

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE
PÚBLICA**

KARLA PRADO DE SOUZA

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE B EM PACIENTES E PROFISSIONAIS DE
HEMODIÁLISE NO ESTADO DO TOCANTINS**

ORIENTADORA: Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GOIÂNIA-GO, 2003

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	KARLA PRADO DE SOUZA				
E-mail:	kpradocruvinel@gmail.com				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não					
Vínculo empregatício do autor					
Agência de fomento:			Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Sigla:	CNPq
País:	Brasil	UF:	GO	CNPJ:	
Título:	Perfil soroepidemiológico da infecção pelo vírus da Hepatite B em pacientes e profissionais de hemodiálise no estado do Tocantins				
Palavras-chave: Hepatite B, hemodiálise, prevalência, fatores de risco					
Título em outra língua:		Seroepidemiological profile of infection by the Hepatitis B virus in patients and staff members of hemodialysis in the state of Tocantins			
Palavras-chave em outra língua:		Hepatitis B, hemodialysis, prevalence, risk factors			
Área de concentração:		Microbiologia			
Data defesa: (dd/mm/aaaa)		21/03/2003			
Programa de Pós-Graduação:		Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública			
Orientador (a):		Dra. Regina Maria Bringel Martins			
E-mail:		rbringel.iptsp.ufg@gmail.com			
Co-orientador (a):*					
E-mail:					

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: 07/07/2015

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE
PÚBLICA**

KARLA PRADO DE SOUZA

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE B EM PACIENTES E PROFISSIONAIS DE
HEMODIÁLISE NO ESTADO DO TOCANTINS**

ORIENTADORA: Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À CÂMARA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL,
DO INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E
SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DE GOIÁS, COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE, NA ÁREA
DE CONCENTRAÇÃO DE MICROBIOLOGIA.

GOIANIA-GO, 2003

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Souza, Karla Prado de
Perfil Soroepidemiológico da infecção pelo Vírus da Hepatite B em
pacientes e profissionais de hemodiálise no Estado do Tocantins
[manuscrito] / Karla Prado de Souza. - 2003.
x, 79 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2003.
Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de
tabelas.

1. Hepatite B. 2. Hemodiálise. 3. Prevalência. 4. Fatores de risco.
I. Martins, Dra. Regina Maria Bringel, orient. II. Título.

**Aos meus amados pais, Valdineis e Maria
Lúcia, por me ensinarem o valor da vida.**

Com vocês compartilho esta vitória!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por colocar em meu caminho todos aqueles abaixo citados, além de amparar-me frente às dificuldades, dando-me forças para continuar;

À Profa. Dr^a Regina Maria Bringel Martins, que com imenso carinho e sabedoria exerceu brilhantemente o seu papel de orientadora, além de revelar-se grande amiga e companheira. Minha mais sincera amizade, gratidão e apreço;

À Prof^a Dr^a Sheila Araujo Teles, pela dedicação, profissionalismo e amizade. Meu carinho, admiração e gratidão;

Às Dr^{as} Clara Yoshida, Selma Gomes e Ana Gaspar pela doação de reagentes e pelo incentivo à pesquisa em hepatites virais;

À toda equipe do Laboratório de Virologia do IPTSP pelo apoio dispensado;

Às mestras Megmar Aparecida dos Santos Carneiro e Luciana Alves de Oliveira que foram fundamentais na execução deste trabalho, mostrando-se muito mais que amigas. Vocês são especiais;

Às bolsistas e estagiárias: Márcia Alves Dias, Adriane da Silveira Gomes, Luciana Rezende, Fabiana Eduardo Nunes, Nara Rúbia de Freitas, Nádia Rúbia da Silva e Renata Carneiro Ferreira, pela ajuda inestimável na consolidação deste trabalho. De forma especial, cada uma de vocês fizeram-se presentes em minha vida. Obrigada por tudo;

À Prof^a Dr^a Divina das Dores de Paula Cardoso, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, e aos demais docentes;

Às amigas de mestrado: Alessandra Cartafina, Bernadete Alfaia e Fabíola Fiacadori pelo incentivo e sincera amizade. À vocês, minha eterna gratidão e amizade;

Ao querido amigo Jônio Arruda Luz pela viabilização das coletas, incentivo e companheirismo;

Aos amigos do IPTSP: José Clementino de O. Neto, Sueli Meira, Divina Helena Rezende, Edson Fernando Koslowisk e Irani Felix. Meu mais sincero carinho e amizade;

Ao Dr. Antônio Marcos Galvão e Dra. Cristiane Galvão, pela autorização ao acesso à unidade de hemodiálise e aos pacientes;

A todos pacientes e profissionais do Instituto de Doenças Renais do Tocantins que participam deste estudo;

À toda Diretoria Executiva da Casa do Estudante Universitