Análise univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B, em população encarcerada, de Campo Grande-MS (n=409) (continuação)

Variáveis	HBV Positivo/total	%	Odds ratio (IC¹⁰ 95%)	p
Uso de droga injetável				
Não	46/217	21,1	1	
Sim	7/31	22,5	1,08 (0,40 – 2,86)	0,95
Acupuntura ⁵				
Não	67/391	17,1	1	
Sim	5/15	33,3	2,42 (0,69 – 8,02)	0,20
Transfusão de sangue ⁸				
Não	48/320	15,0	1	
Sim	22/82	26,8	2,08 (1,12 – 3,84)	0,02
Cirurgia ⁴				
Não	21/167	12,6	1	
Sim	52/240	21,7	1,92 (1,07 – 3,47)	0,03
Número de prisões				
1 x	30/224	13,4	1	
2 x	18/94	19,1	1,53 (0,77 – 3,04)	0,25
≥3 x	25/91	27,5	2,45 (1,29 – 4,65)	< 0,01

⁽¹⁾ sem informação para 1 participante; ⁽²⁾ sem informação para 4 participantes; ⁽³⁾ sem informação para 39 participantes; ⁽⁴⁾ sem informação para 2 participantes; ⁽⁵⁾ sem informação para 3 participantes; ⁽⁶⁾ sem informação para 8 participantes; ⁽⁷⁾ sem informação para 5 participantes; ⁽⁸⁾ sem informação para 7 participantes; ⁽⁹⁾ sem informação para 53 participantes; ⁽¹⁰⁾ Intervalo de Confiança

Após a análise multivariada, ajustada para variáveis confundidoras, verificou-se que ser do sexo masculino, ter idade entre 36 e 45 anos, ser analfabeto e ter relação homossexual permaneceram associados à infecção pelo HBV.

Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B, em população encarcerada, de Campo Grande-MS, (n = 409)

Fatores de Risco	Odds ratio não ajustada		<i>p</i>	Odds ratio ajustada	
	HBV Pos./Total	(IC ¹ 95%)		(IC ¹ 95%)	<i>p</i>
Sexo		1		1	
Feminino	34/243	1		1	
Masculino	39/166	1,89 (1,10 – 3,24)	0,02	3,4 (1,7 – 7,0)	< 0,01
Idade/anos					
≤ 25	9/110	1		1	
26 - 35	23/161	1,87 (0,78 – 4,57)	0,18	0,9 (0,3 – 2,6)	0,97
36 - 45	25/93	4,13 (1,71 – 10,21)	< 0,01	3,1 (1,1 – 8,4)	0,02
>45	16/45	6,19 (2,28 – 17,13)	< 0,01	4,8 (1,5 – 15,2)	0,08
Grau de instrução ²					
Médio e superior	10/110	1		1	
Fundamental	54/281	2,38 (1,12 – 5,20)	0,22	3,1 (1,2 – 7,9)	0,13
Analfabeto	8/14	13,33 (3,3 – 55,95)	< 0,01	27,1 (4,0 – 181,6)	< 0,01
DST ³					
Não	35/272	1		1	
Sim	37/129	2,72 (1,57 – 4,74)	< 0,01	14 (0,7 – 2,9)	0,40
Relação homossexual ⁴					
Não	44/312	1		1	
Sim	26/90	2,47 (1,37 – 4,47)	< 0,01	3,2 (1,5 – 6,8)	< 0,01
Usou droga ²					
Não	17/157	1		1	
Sim	55/248	2,35 (1,26 – 4,40)	0,05	1,5 (0,7 – 3,2)	0,23
Transfusão de sangue ⁴					
Não	48/320	1		1	
Sim	22/82	2,08 (1,12 – 3,84)	0,02	1,18 (0,5 – 2,6)	0,67
Cirurgia ⁵					
Não	21/167	1		1	
Sim	52/240	1,92 (1,07 – 3,47)	0,02	2,0 (0,9 – 4,3)	0,05
Número de prisões					
1 x	30/224	1		1	
2 x	18/94	1,53 (0,77 – 3,04)	0,25	1,4 (0,6 – 3,3)	0,30
≥ 3x	25/91	2,45 (1,29 – 4,65)	< 0,01	3,0 (0,5 – 17,9)	0,20

(1) Intervalo de Confiança; (2) Sem Informação para 4 participantes; (3) Sem Informação para 8 participantes; (4) Sem Informação para 7 participantes; (5) Sem Informação para 3 participantes

5.4 Características sorológicas e moleculares dos pacientes HBsAg

Das 73 amostras anti-HBc reagentes, duas apresentaram positividade para o marcador HBsAg. Estas foram submetidas à detecção de HBeAg e anti-HBe, sendo que apenas uma apresentou reatividade para o marcador de replicação viral HBeAg.

As amostras reagentes para o marcador HBsAg foram submetidas à detecção do HBV-DNA, sendo este detectado por *semi-nested* PCR nas duas amostras HBsAg positivas (100%).

As amostras HBV DNA positivas foram genotipadas pela técnica RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorfism*), sendo estas pertencentes aos genótipos A e D.

Amostra	HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA	Genótipo
PR - 120	+	-	+	D
PR - 188	-	+	+	A

Figura 23 – Características sorológicas e moleculares dos pacientes HBsAg positivos

5.5 Prevalência da infecção oculta

As 71 amostras reagentes para o marcador de infecção anti-HBc foram submetidas à pesquisa do HBV DNA para investigação de hepatite B oculta, não sendo este marcador detectado nas amostras testadas.

6 DISCUSSÃO

A relevância da infecção pelo vírus da hepatite B e o impacto desse agravo na população, bem como o potencial infeccioso e lesivo do vírus tornam a hepatite B um problema de saúde pública. Quando este agravo acomete população privada de liberdade, dentro de um sistema fechado de convivência interpessoal, as questões relacionadas ao conhecimento dos fatores de risco e às características da população estudada revestem-se de importância, pois assume caráter norteador de ações preventivas específicas.

A população encarcerada encontra-se à margem de praticamente todos os programas de prevenção e assistência médica, de modo que as condições encontradas no interior dos presídios são extremamente favoráveis para a disseminação de doenças. Neste contexto, os comportamentos sexuais de risco, promiscuidade, uso de drogas ilícitas, abuso físico, alto índice de violência, a superlotação, péssimas condições nas instalações dos presídios e a ociosidade dos detentos favorecem mais o agravamento de sua condição do que a recuperação pelo crime cometido (HUMAN 1998; VARELLA 1999).

A investigação da prevalência da infecção pelo HBV associada à análise dos fatores de risco, objeto deste estudo, é o primeiro trabalho com estas características realizado em população encarcerada de Campo Grande-MS.

Com relação às características sócio-demográficas da população estudada, observa-se que a faixa etária predominante é jovem (até 35 anos), o que não difere de outros estudos realizados no Brasil e na Europa. Esses achados confirmam que as atividades criminais (furto, roubo e homicídio) são cometidas, majoritariamente por indivíduos jovens (BABUDIERI et al., 2005; MARTELLI et al., 1990; MASSAD et al., 1999; MIRANDA et al., 2000; STRAZZA et al., 2007).

Quanto ao estado civil da população encarcerada, foram consideradas como tendo parceiro fixo ou união estável todos aqueles que relataram ser casados ou amasiados. Entretanto a maioria dos indivíduos estudados (53%) referiram não ter parceiros fixos (solteiros, separados e viúvos) semelhantemente ao estudo de Miranda et al. (2000).

A análise da situação econômica da população mostrou que os encarcerados possuem um baixo nível sócioeconômico (44,5% informaram renda menor ou igual a 1 salário mínimo) aliado, também, a uma baixa escolaridade (68,7%, nível

fundamental). Após análise multivariada, ajustada para as variáveis confundidoras, ser analfabeto apresentou 27,1 (IC 95%:4,0-181,6) vezes mais chances de adquirir a infecção pelo HBV. Estes achados são concordantes com os dos estudos realizados por Adjei et al. (2008), Catalan-Soares, Almeida e Carneiro-Proietti, (2000) e Poulin et al. (2007).

Portanto, as características socioeconômicas encontradas no presente estudo são similares aos relatados pelo Human Rights Watch (1998) sobre a população carcerária do Brasil, no qual consta que as prisões estão abarrotadas de detentos com reduzido poder aquisitivo, que mais da metade dos presos tem menos que 30 anos e 2/3 possuem um baixo nível de escolaridade. Provavelmente, a retirada do indivíduo da sociedade para a prisão, ou o próprio envolvimento em atividades ilícitas, pode funcionar como determinantes de um baixo nível de escolaridade.

A maioria da população encarcerada estudada (62,4%) é natural de Mato Grosso do Sul. Devido à localização geográfica do Estado (fronteira seca com dois países sul-americanos), rota de narcotráfico e fluxo constante de imigrantes provenientes de outros estados ou países, era esperada a presença de detentos naturais de outros estados ou de outras nacionalidades.

A prevalência de anti-HBc na população estudada, que cumpre pena em regime fechado, foi de 17,8%. Este índice foi considerado alto quando comparado com a prevalência de anti-HBc (9,4%) (CI 95%: 7.0–11.9) em primodadores de sangue de Campo Grande-MS (AGUIAR et al., 2001). Uma prevalência maior em detentos do que em doadores de sangue pode ser justificada pelo fato de que a população encarcerada apresenta fatores comportamentais associados ao risco que favorecem a elevada prevalência da infecção pelo HBV neste contingente populacional (CATALAN-SOARES; ALMEIDA; CARNEIRO-PROIETTI, 2000).

Quando comparado com estudos realizados no Brasil em populações prisionais, o percentual de anti-HBc de 17,8% (IC 95%: 14,1-26,6) assemelha-se ao encontrado por Catalan-Soares, Almeida e Carneiro-Proietti (2000), em Manhuaçu-MG (17,5%), entretanto é superior a prevalência de 1,89% relatada por Jabur, Baldy e Quesada (1991) em Londrina-PR e de 11,1% encontrada em Salvador-BA (Fialho et al. 2008). A prevalência de infecção pelo HBV do presente estudo assemelha-se às encontradas em estudos conduzidos em outros países como nos EUA (20,5%) por Khan et al. (2005), e em Ghana (17,4%) por Adjei et. al (2008) e é superior à encontrada por Allwright et al. (2000) de 8,7%, na Irlanda, e em estudos europeus

desenvolvidos por Stark et al (1997), em Berlim, com prevalência de 3,9% e Weild et al. (2000), na Inglaterra, com 7,0%. O índice encontrado no presente estudo foi inferior às prevalências para o anti-HBc de 52,7% na Itália e de 29,5% no Tennessee-EUA (Babudieri et al., 2005; Decker et al., 1984).

A detecção do marcador HBsAg na população encarcerada de Campo Grande revelou uma baixa prevalência (0,5%) (IC 95%: 0,3-0,7); este resultado é compatível com os apresentados por Martelli (1999) em doadores de sangue de Goiânia (0,8%), e superior ao encontrado em primodoadores (0,11%) de Campo Grande-MS (AGUIAR et al., 2001). Entretanto, é inferior a 2,2% observado em populações afro-descendentes de Mato Grosso do Sul (MOTTA-CASTRO et al., 2005).

Com relação aos perfis sorológicos observados nos indivíduos infectados, 13,7% apresentavam o marcador sorológico anti-HBc associado ao marcador de imunidade anti-HBs, e 3,6% apresentavam anti-HBc isolado. Estes índices assemelham-se aos encontrados na população prisional dos EUA, segundo estudo de Khan et al. (2005).

Apenas 24% dos indivíduos estudados apresentaram anti-HBs isolado, marcador de resposta vacinal, reflexo de uma baixa cobertura vacinal nesta população. Este percentual assemelha-se ao encontrado por Decker et al. (1984) em população prisional no Tennessee-EUA (22,8%), e é superior ao encontrado por Passadouro (2004), em Portugal (15,7%).

Vale ressaltar que grande parte dos indivíduos não apresentou positividade para qualquer marcador sorológico da hepatite B (58,0%), revelando um índice alto de pessoas ainda suscetíveis à infecção pelo HBV e expostas aos riscos inerentes as condições de encarceramento. Este resultado foi semelhante ao encontrado por Passadouro (2004) em Portugal (44%). Tais resultados indicam a vulnerabilidade da população carcerária à infecção pelo HBV, e ressalta a necessidade urgente de implantação de esquemas de vacinação neste grupo populacional diferenciado, que se comporta como concentrador e disseminador de doenças infecciosas, tanto no ambiente prisional (visitas íntimas), quanto no retorno destes à sociedade.

A distribuição da infecção pelo HBV por faixa etária apresentou uma elevação gradativa conforme o aumento da idade, a exemplo dos achados de Motta-Castro et al. (2003), Souza et al. (2004) e Matos et al. (2009). Na presente pesquisa, a variável idade mostrou associação significativa nas análises univariada e multivariada. Na

análise multivariada, indivíduos com idade acima de 35 apresentaram 3,1 vezes mais chance de contrair o HBV do que aqueles com idade inferior, indicando que provavelmente, os mecanismos de transmissão do vírus nesta população estejam relacionados a fatores comportamentais de risco adquiridos ao longo da vida.

A prevalência da infecção pelo HBV foi maior em indivíduos do sexo masculino em relação ao feminino (23,5% vs 14,0%). Esta evidência foi confirmada, após análise multivariada ajustada para as variáveis consideradas confundidoras, onde os indivíduos do sexo masculino apresentaram 3,4 (IC 95%: 1,7-7,0) vezes mais chance de adquirir a infecção pelo HBV. Este fato pode indicar maior frequência de fatores comportamentais de risco, principalmente no que se refere à atividade sexual, nos indivíduos de sexo masculino, como observado em outros estudos (LEWIS-XIMENES et al., 2001; FERREIRA et al., 2006; MARTELLI et al., 1990; HOU et al., 2005).

É consenso e de conhecimento geral que a população carcerária possui hábitos sociais e fatores de risco diferenciados e potencializados, dentro de um sistema fechado e de convivência intensa, devido à superlotação observada na maioria das instituições penais. Dentro desta realidade, as infecções sexualmente transmissíveis estão presentes e relacionadas ao comportamento sexual de risco (BUTLER, 1997; JAVADI; AVIJGAN; HAFIZI, 2006; VARELLA, 1999).

Apesar da via sexual ser uma importante via de transmissão do HBV nesta população, o relato de história de DST não permaneceu estatisticamente associado à infecção pelo HBV após a análise multivariada. Porém, o resultado da análise univariada sugeriu que indivíduos que relataram antecedente de doenças sexualmente transmissíveis apresentaram 2,72 (IC 95%: 1,57-4,74; $p < 0,01$) vezes mais chances de exposição ao HBV, podendo este fator de risco contribuir para a transmissão do HBV entre os detentos. Esta associação estatística foi significativa também, em outros estudos realizados em populações carcerárias (PASSOS; FIGUEIREDO, 2004; CATALAN-SOARES; ALMEIDA; CARNEIRO-PROIETTI, 2000).

Na questão da orientação sexual, verificou-se que 21,8% dos investigados afirmaram ter relações homossexuais. A análise multivariada revelou associação estatística entre a infecção pelo HBV e relato de atividade sexual com parceiro do mesmo sexo, fundamentando a hipótese de que esta atividade constitui um importante fator associado ao risco para a ocorrência da hepatite B. Além disso, o risco de transmissão do HBV entre homens que fazem sexo com homens é

favorecido pela presença do vírus do HBV no sêmen e pelas conseqüências de uma relação sexual anal, que são os microtraumatismos da mucosa peniana e retal (ALLWRIGHT et al., 2000; FIGUEIREDO; VERAS; LUNA, 1996; SCHREEDER et al., 1982). De fato, durante as entrevistas, foi citado que o sexo entre homossexuais no ambiente prisional ocorre, muitas vezes, por diversão, coerção, como forma de pagamento de dívidas, e que a realização de atos sexuais promíscuos ocorre mais freqüentemente após o uso de drogas.

O histórico de uso de drogas é primordial quando se investiga a possibilidade de ocorrência de doenças de transmissão parenteral e sexual, como a infecção pelo HBV. Há vínculo consistente entre população prisional e o uso de drogas ilícitas, porque seu uso é considerado delito criminal no Brasil. O uso de drogas ilícita não injetável e injetável expõe o usuário a adquirir a infecção pelo HBV pela via de transmissão sexual, pois estes indivíduos tendem a ter múltiplos parceiros(as) sexuais, procuram mais profissionais do sexo, usam menos preservativos e têm mais DST (ROSS et. al., 2003; SHARMA; AGGARREAL; DUBEY, 2002). Apesar da proibição do uso de drogas no sistema carcerário, muitos encarcerados relataram história de uso anterior ou atual de drogas ilícitas. Após análise multivariada, o relato de uso de drogas não mostrou associação significativa com a infecção pelo HBV, mesmo tendo apresentado valor próximo ao significativo ($p=0,05$) na análise univariada. O uso de drogas injetáveis também não foi um fator associado à infecção pelo vírus da hepatite B após análise univariada, diferentemente do observado na maior parte dos estudos internacionais, como os de Macali et al. (2004), Javadi et al. (2006), Allwright et al. (2000) e Babudieri et al. (2005), que apontam a transmissão parenteral por compartilhamento de seringas e agulhas como o principal fator de risco para a infecção pelo HBV.

Merece ser destacada a importância da exposição percutânea, particularmente a transfusão sanguínea. A história deste procedimento quando relatada, apresentou 2,08 (IC 95%: 1,12-3,84, $p = 0,02$) vezes mais chance de ter sido exposto ao HBV do que os que não relataram este procedimento quando da análise univariada. Os estudos consultados que incluíram população carcerária, não consideraram a transfusão de sangue entre as variáveis analisadas, fator este, que inviabiliza a comparabilidade dos achados deste estudo. Após análise multivariada, este fator de risco não apresentou significância estatística.

A caracterização genômica das amostras estudadas, pelo método de RFLP da região pré-S/S, possibilitou a identificação dos genótipos A e D nas amostras HBV DNA positivas. Estes resultados estão de acordo com os genótipos mais frequentemente encontrados no Brasil (ARAUJO et al., 2004; MELLO et al., 2007; MOTTA-CASTRO et al., 2005; MORAES; GOMES; NIEL, 1996; TELES et al., 1999; TELES et al., 2002; SITINIK et al., 2004). A presença do genótipo A na população estudada reflete, provavelmente, a origem européia e africana da população brasileira. Com relação ao genótipo D, distribuído mundialmente inclusive em amostras brasileiras, sua identificação na população estudada está de acordo com Mello et al (2007) que encontrou o genótipo D em doadores de sangue da região Centro-Oeste.

Portanto, os resultados encontrados no presente estudo confirmam o elevado risco para a aquisição da infecção pelo HBV na população estudada, bem como evidência a importância da implantação e redirecionamento de programas sociais e de saúde contínuos, incluindo ações de educação em saúde aos detentos e familiares, estratégias de vacinação visando à prevenção e ao controle da infecção pelo vírus da hepatite B dentro e fora do ambiente prisional.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite B na população encarcerada foi de 17,8% e o índice de positividade para o HBsAg de 0,5% evidencia um importante índice de infecção pelo vírus da hepatite B na população estudada;
- após análise multivariada, fatores como sexo masculino, ter idade entre 36 e 45 anos, analfabetismo e homossexualismo permaneceram associados à infecção pelo HBV na população encarcerada estudada;
- não foi encontrada infecção oculta pelo HBV nos indivíduos anti-HBc positivos;
- foram encontrados os genótipos A e D nas amostras HBsAg positivas;
- o baixo índice de indivíduos imunes e o grande contingente de indivíduos suscetíveis (58%) à infecção pelo HBV, associados às condições de confinamento reforçam a necessidade da implantação de medidas efetivas de controle e prevenção da hepatite B na população encarcerada.

REFERÊNCIAS

- ADJEI, A. A.; ARMAH, H. B.; GBAGBO, F.; AMPOFO, W. K.; BOAMAH, I.; ADUGYAMFI, C.; ASARE, I.; HESSE, I. F.; MENSAH, G. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: a national multicenter study. **BMC Infectious Disease**, v. 7, n. 8, p. 33, Mar. 2008.
- AGUIAR, J. I.; AGUIAR, E.; PANIAGO, A.; CUNHA, R. V.; GALVÃO, L.; DAHER, R. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors in the Middle West region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 185-187, 2001.
- ALLWRIGHT, S.; BRADLEY, F.; LONG, J.; BARRY, J.; THORNTON, L.; PARRY, J. V. Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: results of a national cross sectional survey. **British Medical Journal**, v. 321, p.78-82, July 2000.
- ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **Journal of Hepatology**, v. 39, n. 2, p. S64-S69, 2003.
- ARAÚJO, N.M.; MELLO, F.C.A.; YOSHIDA, C.F.T.; NIEL, C.; GOMES, S. High proportion of subgroup A (genotype A) among Brazilian isolates of hepatitis B virus. **Archives of Virology**, v. 149, n. 7, p. 1383-1395, July 2004.
- ARAUZ-RUIZ, P.; NORDER, H.; ROBERTSON, B. H.; MAGNIUS, L. O. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. **Journal of General Virology**, v. 83, p. 2059-2073, 2002.
- ARBOLEDA, M.; CASTILHO, M. C.; FONSECA, J. C. F.; ALBUQUERQUE, B. C.; SABOIA, R. C.; YOSHIDA, C. F. T. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus infection in the northern region of Amazonas, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 5, p. 481-483, Sept./Oct. 1995.
- ARBUTHNOT, P.; KEW, M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 82, n. 2, p. 77-100, 2001.
- BACKMUND, M.; MEYER, M.; SCHUETZ, C.; REIMER, J. Factors associated with exposure to hepatitis B virus in injection drug users. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 84, n. 2, p.154-159, Dec. 2006.
- BABUDIERI, S.; LONGO, B.; SARMATI, L.; STARNINI, G.; DORI, L.; SULIGOI, B.; CARBONARA, S.; MONARCA, R.; QUERCIA, G.; FLORENZANO, G.; NOVATI, S.; SARDO, A.; IOVINELLA, V.; CASTI, A.; ROMANO, A.; UCCELLA, I.; MAIDA, I.; BRUNETI, V.; MURA, M. S.; ANDREONI, M.; REZZA, G. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. **Journal of Medical Virology**, v. 76, n. 3, p. 311-317, May 2005.
- BATISTA, S. M. F.; ANDREASI, M. S. A.; BORGES, A. M. T.; LINDENBERG, A. S. C.; SILVA, A. L.; FERNANDES, T. D.; PEREIRA, E. F.; BASMAGE, E. A. M.; CARDOSO, D. D. P. Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and

vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 3, p. 263-267, May 2006.

BANCROFT, W. H.; MUNDON, F. K.; RUSSEL, P. K. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. **The Journal of Immunology**, v. 109, n. 4, p. 842-848, 1972.

BANERJEE, A.; KURBANOV, F.; DATTA, S.; CHANDRA, P. K.; TANAKA, Y.; MIZOKAMI, M.; CHAKRAVARTY R. Phylogenetic relatedness and genetic diversity of hepatitis B virus isolates in Eastern India. **Journal of Medical Virology**, v. 78, n. 9, p. 1164-1174, Sept. 2006.

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

BARRERA, A.; GUERRA, B.; NOTVALL, L.; LANFORD, R. E. Mapping of hepatitis B vírus pré-S1 domain involved in receptor recognition. **Journal Virology**, v. 79, n. 15, p. 9786-9798, Apr. 2005.

BARTHOLOMEUSZ A, LOCARNINI S. Hepatitis B virus mutations associated with antiviral therapy. **Journal of Medical Virology**, v. 78, n. 1, p. 52-55, 2006.

BAUMERT, T. F.; THIMME, R.; VON WEIZSÄCKER, F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 1, p. 82-90, Jan. 2007.

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

BEESON, P. B. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. **The Journal of American Medical Association**, v. 121, n. 17, p. 1332-1334, Apr. 1943.

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

BIGGER, J. W. Jaundice in syphilitics under treatment: possible transmission of a virus. **British Medical Bulletin**, v. 1, n. 10, p. 116, 1943.

BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J. S.; HUNGERFORD D. A.; LONDON, W. T.; SUTNICK, A. L. A serum antigen (Australia antigen) in down's syndrome, leukemia and hepatitis. **Annals of Internal Medicine**, n. 66, p. 924-931, 1967.

BLUMBERG, B. S. Australia antigen and the biology of hepatitis. **Science**, n. 197, p. 17-25, 1977.

BOND, W. W.; FAVERO, M. S.; PETERSEN, N. J.; GRAVELLE, C. R.; EBERT, J. W.; MAYNARD, J. E. Hepatitis B virus after drying and storage for one week. **Lancet**, v. 1, n. 8219, p. 550-551, Mar 1981.

BOTTECCHIA, M.; SOUTO, F. J. D.; Ó, K.; AMENDOLA, M.; BRANDÃO, C.; NIEL, C.; GOMES, S. A. Hepatitis B virus genotypes and resistance mutations in patients under long term lamivudine therapy: characterization of genotype G in Brazil. **BMC Microbiology**, v. 8, n. 11, p. 1-10, January 2008.

BOTELHO, C. A. O.; TOMAZ, C. A. B.; CUNHA, R. V.; BOTELHO, M. A. O.; BOTELHO, L. O.; ASSIS, D. M.; PINHO, D. L. M. Prevalência dos agravos triados no programa de proteção à gestante do estado de Mato Grosso do Sul de 2004 a 2007. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 4, p. 341-353, out./dez. 2008.

BOWDEN, S. Serological and molecular diagnosis. The Control of Chronic Hepatitis B: The Role for Chemoprevention **Seminars in Liver Diseases**, n. 26, v. 2, p. 97-103, May 2006.

BOWYER, S. M.; Van STADEN, L.; KEW, M. C.; SIM J. G. A unique segment of the hepatitis B virus group A genotype identified in isolates from South Africa. **Journal of General Virology**, v. 78, n. 7, p. 1719-1729, 1997.

BRAGA, W. S. M.; SILVA, E. B.; SOUZA, R. A. B.; TOSTA, C. E. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e pelo plasmódio em Lábrea, Amazonas: estimativa da ocorrência de prováveis coinfeções. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 38, n. 3, p. 218-223, 2005.

BRASIL. Lei nº 7.210 de 11 de julho de 1984. Institui a Lei Execução Penal. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 jul. 1984. Disponível em: <<http://e-legis.br/leisref/public/showAct.php?id=58638word=consultivo#>>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Normas de pesquisa envolvendo seres humanos**. (Resolução 196/96 e outras). 2. ed. ampl. Brasília: Ministério da Saúde, 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 anos**. (Série C. Projetos e programas e relatórios). Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínicos e diretrizes terapêuticas hepatite viral crônica B: lamivudina e interferon-alfa**. Ministério da Saúde, Programa Nacional de Hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

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

BUTLER, T. G.; DOLAN, K. A.; FERSON, M. J.; McGUINNESS, L. M.; BROWN, P. R.; ROBERTSON, P. W. Hepatitis B and C in New South Wales prisons: prevalence and risk factors. **The Medical Journal of Australia**, v. 166, n. 3, p. 127-130, Feb. 1997.

BUTLER, T.; BOONWAAT, L.; HAILSTONE, S.; FALCONER, T.; LEMS, P.; GINLEY, T.; READ, V.; SMITH, N.; LEVY, M.; DORE, G.; KALDOR, J. The 2004 Australian prison entrants' blood-borne virus and risk behaviour survey. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 31, n. 1, p 44-50, Oct. 2007.

CAMPOS, R. H.; MBAYE, D. V. A.; LEONE Y PINEIRO, F. G. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 2, p. S8-S13, 2005.

CARMAN, W. F.; ZANETTI, A. R.; KARAYIANNIS, P.; WATERS, J.; MANZILLO, G.; TANZI, E.; ZUCKERMAN, A. J.; THOMAS, H. C. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. **Lancet**, v. 336, n. 8711, p. 325-329, Aug. 1990.

CARRILHO, F. J. Hepatitis B vírus infection in hemodialysis centers from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 86, Mar./Apr. 2001.

CATALAN-SOARES, B. C.; ALMEIDA, R. T. P.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B vírus (HBV) e C (HCV), do *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* entre presidiários em Manhuaçu, Minas Gerais, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 1, p. 27-30, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epi Info 2008, version 3.5.1: Program for use by public health professionals. Atlanta: CDC, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis b virus infection in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) Part 1: immunization of infants, children, and adolescents **Morbidity and Mortality Weekend Report**, v. 54, n.16, p. 1-23, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Hepatitis B vaccination for injection drug users, Pierce County, Washington, 2000. **Morbidity and Mortality Weekend Report**, v. 50, n. 19, p. 380-390, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekend Report**, v. 40, n. 13, p. 1-25, 1991.

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

CHANG, M. H.; CHEN, C. J.; LAI, M. S.; HSU, H. M.; WU, T. C.; KONG, M. S.; LIANG, D. C. L.; SHAU, W. Y.; CHEN, D. S. Universal hepatitis b vaccination in taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children **The New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 26, p. 1855-1859, June 1997.

CLEMENTE, C. M.; CARRILHO, F. J.; PINHO, J. R.; ONO-NITA, S. K.; DA SILVA, L. C.; MOREIRA, R. C.; LEMOS, M. F.; DE CARVALHO MELLO, I. M. A phylogenetic study of hepatitis B virus in chronically infected Brazilian patients of Western and Asian descent. **Journal of Gastroenterology**, v. 44, n. 6, p. 568-76, 2009.

COELHO, H. C.; OLIVEIRA, S. A. N.; MIGUEL, J. C.; OLIVEIRA, M. L. A.; FIGUEIREDO, J. F. C.; PERDONÁ, G. C.; PASSOS, A. D. C. Soroprevalência da infecção pelo vírus da Hepatite B em uma prisão brasileira. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 2, p. 124-131, 2009.

COUROUCÉ-PAUTY, A. M.; LEMAIRE J. M.; ROUX J.F. New hepatitis B surface antigen subtypes inside the ad category. **Vox Sanguinis**, v. 27, n. 5, p. 304-308, 1978.

COUROUCÉ-PAUTY, A. M.; PLANÇON, A.; SOULIER, J. P. Distribution of HBsAg subtypes in the world. **Vox Sanguinis**, v. 44, n. 4, p. 197-211, 1983.

CROFTS, N.; STEWART, T.; HEARNE, P.; PING, X. Y.; BRESCHKIN, A. M.; LOCARNINI, S. A. Spread of bloodborne viruses among Australian prison entrants. **British Medical Journal**, v. 310, p. 285-288, 1995.

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

DAY R. F. HIV/AIDS in prision: crisis of the confined. **Body Positive**, v. 17, n. 3, p. 15-17, 2004.

DE CASTRO, L.; ARAUJO, N. M.; SABINO, R. R.; ALVARENGA, F.; YOSHIDA, C. F. T.; GOMES, S. A. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. **Europe Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease**, v. 19, n. 7, p.531-537, 2000.

DECKER, M. D.; VAUGH, W. A.; BRODIE, J. S.; HUTCHESON, R. H.; SCHAFFNER, W. The incidence of hepatitis B in Tennessee prisoners. **The Journal of Infectious Disease**, v.152, n. 1, p. 214-217, July 1985.

DECKER, M. D.; VAUGH, W. A.; BRODIE, J. S.; HUTCHESON, R. H.; SCHAFFNER, W. Seroepidemiology of hepatitis B in Tennessee prisoners. **The Journal of Infectious Disease**, v. 150, n. 3, p. 450-459, Sept. 1984.

DE GROOT, A. S. Legacy of light for women living with HIV in prison. **The Lancet**, v. 353, n. 9158, p. 1107-1108, Mar. 1999.

DE MADDALENA, C.; GIAMBELLI, C.; TANZI, E.; COLZANI, D.; SCHIAVINI M.; MILAZZO, L.; BEMINI, F.; EBRANATI, E.; CARGNEL, A.; BRUNO, R.; GALLI, M.; ZEHENDER, G. High level of genetic heterogeneity in S and P genes of genotype D hepatitis B virus. **Virology**, v. 365, n. 1, p. 113-124, 2007.

DEVESA, M.; RODRIGUEZ, C.; LEON, G.; LIPRANDI, F.; PUJOL, F. H. Clade analysis and surface antigen polymorphism of hepatitis B virus american genotypes. **Journal of Medical Virology**, v. 72, p. 377-384, 2004.

DIENSTAG, J. L.; RYAN, D. M. Occupational exposure to hepatitis-B virus in hospital personnel: Infection or immunization. **American Journal of Epidemiology**, v. 115, n. 1, p. 26-39, 1982.

DIENSTAG, J. L. Hepatitis B virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 14, p. 1486-1500, Oct. 2008.

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

FERREIRA, R. C.; TELES, S. A.; DIAS, M. A.; TAVARES, V. R.; SILVA, S. A.; GOMES, S. A.; YOSHIDA, C. F. T.; MARTINS, R. M. B. 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, Sept. 2006.

FERREIRA, M. S.; BORGES, E. S. Advances in the treatment of hepatitis B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 4, p.451-462, July/Aug. 2007.

FERREIRA, M. S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, v. 33, n. 4, p. 389-400, July/Aug. 2000.

FERREIRA, C. R. B.; YOSHIDA, C. F. T.; MERCADANTE, L. A. C.; GOMES, D. F.; OLIVEIRA, J. M.; FRANÇA, M. S.; SIDONI, M.; ENNES, I. C.; BAPTISTA, M. L.; SCHATZMAYR, H. G.; GASPARG, A. M. C. Immunization against hepatitis B in children from endemic zone: evaluation of the antibody response against the DNA recombinant vaccine (Engerix B-20MCG). **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 35, n.1, p. 89-92, Jan./Feb.1993.

FIALHO, M.; MESSIAS, M.; PAGE-SHAFFER, K.; FARRE, L.; SCHMALB, M.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; MAURO RAMOS, M.; BRITES, C. Prevalence and Risk of Blood-Borne and Sexually Transmitted Viral Infections in Incarcerated Youth in Salvador, Brazil: Opportunity and Obligation for Intervention. **AIDS and Behavior**, v. 12, n. 1, p. 17-24, July 2008.

FIGUEIREDO, G. M.; VERAS, M. A.; LUNA, E. J. Prevalence and incidence of hepatitis B and C among men who have sex with men (MSM) in São Paulo, Brazil: the Bela Vista cohort study. **International Conference AIDS**, v. 11, p. 457, 1996.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; SENEFFONTE, F. R. A.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA JUNIOR, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes vírus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas' disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 2, p. 181-187, Mar./Abr. 2007.

FIORG, A.; BELL, B. Prevention of specific infectious diseases. In: ARGUIN, P. M.; KAZARSKY, P. E.; REED, C. **Health information for international travel**. Atlanta: CDC, 2008. Cap. 4. Disponível em: <<http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbook/ch4/hep-b.aspx>>. Acesso em: 18 dez. 2008.

FOCACCIA, R.; CONCEIÇÃO, O. J. G.; SETTE JR, H.; SABINO, E.; BASSIT, L.; LOMAR, A. V. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of stratified, randomized and residence-base population. **The Brazilian of Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 2, p. 269-284, 1998.

FONSECA, J. C. F. Natural history of chronic hepatitis B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 6, p. 672-677, Nov./Dez. 2007.

FORD, P. M.; WOBESER, W. L. Health care problems in prisons. **Canadian Medical Association Journal**, v. 162, n. 5, p. 664-665, Mar. 2000

FRANÇOIS, G.; KEW, M.; VAN DAMME, M. P.; JEFFREY MPHAHLELE, J.; MEHEUS, A. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? **Vaccine**, v. 19, n. 28-29, p. 3799-3815, July 2001.

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

GANEM, D.; SCHNEIDER, R. J. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE, D. M.; HOLEY, P. M.; GRIFFIN, D. E., LAMB, R. A; MARTIN, M. A, ROIZMAN, B.; STRAUSS, S.E. **Fields virology**. 4. ed. Rio de Janeiro: Lippincott-Williams & Wilkins, 2001. p. 1285-1331.

GASPAR, A. M. C.; YOSHIDA, C. F. T. Geographic distribution of HBsAg subtypes in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 2, p. 253-258, Abr./June 1987.

GERLICH, M.; GLEBE, D.; SCHUTTLER, C. G. Deficiencies in the standardization and sensitivity of diagnostic tests for hepatitis B virus. **Journal of Viral Hepatitis**, v.14, n. 1, p. 16-21, 2007.

GOMES, S. A. Genoma viral. In: FOCACCIA, R. **Tratado de hepatites virais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. cap. 3.1, p. 108-110.

GONÇALES, F. L. Hepatite B: historia natural da infecção, apresentação clínica; complicações. In: FOCACCIA, R. **Tratado de hepatites virais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. cap. 3.4, p. 129-170.

GONÇALES, F. L.; FOCACCIA, R.; BARONE, A. A.; GONÇALES, N. S. L.; PAVAN, M. P. **Hepatitis virais**. In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. *Medicina Tropical*. 1. ed. São Paulo: Atheneu 2003. p. 397-423.

GONÇALES, N. S. L.; GONÇALES JR., F. L. Perfis sorológicos anômalos, genótipos e mutantes do VHB. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 23-27, 2006.

HANNOUN, C.; DERSTRO, M. A. S.; NORKRANS, G.; MAGNUS, L. M. Phylogeny of African complete genomes reveals a West African genotype A subtype of hepatitis B virus and relatedness between Somali and Asian A1 sequences. **Journal of General Virology**, v. 86, n. 8, p. 2163–2167, 2005.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E.; HAIDA, C. HBV viriological assessment. **Journal of Hepatology**, v. 44, p. 71-76, 2006.

HEERMANN K. H.; GOLDMANN U.; SCHWARTZ, W.; SEYFFARTH, T.; BAUMGARTEN, H.; GERLICH, W. G. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre S sequence. **Journal of Virology**, v. 52, n. 2, p. 396-402, Nov. 1984.

HELLARD, M. E.; AITKEN, C. K.; HOCKING, J. S. Tattooing in prisons: not such a pretty picture. **American Journal of Infection Control**, v. 35, n. 7, p. 477-80, 2007.

HOLLINGER, F. B. Hepatitis B virus diversity and its impact on diagnostic assays. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 14, n. 1, p. 11-15, Nov. 2007.

HOLLINGER, F. B. Hepatitis B virus. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1996. p. 2739-2807.

HOLLINGER, F. B.; LIANG, T. J. Hepatitis B virus. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2971-3036.

HOOFNAGLE, J. H. Hepatitis B: preventable and now treatable. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 10, p.1074-1076, 2006.

HOU, J.; LIU, Z.; GU, F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Internal Journal of Medical Science**, v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005.

HUMAN RIGHTS WATCH (HRW). **O Brasil atrás das grades**, 1998. Disponível em: <<http://hrw.org/portuguese/reports/presos/>>. Acesso em: 15 ago. 2008.

HUTSE, V.; VERHAEGEN, E.; COCK, L. D.; QUOILIN, S.; VANDENBERGHE, H.; HORMANS, Y.; MICHELSEN, P.; DAMME, P. V.; VLIERBERGHE, H. V.; CLAEYS,

F.; VRANCKX, R.; OYEN, H. V. Oral Fluid as a medium for the detection of hepatitis B surface antigen. **Journal of Medical Virology**, v. 77, n. 1, p. 53-56, July 2005.

HUY, T. T. T.; USHIJIMA, H.; QUANG, V. X.; WIN, K. M.; LUENGROJANAKUL, P.; KIKUCHI, K.; SATA, T.; ABE, K. Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgenotypes. **Journal of General Virology**, v. 85, p. 283-292, 2004.

HUY, T. T. T.; USHIJIMA, H.; SATA, T.; ABE, K. Genomic characterization of HBV genotype F in Bolivia: genotype F subgenotypes correlate with geographic distribution and T¹⁸⁵⁸ variant. **Archives of Virology**, v. 151, p. 589–597, 2006.

IBGE. **Estimativa populacional de Mato Grosso do Sul**, 2009. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popms.def>>. Acesso em: 18 maio 2009.

JABUR, A.; BALDY, J. L. S.; QUESADA, R. M. B. AIDS, hepatite B e sífilis: prevalência da infecção em 158 presidiários da cadeia pública de Londrina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Uberaba**, v. 24, n. 2, p. 169, 1991.

JAVADI, A. A.; AVIJGAN, M.; HAFIZI, M. Prevalence of HBV and HCV infections and associated risk factors in addict prisoners. **Iranian Journal of Public Health**, v. 35, n. 4, p. 33-36, 2006.

KARIM, S. A.; THEJPAL, R.; COOVADIA, H. Household clustering and intra-household transmission patterns of hepatitis B virus infection in South Africa. **International Journal of Epidemiology**, v. 20, n. 2, p. 495-503, 1991.

KANE, M. Epidemiology of hepatitis B infection in North America. **Vaccine**, v. 13, supl.1, p. S16-S17, 1995.

KAO, J. H.; CHEN D. S. Global control of hepatitis B virus infection. **Lancet Infection Disease**, v. 2, n. 7, p. 395-403, 2002.

KATO, H.; FUJIWARA, K.; GISH, R. G.; SAKUGAWA, H.; YOSHIZAWA, H.; SUGAUCHI, F.; ORITO, E.; UEDA, R.; TANAKA, Y.; KATO, T.; MIYAKAWA, Y.; MIZOKAMI, M. Classifying genotype F of hepatitis B virus into F1 and F2 subtypes. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 40, p. 6295-6304, 2005.

KHAN, A. J.; SIMARD, E. P.; BOWER, W. A.; WURTZEL, H. L.; KHRISTOVA, M.; WAGNER, K. D.; ARNOLD, K. E.; NAINAN, O. V.; LaMARRE, M.; MN, CFNP; BELL, B. P. Ongoing transmission of hepatitis B virus infection among inmates at a state correctional facility. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 10, p. 1793-1799, Oct. 2005.

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.

KIDD-LJUNGGREN, K.; MYHRE, E.; BLACKBERG, J. Clinical and serological variation between patients infected with different hepatitis B virus genotypes. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 12, p. 5837-5841, Dec. 2004.

KIDD-LJUNGGREN, K.; MIYAKAWA, Y.; KIDD, A. H. Genetic variability in hepatitis B viruses. **Journal of General Virology**, v. 83, p. 1267-1280, 2002.

KOPLAN, J. P.; WALKER, J. A.; BRYAN, J. A. Prevalence of hepatitis B surface antigen and antibody at a state prison in Kansas. **Journal of Infectious Disease**, v. 137, n. 4, p. 505-506, Apr. 1978.

KRAMVIS, A.; KEW, M.; FRANÇOIS, G. Hepatitis B virus genotypes. **Vaccine**, n. 23, p. 2409-2423, 2005.

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

KURBANOV, F.; TANAKA, Y.; FUJIWARA, K.; SUGAUCHI, F.; MBANYA, D.; ZEKENG, L.; NDEMBI, N.; NGANSOP, C.; KAPTUE, L.; MIURA, T.; IDO, E.; HAYAMI, M.; ICHIMURA, H.; MIZOKAMI, M. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon. **Journal of General Virology**, n. 86, p. 2047-2056, 2005.

LAI, C. L.; RATZIU, V.; YUEN, M. F.; POYNARD, T. Viral hepatitis B. **Lancet**, v. 362, n. 9401, p. 2089-2094, 2003.

LAVANCHY, D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 1, p. 1-3, 2005.

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

LE BOUVIER, G. L. The heterogeneity of australian antigen. **Journal of Infection Diseases**, v. 123, n. 6, p. 671-675, June 1971.

LE BOUVIER, G. L. Seroanalysis by immune diffusion: the sobtypes of type hepatitis virus. In: VYAS, G. N.; PERKINS, A.; SCHMID, R. **Hepatitis and blood transfusion**. New York: Grune and Stratton, 1972. p. 97-110.

LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 24, p. 1733-1743, Dec. 1997.

LEWIS-XIMENEZ, L. L.; OLIVEIRA, J. M.; MERCADANTE, L. A. C.; DE CASTRO, L.; SANTA CATHARINA, W.; STUVER, S.; YOSHIDA, C. F. T. Serological and vaccination profile of hemodialysis patients during an outbreak of hepatitis B virus infection. **Nephron Journal**, v. 87, n. 1, p. 19-26, 2001.

LIAO, K. F.; LAI, S. W.; CHANG, W. L.; HSU, N. Y. Screening for viral hepatitis among male non-drug-abuse prisoners. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 41, n. 8, p. 969-973, 2006.

LIM, C. K.; TAN, J. T. M.; KHOO, J. B. S.; RAVICHANDRAN, A.; LOW, H. M.; CHAN, Y. C.; TON, S. H. Correlations of HBV genotypes, mutations affecting HBeAg expression and HBeAg/anti-HBe status in HBV carriers. **International Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 14-20, 2006.

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**, v. 70, n. 4, p. 141-145, April 2007.

LOCARNINI, S.; OMATA, M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. **Liver International**, v. 26, p. 11-22, 2006.

LOCARNINI, S. Molecular virology of hepatitis B virus. **Seminars in Liver Disease**, v. 24, n. 1, p. 3-10, 2004.

LOHITA, S.; LOHITA, G.; CAIRES, S. Epidemiology of hepatitis B infection in institutionalized mentally retarded clients. **American Journal of Public Health**, v. 76, n. 7, p. 799-802, 1986.

LONG, J.; ALLWRIGHT, S.; BARRY, J.; REYNOLDS, S. R.; THORNTON, L.; BRADLEY, F.; PARRY, J. V. Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey. **British Medical Journal**, n. 323, p. 1209-1213, Nov. 2001.

LÜSEBRINK, J.; SCHILDGEN, V.; SCHILDGEN, O. HBV Virology. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J.; SARRAZIN, C.; WEDEMEYER, H. **Hepatology: a clinical textbook**. Germany: Frankfurt, 2009. Cap. 5, p. 55-74.

LUSIDA, M. I.; NUGRAHAPUTRA, V. E.; SOETJIPTO, HANDAJANI, R.; NAGANO-FUJI, M.; SASAYAMA, M.; UTSUMI, T.; HOTTA, H. Novel subgenotypes of Hepatitis Virus Genotypes C and D in Padua, Indonesia. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, p. 2160-2166, July 2008.

MACALINO, G. E.; VLAHOV, D.; SANFORD-COLBY, S.; PATEL S.; SABIN, K.; SALAS, C.; RICH, J. D. Prevalence and incidence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among males in Rhode Island prisons. **American Journal of Public Health**, v. 94, n. 7, p. 1218-1223, July 2004.

MADDREY, W. C. Hepatitis B: an important public health issue. **Journal of Medical Virology**, v. 61, n. 3, p. 362-366, July 2000.

MAGNIUS L. O.; NORDER H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. **Intervirology**, v. 38, n. 1-2, p. 24-34, 1995.

MAGGIORE, Q.; CATALANO, C. Viral hepatitis in dialysis units: a changing scenario. **Contributions Nephrology**, v. 61, p. 240-53, 1988.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado e Justiça. Agência Estadual de Administração do Sistema Penitenciário do Estado de Mato Grosso do Sul/AGEPEN. **Classificação e lotação das unidades penais/MS**. Maio 2009.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde, SINAN-NET/SES/DST-Aids. **Relatório de casos notificados de hepatite B/MS**. Maio, 2009.

MATOS, M. A.; REIS, N. R. S.; KLOZLOWKI, A. G.; TELES, S. A.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MELLO, F. C. A.; GOES, S. A.; MARTINS, R. M. B. Epidemiological study of hepatitis A, B and C in the largest afro-brazilian isolated community. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Feb. 2009.

MARTELLI, C. M. T.; ANDRADE, A. L. L. S.; CARDOSO, D. D. P.; SOUSA, L. C. S.; SILVA, S. A.; SOUSA, M. A.; ZICKER, F. Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em prisioneiros e primodoadores de sangue. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 270-276, 1990.

MARTIN, R. E. Would female inmate accept Papanicolaou smear screening if it was offered to them during their incarceration? **Canadian Medical Association Journal**, v. 162, n. 5, p. 657-658, 2000.

MASSAD, E.; ROZMAN, M.; AZEVEDO, R. S.; SILVEIRA, A. S. B.; TAKEY, K.; YAMAMOTO, Y. I.; STRAZZA, L.; FERREIRA, M. M. C.; CARVALHO, H. B.; BURRATTINI, M. N. Seroprevalence of HIV, HCV and syphilis in Brazilian prisoners: preponderance of parenteral transmission. **European Journal of epidemiology**, v. 15, n. 5, p. 439-445, May 1999.

MELLO, F. C.; SOUTO, F. J.; NABUCO, L. C.; VILLELA-NOGUEIRA, C. A.; COELHO, H. S.; FRANZ, H. C.; SARAIVA, J. C.; VIRGOLINO, H. A.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MELO, M. M.; MARTINS, R. M.; GOMES, S. A. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. **BMC Microbiology**, n. 23, v. 7, p. 103-111, 2007.

MENENDEZ, C.; SANCHES-TAPIAS, J. M.; KAHIGAWA, E.; MSHINDA, H.; COSTA, J.; VIDAL, J.; Prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis viruses B, C, and E in Southern Tanzania. **Journal of Medical Virology**, v. 58, p. 215-220, 1999.

MICHELSEN, P. P.; FRANQUE, S. M.; Van DONGEN J. L. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 3, n. 26, p. 1-18, May 2005.

MIRANDA, A. E.; VARGAS, P. M.; ST. LOUIS, M. E.; VIANA, M. C. Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 27, n. 9, p. 491-495, Oct. 2000.

MORAES, M. T. B.; GOMES, S. A.; NIEL, C. Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brazil. **Archives of Virology**, v. 141, n. 9, p. 1767-1773, 1996

MOTTA-CASTRO, A. R. C.; YOSHIDA, C. F. T.; LEMOS, C. R. S.; OLIVEIRA, J. M.; CUNHA, R. V.; LEWIS-XIMENES, L. L.; CABELLO, P. H.; LIMA, K. M. B.; MARTINS, R. M. B. Seroprevalence of hepatitis B virus infection among an afro-descendent community in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 1, p. 13-17, 2003.

MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MARTINS, R. M. B.; YOSHIDA, C. F. T.; TELES, S. A.; PANIAGO, A. M.; LIMA, K. M. B.; GOMES, S. A. Hepatitis B virus infection in isolated Afro-Brazilian communities. **Journal of Medical Virology**, v. 77, n. 2, p.188-193, Oct. 2005.

MURRAY, R. P.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 62, p. 561.

NAUMANN, H.; SCHAEFER, S.; YOSHIDA, C. F.; GASPAR, A. M.; REPP, R.; GERLICH, W. H. Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype *adw4*. **Journal of General Virology**, v. 74, n. 8, p. 1672-1682, 1993.

NEURATH, A. R.; KENT, S. B.; PARKER, K.; PRINCE, A. M.; STRICK, N.; BROTMAN, B.; SPROUL, P. Antibodies to a synthetic peptide from the preS 120-145 region of the hepatitis B virus envelope are virus neutralizing. **Vaccine**, v. 4, n. 1, p. 35-37, Mar. 1986.

NORDER, H.; HAMMAS, B.; LOFDAHL, S.; COUROUCÉ, A. M.; MAGNIUS, L. O. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strain. **Journal of General Virology**, v. 73, n. 5, p. 1201-1208, 1992.

NORDER, H.; COUROUCÉ, A. M.; COURSAGET, P.; ECHEVARRIA, J. M.; LEE, S. D.; MUSHAHWAR, I. K.; ROBERTSON B. H.; LOCARNINI, S.; MAGNIUS, L. O. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. **Intervirology**, v. 47, n. 6, p. 289-309, 2004.

OKAMOTO, H.; TSUDA, F.; SAKUGAWA, H.; SASTROSOEWIGNJO, R. I.; IMAI, M.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. **Journal of General Virology**, v. 69, n. 10, p. 2575-2583, Oct. 1988.

PARANÁ, R.; ALMEIDA, D. HBV epidemiology in Latin América. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 1, p. 130-133, 2005.

PASSADOURO, R. Prevalência e factores de risco das infecções por VIH, hepatite B e C num estabelecimento prisional de Leiria. **Acta Médica Portuguesa**, v. 17, p. 381-384, 2004.

PASSOS, A. D. C.; FIGUEIREDO, J. F. C. Fatores de risco para doenças sexualmente transmissíveis entre prostitutas e travestis de Ribeirão Preto, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 16, n. 2, p. 95-101, 2004.

PAWLOTSKY, J.; DUSHEIKO, G.; HATZAKIS, A.; LAU, D.; LAU, G.; LIANG, T.; LOCARNINI, S.; MARTIN, P.; RICHMAN, D.; ZOULIM, F. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach, **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 405-415, Feb. 2008.

PAWLOTSKY, J. M. Molecular diagnosis of viral hepatitis. **Gastroenterology**, v. 122, n. 6, p. 1554-1568, Maio 2002.

PÉREZ, V. Viral hepatitis: historical perspectives from the 20th to the 21st century. **Archives of Medical Research**, v. 38, n. 6, p. 593-605, Aug. 2007.

PERKINS, J. A. **Infectious disease – HBV**, 2002. Disponível em: <<http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html> 2002>. Acesso em: 19 ago. 2008.

PINHAL, M. A. S.; UGOLINI, M. R.; SANTOS, J. P. M.; TANIGUTI, L. S. O papel da proteína HBx no desenvolvimento do hepatocarcinoma celular. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 32, n. 1, p. 38-47, 2007.

PONTISSO, P.; RUVOLETTO, M. G.; GERLICH, W. H.; HEERMANN, K. H.; BARDINI, R.; ALBERTI, A. Identification of an attachment site for human liver plasma membranes on hepatitis B virus particles. **Virology**, v. 173, n. 2, p. 522-530, Dec. 1989.

POULIN, C.; ALARY, M.; GILLES LAMBERT, G.; GODIN, G.; LANDRY, S.; GAGNON, H.; DEMERS, E.; MORARESCU, E.; ROCHEFORT, J.; CLAESSENS, C. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons. **Canadian Medical Association Journal**, v. 177, n. 3, p. 252-256, July 2007.

PRINCE, A. M. Relation of Australia and SH antigens. **Lancet**, v. 2, p. 462-463, 1968.

REDEKER, A. G.; MOSLEY, J. W.; GOCKE, D. J.; MCKEE, A. P.; POLLACK, W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 293, n. 21, p. 1055-1059, 1975.

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

RODRIGUES, F. P. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em usuários de drogas ilícitas em Campo Grande, MS**. 2006. 74 f. Dissertação (Mestrado em Cuidado em Enfermagem) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem, Goiânia, 2006.

ROSS, L.; KOHLER, C. L.; GRIMLEY, D. M.; BELLIS, J. Intention to use condoms among three low-income, urban African American subgroups: cocaine users, noncocaine drug users. **Journal of Urban Health**, v. 80, n. 1, p. 147-160, May 2006.

SABBATANI, S.; GIULIANI, R.; FULGARO, C.; PAOLILO, P.; BALDI, E.; CHIODO, F. HIVAb, HCVAb and HBsAg seroprevalence among inmates of the prison of Bologna and the effect of counselling on the compliance of proposed tests. **Epidemiologia e Prevenzione**, v. 28, n. 3, p. 163-168, 2004.

SAKAMOTO, T.; TANAKA, Y.; ORITO, E.; CO, J.; CLAVIO, J.; SUGAUCHI, F.; ITO, K.; QUINO, A.; UEDA, R.; SOLLANO, J.; MIZOKAMI, M. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. **Journal of General Virology**, v. 87, p. 1873-1882, 2006.

SALKIC, N. N.; ZILDZIC, M.; MUMINHODZIC, K.; PAVLOVIC-CALIC, N.; ZEREM, E.; AHMETAGIC, S.; MOTT-DIVKOVIC, S.; ALIBEGOVIĆ, E. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n. 2, p. 113-118, Feb. 2007.

SALKIC, N. N.; ZEREM, A. E.; ZILDZIC, A. M.; AHMETAGIC, A. S.; CICKUSIC, B. E.; LJUCAD, C. F. Risk factors for intrafamilial spread of hepatitis B in northeastern Bosnia and Herzegovina. **Annals of Saudi Medicine**, v. 29, n. 1, p. 41-45, 2009.

SANCHES, G. B. S.; HONER, M. R.; PONTES, E. R. J. C.; AGUIAR, J. I.; IVO, M. L. Caracterização soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais de saúde da atenção básica no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 10, n. 2, p. 17-22, 2008.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à virologia humana**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

SCHAEFER, S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 1, p. 14-21, Jan. 2007.

SCHREEDER, M. T.; THOMPSON, S. E.; HADLER, S. C.; BERQUIST, K. R.; ZAIDI, A.; MAYNARD, J. E.; OSTROW, D.; JUDSON, F. N.; BRAFF, E. H.; NYLUND, T.; MOORE, J. N. JR; GARDNER, P.; DOTO, I. L.; REYNOLDS, G. Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 146, n. 1, p. 7-15, July 1982.

SCHEUTZ, F.; MELBYE, M.; ESTEBAN, J. I.; ALDERSHVILLE, J.; EBBESEN, P.; ALTER, H. J. Hepatitis B virus infection in danish dentists: a case control and follow up study. **American Journal of Epidemiology**, v. 128, n. 1, p. 190-196, July 1988.

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

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

SIMBULAN, N. P.; AGUILAR, A. S.; FLANIGAN, T.; CU-UVIN, S. High-risk behaviors and the prevalence of sexually transmitted diseases among woman prisoners at the woman state penitentiary in Metro Manila. **Social Science & Medicine**, v. 52, p. 599-608, 2001.

SITNIK, R.; PINHO, J. R. R.; BERTLINI, D. A.; BERNARDINI, A. P.; SILVA, L. C.; CARRILHO, F. J. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 6, p. 2455-2460, June 2004.

SHAMLIYAM, T. A.; MACDONALD, R.; SHUKAT, A.; TAYLOR, B. C.; YUN, J. M.; JOHNSON, J. R.; TACKLIND, J.; RUTKS, I., KANE, R.; WILT, T. J. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: A systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, p. 111-124, 2009.

SHAPATAVA, E.; KENRAD, N. E.; TSERTSVADZE, T.; DEL RIO, C. Risk behaviors and HIV, hepatitis B, and hepatitis C seroprevalence among injection drug users in Georgia. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 82, n. 1, p. S35-S38, April 2006.

SHARMA, S. K.; SAINI, N.; CHWLA, Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. **Virology Journal**, v. 2, n. 82, p.1-5, 2005.

SHARMA, A. K.; AGGARWAL, O. P.; DUBEY, K. K. Sexual behavior of drug-users: Is it different? **Preventive medicine**, v. 34, n. 5, p. 512-515, 2002.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. **Diseases of the liver and biliary system**. 10. ed. Blackwel Science, 1997. p. 371-384.

SOUTO, F. J. D.; MELLO, M. B. C.; FORTE, H. M. Prevalência do HBsAg em doadores de sangue de Mato Grosso. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA 32, 1992, Natal. **Anais...** Natal, 1992. p. 168.

SOUTO, F. J. D.; FONTES, C. J. F.; GASPAR, A. M. C.; PARANA, R.; LYRA, L. G. Concomitant high prevalence of hepatitis C vírus antibodies end hepatitis B vírus markers in a small village of the Amazon Region, Mato Grosso State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 221-223, June 1996.

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

SOUTO, F. J. D. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 18, n. 4, p. 143-150, 1999.

SOUZA, M. G.; PASSOS, A. D. C.; MACHADO, A. A.; FIGUEIREDO, J. F. C.; ESMERALDINO, L. E. HIV and hepatitis B virus co-infection: prevalence and risk

factors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 391-395, Sept./Oct. 2004.

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*, Disponível em: http://www.spss.com/software/?source=homepage8hpzone=now_lars. Acesso em: 19 set. 2008.

STARK, K.; HERRMANN, U.; EHRHARDT, S.; BIENZLE, U. A syringe exchange programme in prison as prevention strategy against HIV infection and hepatitis B and C in Berlin, Germany. **Epidemiology and Infection**, v. 134, n. 4, p. 814-819, Aug. 2006.

STARK, K.; BIENZLE, U.; VONK, R.; GUGGENMOOS-HOLZMANN, I. History of syringe sharing in prison and risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection among injecting drug users in Berlin. **International Journal of Epidemiology**, v.26, n. 6, p. 1359-1366, Dec. 1997.

STRAZZA, L.; AZEVEDO, R. S.; CARVALHO, H. B.; MASSAD, E. The vulnerability of Brazilian female prisoners to HIV infection. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, n. 5, p. 771-776, May 2004,

STRAZZA, L.; MASSAD, E.; AZEVEDO, R. S.; CARVALHO, H. B. Estudo de comportamento associado à infecção pelo HIV e HCV em detentas de um presídio de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 197-205, 2007

STROM, T. B. Hepatitis B transfusions, and renal transplantation: five years later. **New England Journal of Medicine**, v. 307, n. 18, p. 1141-42, Oct. 1982.

STUYVER, L.; DE GENDT, S.; VANGEYT, C.; ZOULIM, F.; FRIED, M.; SCHINAZI, R. F.; ROSSAU, R. New genotypes of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. **Journal of General Virology**, v. 81, n. 1, p. 67-74, Jan. 2000.

SUGAUCHI, F.; KUMADA, H.; ACHARYA, S. A.; SHRESTHA, S. M.; GAMUTAN, M. T. A.; KHAN, M.; GISH, R. G.; TANAKA, Y.; KATO, T.; ORITO, E.; UEDA, R.; MIYAKAWA, Y.; MIZOKAMI, M. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. **Journal of General Virology**, v. 85, n. 4, p. 811-820, Apr. 2004.

SUGIYAMA, A. M.; TANAKA, A. Y.; KURBANOV, A. F.; NAKAYAMA, B. N.; MOCHIDA, B. S.; MIZOKAMI, M. Influences on hepatitis B virus replication by a naturally occurring mutation in the core gene **Virology**, v. 365, n. 2, p. 285-291, 2007.

TANAKA, J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. **Vaccine**, v. 18, n. 1, p. 17-19, 2000.

TELES, S. A.; BRINGEL, R. M. M.; GOMES, S. A.; GASPAR, A. M. C.; ARAUJO, N. M.; SOUZA, K. P.; CARNEIRO, M. A. S.; YOSHIDA, C. F. T. Hepatitis B virus

transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up. **Journal of Medical Virology**, v. 68, n. 1, p. 41-49, 2002.

TELES, S. A.; BRINGEL, R. M. M.; VANDERBORGHT, B.; STUYVER, L.; GASPAR, A. M. C.; YOSHIDA, C. F. T. Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients. **International Society for Artificial Organs**, v. 23, p.1074-1078, 1999.

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**, v. 10, n. 1, p. 6-10, 2006.

TIOLLAIS, P.; POURCEL, C.; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. **Nature**, v. 317, n. 6037, p. 489-495, Oct. 1985.

THOMAS, A. R.; KEENE, W. E.; CIESLAK, P. R. Seroprevalence of hepatitis B and C in juvenile detention entrants, Oregon, 1994-1996. **Journal of Adolescent Health**, v. 37, p. 411-414, 2005.

TONG, S.; KIM, K. W.; CHANTE, C.; WANDS, J.; LI, J. Hepatitis B virus e antigen variants. **International Journal of Medical Sciences**, n. 1, v. 1, p. 2-7, 2005.

TREITINGER, A.; SPADA, C.; SILVA, E. L.; MIRANDA, A. F.; OLIVEIRA, O. V.; SILVEIRA, M. V.; VERDI, J. C.; ABDALLA, D. S. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 3, n. 1, p. 1-5, Feb. 1999.

VAN DITZHUIJSEN, T. J. M.; VAN DER SCHOOT, E. W.; VAN LOON, A. M.; RIJNTJES, P. J. M.; YAP, S. H. Hepatitis B virus infection in an institution for the mentally retarded. **American Journal of Epidemiology**, v. 128, n. 3, p. 629-638, 1988.

VARELLA, D. **Estação Carandiru**. 1.ed. São Paulo: Companhia das Letras 1999.

VIANA, S.; PARANA, R.; MOREIRA, R. C.; COMPRI, A. C.; MACEDO, V. High prevalence of hepatitis B vírus and hepatitis D vírus in the western Brazilian Amazon. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 4, p. 808-814, 2005.

VILLENEUVE, J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 1, p. 139-142, 2005

WARE, A. J.; GORDER, N. L.; CURIAN, L. E.; DOUGLAS, C.; SHOREY, J. W.; PARKER, T. Value of screening for markers of hepatitis in dialysis units. **Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 513-518, Jul./Aug. 1983.

WEBER, B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, n. 2, p.102-112, Feb. 2005.

WEI, Y.; TENANT, B.; GANEM D. In vivo effects of mutations in woodchuck hepatitis virus enhancer. **Journal of Clinical Virology**, v. 72, n. 8, p. 6608-6613, Sept.1998.

WEILD, A. R.; GILL, O.; BENNETT, D.; LIVINGSTONE, S. J. M.; PARRY, J. V.; CURRAN, L. Prevalence of HIV, hepatitis b, and hepatitis C antibodies in prisoners in England and Wales: a national survey. **Communicable Disease and Public Health**, v. 3, n. 2, p. 121-126, 2000.

WRIGHT T.L. Introduction to chronic hepatitis B infection. **American Journal of Gastroenterology**, v. 101, n. 1, p. S1-S6, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Hepatitis B**, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/immunization_delivery/new_vaccines/hepb/en/>. Acesso em: 10 jan. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Status paper on prison, drugs and harm reduction**. Geneve: WHO, 2005.

XU, X. W.; CHEN, Y. G. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. **Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International** , v. 5, n. 3, p. 350-359, Aug. 2006.

YOO, B. C.; PARK, J. W.; KIM, H. J.; LEE, D. H.; CHA, Y. J. Park, S. M. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B in Korea. **Journal of Hepatology**, v. 38, n. 1, p. 98-103, Jan. 2003.

ZUCKERMAN, A. J. The clinical and laboratory features of acute hepatitis in the Royal Air Force. **Monthly Bulletin of the Ministry of Health and the Public Health Laboratory Service**, v. 24, p. 340-346, Nov. 1965.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Projeto de Pesquisa: Estudo Soroepidemiológico e Molecular da Infecção pelo Vírus da Hepatite B na População Prisional de Campo Grande-MS

Investigadores: Alcione Cavalheiro Faro Stief; Ana Rita Coimbra Motta de Castro

A Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, associada à universidade federal de goiás, vem solicitar a participação do(a) senhor(a), como voluntário(a), nesta investigação sobre hepatite b. É importante que o(a) senhor(a) leia atentamente este documento, para entender os princípios gerais que se aplicam a todos os participantes: i) sua participação é totalmente voluntária e ii) sua saída do projeto pode ser feita a qualquer momento, sem nenhum prejuízo a sua pessoa.

Informações gerais sobre hepatite B. Esta infecção constitui um importante problema de Saúde Pública no Brasil e no mundo, sendo comum em nosso meio e, para preveni-la é importante a vacinação contra hepatite B. A sua transmissão ocorre principalmente através do sangue e derivados, uso de seringas e agulhas com sangue ou secreções infectadas, contato sexual, transmissão vertical, ou seja, da mãe para filho durante o parto. As pessoas que adquirem esta infecção podem desenvolver uma doença grave com risco de evoluir para cirrose e câncer de fígado.

Objetivos da pesquisa: Avaliar a freqüência e possíveis fatores de risco para infecção pelo vírus da hepatite B na população pantaneira desse Estado, bem como caracterizar o vírus nas amostras positivas.

Exames e procedimentos: Será realizada a coleta de sangue para exames laboratoriais de hepatite B. De acordo com os resultados destes exames, poderão ser estabelecidas condutas preventivas e diagnósticas.

Benefícios: O Sr (a) poderá obter benefício pessoal ao ser informado sobre a presença ou não de marcadores da hepatite viral B, além de receber orientações quanto à necessidade de vacinação contra hepatite B. De qualquer maneira, sua participação hoje não implica em tomar nenhuma medicação, ou mesmo decidir se vai fazer tratamento.

Inconvenientes: Pode ocorrer dor e/ou hematoma no local da punção venosa, com duração de 3-5 dias.

Riscos potenciais: Os exames e os procedimentos que o Sr(a) será submetido(a) não são causadores de risco, pois fazem parte da rotina na prática médica e laboratorial.

Dados complementares: Considerando a importância deste trabalho para Saúde Pública, o material e os dados poderão ser posteriormente utilizados para fins de investigação clínico-laboratorial devidamente vinculados a novos projetos de pesquisa garantindo-se a confidencialidade e a certeza do encaminhamento dos mesmos. O material biológico será armazenado por 5 anos a -20º, sob responsabilidade institucional da Profª Ana Rita C. M. Castro.

Dúvidas e informações favor entrar em contato com Profª Ana Rita C. M. Castro (3345-7559) ou com Comitê de Ética em Pesquisa (3345-7187).

Autorização para a pesquisa: () sim () não

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Assinatura Pesquisador: _____ Data: ____/____/____

APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR DO VÍRUS DA HEPATITE B EM
POPULAÇÃO PRISIONAL DE CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL.**

QUESTIONÁRIO

I DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

() UDI

- 1 - Data: ___/___/___ Nº _____ Index ()
 2 - Naturalidade Natural ()
 3 - Data de nascimento ___/___/___ Idade ()
 4 - Estado civil: (1) Solt. (2) Casado (3) amasiado (4) viuvo (5) separado Est. Civil ()
 5 - Sexo (1) Feminino (2) Masculino Sexo ()
 6 - Raça: (1) Branco (2) Negro (3) Mulato (4) Amarelo Raça ()
 7 - Grau de instrução: (1) 1º grau (2) 2º grau (3) 3º grau (4) nenhum Inst. ()
 8 - Renda familiar: (1) ≤ 1 sm (2) 2 a 5 sm (3) 6 a 9 sm (4) ≥ 10 sm R. Famil. ()
 ()

II FATORES DE RISCO

- 1 - Algum caso de hepatite na família: (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Hep. Fam. ()
 Em caso afirmativo, qual o grau de parentesco:
 (1) pai (2) mãe (3) cônjuge (4) irmão (5) outro
 2 - Já recebeu transfusão de sangue? (1) Não (2) Sim (0) s/inf. Transf. ()
 Em caso afirmativo, número de vezes: _____ N. transf. ()
 3 - Quando foi a primeira transfusão? (1) 1994 ou após (2) antes de 1994 1º transf. ()
 4 - Já fez alguma cirurgia? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Cirurg. ()
 5 - Você tem tatuagem? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Tatuag. ()
 6 - Você tem piercing? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Pierc. ()
 7 - Já compartilhou objetos cortantes-de-higiene? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Hig. ()
 8 - Você já fez acupuntura? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Acup. ()
 9 - Você já fez tratamento dentário? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Dent. ()
 10 - Tem atividade sexual, atualmente? (1) Não (2) Sim At. Sexual ()
 11 - Teve atividade sexual nos últimos 6 meses? (1) Não (2) Sim At. Sexual ()
 Número de parceiros _____
 12 - Já teve relação sexual com parceiro do mesmo sexo? (1) Não (2) Sim Parc. Sex. ()
 Se sim () últimos 6 meses () há mais de seis meses ()
 13 - Tipo de relação sexual já praticada ()
 (1) vaginal (2) anal (3) oral (4) diversas (5) S/inf. Tipo de rel. ()
 14 - Algum parceiro fez uso de droga injetável? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Parc. UDI ()
 15 - Faz uso de preservativo ()
 (1) sempre (2) ocasionalmente (3) nunca (4) S/inf. Uso pres. ()
 16 - Você já contraiu alguma Doença Sexualmente Transmissível? ()
 (1) Não (2) Sim (0) S/inf. DST ()
 Se sim, quando teve a última DST? _____ ()
 17 - Tem alguma outra doença? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Doença ()
 Se sim, quais _____ ()
 18 - Quantas vezes você foi preso? ()
 (0) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3-5 vezes (4) 6-10 vezes (5) >10 vezes N. prisões ()
 19 - Já fez hemodiálise? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Hem. ()
 Se sim, tempo de tratamento _____ Unidade _____ Trat. ()
 20 - Como as pessoas podem se infectar com os vírus da hepatite e do HIV? ()

	HCV	HBV	HIV	
(1) não conheço	()	()	()	()
(2) agulhas ou seringas	()	()	()	()
(3) sexo	()	()	()	()
(4) contato com sangue	()	()	()	()
(5) transfusão de sangue	()	()	()	()
(6) mãe para filho	()	()	()	()
(7) comida contaminada	()	()	()	()
(8) talheres, pratos e copos	()	()	()	()

- (9) escova de dentes, pente () () () ()
 (10) lâmina () () () ()
 (11) tatuagem/piercing () () () ()
 (12) sentado perto de alguém () () () ()
 (13) picada de inseto () () () ()
 (14) outro(s) quais: _____ () () () ()
- 21 - Já fez teste para:
 HCV (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Teste HCV ()
 HBV (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Teste HBV ()
 HIV (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Teste HIV ()
 Sífilis (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Teste Sífilis ()
- 22 - Pegou o resultado? HIV (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Result. ()
 Se sim, o resultado foi ()
 HCV (1) Positivo (2) Negativo (0) S/inf. Res. HCV ()
 HBV (1) Positivo (2) Negativo (0) S/inf. Res. HBV ()
 HIV (1) Positivo (2) Negativo (0) S/inf. Res. HIV ()
 Sífilis (1) Positivo (2) Negativo (0) S/inf. Res. Sífilis ()
- 23 - Se for portador de hepatite C, já iniciou tratamento? Trat Hep C ()
 (1) Não (2) Sim Tempo: _____ (0) S/inf.
- 24 - Se for portador de hepatite B, já iniciou tratamento? Trat. Hep B ()
 (1) Não (2) Sim Tempo: _____ (0) S/inf.
- 25 - Se for portador do HIV, já iniciou tratamento? Trat. HIV ()
 (1) Não (2) Sim Tempo: _____ (0) S/inf.
- 26 - Se tem/teve Sífilis, já fez tratamento? Trat. Sífilis ()

III FATORES ASSOCIADOS AO CONSUMO DE DROGAS

- 1 - Você fuma? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Fuma ()
 2 - Você toma bebida alcoólica (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Bebe ()
 Se sim: Qual _____ Em que quantidade _____
 Com que frequência _____
- 3 - Já usou droga? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Uso droga ()
 Se sim: tipo: (1) não injetável (2) injetável (3) ambas
 Com que frequência usou a droga por mês? _____
 Se sim, está recebendo tratamento? (1) Não (2) Sim (0) S/inf.
- 4 - Usa droga atualmente? (1) Não (2) Sim (0) S/inf. Trat. Droga ()
 Se sim: tipo: (1) não injetável (2) injetável (3) ambas
 Com que frequência usa a droga por mês? _____
 Se sim, está recebendo tratamento? (1) Não (2) Sim (0) S/inf.
- OBS: Se usou drogas injetáveis ou ambas, responder questões 5 a 23
- 5 - Qual sua idade quando usou droga injetável pela primeira vez? _____ IDI 1º vez ()
 6 - Qual a primeira droga que injetou? _____ 1º DI ()
 7 - Você já havia usado esta mesma droga por outra via? UOV ()
 (1) Não (2) Sim (0) S/inf.
- 8 - Na primeira vez que usou, quem injetou a droga em você? QI lvez ()
 (1) você mesmo (2) amigo (3) parente (4) parceiro (5) profissional do mercado da droga (0) S/inf.
- 9 - Na primeira vez que injetou droga como era a agulha ou seringa? Tipo.ser.I ()
 (1) nova (2) usada (3) S/inf.
- 10 - Em que cidade estava quando injetou pela primeira vez? _____ CI 1º vez ()
 11 - Em que local estava quando injetou pela primeira vez? LI 1º vez ()
 (1) em casa (2) casa parceiro sexual (3) casa de parente
 (4) casa de amigo (5) escola (6) local onde consome droga
 (7) bar (8) outro lugar público (9) prisão (10) outro
- 12 - Quando injetou pela primeira vez, como conseguiu a droga? Cons.dr. ()
 (1) ganhou (2) comprou (3) trocou (4) outros (0) S/inf.
- 13 - Em sua vida, cerca de quantas vezes você injetou droga? N.vez.In ()
 (1) 1 vez (2) 2 - 9 vezes (3) 10 a 99 vezes (4) 100 a 999 vezes
 (5) ≥ 1000 vezes (0) S/inf.
- 14 - Quando foi a última vez que você injetou droga? Últ. vez inj. ()

- (1) 1-6 meses (2) 6 meses - 1 ano (3) 1-5 anos (4) + 5 anos (0) S/inf.
- 15 - Que droga você usou? DU ()
 (1) speedball (heroína/cocaína) (2) apenas heroína
 (3) apenas cocaína (4) metanfetaminas/rem. p/emagrecer
 (5) crack (6) anabólicos
 (7) ecstasy (8) solventes
 (9) LSD (10) outros _____
 (0) S/inf.
- 16 - Com que frequência? _____ Freq. M ()
- 17 - Qual é hoje a sua via principal de consumo de drogas? P. Via Cons. ()
 (1) injetável (2) não injetável (3) ambas (0) S/inf.
- 18 - Nas vezes em que você se injetou, como eram as seringas e agulhas? Tipo ser. II ()
 (1) Novas (2) Usadas (3) ambas (0) S/inf.
- 19 - Alguma vez você compartilhou fogareiro/recipiente onde misturam ou diluem drogas? Com. Fog. ()
 (1) Não (2) Sim (0) S/inf.
- 20 - Você se lembra de alguma vez que injetou com outra pessoa? IP ()
 (1) c/ Hepatite C (2) c/ Hepatite B (3) c/ HIV (0) S/inf.
- 21 - Você já foi vacinado contra Hepatite B? Vac. ()
 (1) Não (2) Sim (0) S/inf.
 Caso afirmativo: _____ (nº de doses)
- 22 - Você gostaria de receber a vacina? Rec. Vac. ()
 Caso negativo, por quê? _____

**ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE PARA O
DESENVOLVIMENTO DO ESTADO E DA REGIÃO DO PANTANAL UNIDERP**



UNIVERSIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO DO ESTADO E
DA REGIÃO DO PANTANAL - UNIDERP

PROPP - Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Ficha para avaliação de projeto (*)
Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

REF.: 059/05

Núcleo de pesquisa:

Saúde e Qualidade de Vida

Título do projeto:

Estudo epidemiológico e molecular do HIV/Aids em usuários de drogas injetáveis e presidiários de Mato Grosso do Sul e caminhoneiros de Goiás, Brasil Central

Linha de pesquisa:

Coordenador do projeto

Sônia Maria Oliveira de Andrade

Duração do projeto:

Início:

Término:

PARECER DO COMITÊ

Classificar cada item como suficiente ou insuficiente	Não se aplica	Sim	Não
1. Consentimento livre e informado	()	(X)	()
2. Garantia do anonimato	()	(X)	()
3. Informação dos objetivos da pesquisa	()	(X)	()
4. Garantia do uso autorizado do material coletado para pesquisa e estudo correlatos	()	(X)	()
5. Observância das normas de biossegurança	()	(X)	()
6. Destino dos resultados finais da pesquisa	()	(X)	()
7. Explicação dos riscos e benefícios individuais e coletivos	()	(X)	()

Parecer:

(X) Aprovado () Aprovado com ressalvas () Pendente () Não Aprovado

Justificativa do parecer (usar folhas anexas, se necessário):

Projeto bem elaborado, relevante e contempla todos os requisitos éticos para pesquisa envolvendo seres humanos.

Assinatura(s) da comissão:

(*) Confidencial à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Data: 17/11/2005

Ciento, em 17/11/05

**ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO
GROSSO DO SUL – UFMS**



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 927 da Pesquisadora Ana Rita Coimbra Motta de Castro intitulado "Estudo Soroepidemiológico E Molecular Do Vírus Da Hepatite B Em População Prisional De Campo Grande, Mato Grosso Do Sul", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 31 de maio de 2007, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Odair Pimentel Martins

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 5 de junho de 2007.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.orcdo.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

ANEXO C – APOIO FINANCEIRO – UNESCO E FUNDECT



Representação no Brasil

Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

SAS - Quadra 5 - Bloco 6 Ed. CNPq/IBICT/UNESCO - 9º andar - 70070-914 - Brasília - DF - Brasil Tel.: 55 (61) 2106-3500 - E-mail: UHBRZ@unesco.org.br

TERMOS DE REFERÊNCIA DE PESSOA JURÍDICA

CONT. N.º ED08875/2006
TRPJ N.º SA-9006/2006

Dados Gerais

1 - Acordo 914BRA1101 PROGRAMA NACIONAL DE HIV/AIDS/DST		2 - Código do Projeto 914BRA1101	
3 - Unidade Ministério da Saúde/Coordenação Nacional de DST/AIDS		4 - Título do Projeto 914BRA1101 PROGRAMA NACIONAL DE HIV/AIDS/DST	
5 - Agente Financeiro BCO DO EST. DO PA S.A.		6 - Categoria de Gasto 6a: 6b:	7 - "No Objection"(Obrigatoriedade) NÃO
		8 - Enquadramento AP/PRÓDOC Objetivo...: 2 Resultado: 1 Atividade.: 5	

9 - Finalidade da Contratação :

Desenvolver ações do Projeto Estudo clínico, epidemiológico e molecular do HIV/Aids em usuários de drogas injetáveis e presidiários de Mato Grosso do Sul e caminhoneiros de Goiás, Brasil Central que visa a estudar os perfis epidemiológicos, moleculares e clínicos da infecção por HIV e da Aids em usuários de drogas injetáveis e prisioneiros de Campo Grande - MS e em caminhoneiros que trafegam na BR-153, Goiânia-GO, Brasil Central

10 - Objeto da Contratação :

Contratação de Serviços

11 - Atividades que deverão ser executadas :

1) Revisar literatura; 2) articular as instituições envolvidas no projeto com a população-alvo; 3) Realizar pré-teste do instrumento; 4) Entrevistar a população-alvo para obtenção de dados sócioepidemiológicos, demográficos e fatores de risco; 5) Coletar e estocar as amostras de sangue; 6) Realizar testes sorológicos para detecção dos tipos e subtipos HIV; 7) Identificar os subtipos virais; 8) Avaliar clinicamente os indivíduos confirmados sorologicamente; 9) Realizar testes sorológicos para detecção de anti-HIV - 1/2; 10) Realizar a carga viral, CD4 e CD8; 11) Analisar dados do questionário; 12) Analisar os resultados obtidos com os testes sorológicos; 13) Analisar os tipos e subtipos virais do HIV; 14) Analisar os resultados da carga viral do HIV, CD4 e CD8.

12 - Produtos(ou resultados) Intermediários e finais :

1) Relatório analítico parcial contendo o conhecimento do estado da arte sobre o tema; a definição de estratégias para coleta de dados; ajuste do questionário e formulação do modelo final; a obtenção de dados sócioepidemiológicos, demográficos e fatores de risco; levantamento sobre a coleta e estocagem de amostras de sangue.
2) Relatório analítico parcial contendo a situação das amostras de sangue coletadas e estocadas; a identificação de tipos e subtipos do HIV; a identificação da fase clínica da infecção e encaminhamento para tratamento.
3) Relatório analítico parcial contendo a finalização da obtenção dos dados sócioepidemiológicos, demográficos e fatores de risco; a finalização da obtenção das amostras de sangue e formação do banco; a finalização da identificação dos tipos e subtipos do HIV; a finalização da identificação da fase clínica da infecção e encaminhamento; a identificação do status imunológico e encaminhamento.
4) Relatório técnico analítico final contendo a avaliação dos aspectos sócioepidemiológicos, epidemiológicos e fatores de risco, a determinação da prevalência pela infecção pelo HIV, a determinação da prevalência dos tipos e subtipos HIV, a determinação do status imunológico e as recomendações de ações de prevenção.

13 - Requisitos de Qualificação :

14 - Vigência do Contrato:

Início: 07/08/2006

Término: 07/12/2007

15 - Condições de Pagamento

Parcela nº	Após cumprimento/entrega e aprovação pela UNESCO da(o) seguinte atividade/produto	Itens 11/12 do TR	Última data para entrega	Valor da parcela
1	Contra assinatura do contrato e apresentação da documentação fiscal pertinente		07/08/2006	R\$ 59683.08
2	Relatório analítico parcial contendo o conhecimento do estado da arte sobre o tema; a definição de estratégias para coleta de dados; ajuste do questionário e formulação do modelo final; a obtenção de dados sócioepidemiológicos, demográficos e fatores de risco; levantamento sobre a coleta e estocagem de amostras de sangue.	Relatório analítico parcial contendo o conhecimento do estado da arte sobre o tema; a definição de estratégias para coleta de dados; ajuste do questionário e formulação do modelo final; a obtenção de dados sócioepidemiológicos, demográficos e fatores de risco; levantamento sobre a coleta e estocagem de amostras de sangue.	07/12/2006	R\$ 29841.59
3	Relatório analítico parcial contendo a situação das amostras de sangue coletadas e estocadas; a identificação de tipos e subtipos do HIV; a identificação da fase clínica da infecção e encaminhamento para tratamento.	Relatório analítico parcial contendo a situação das amostras de sangue coletadas e estocadas; a identificação de tipos e subtipos do HIV; a identificação da fase clínica da infecção e encaminhamento para tratamento.	07/04/2007	R\$ 29841.59

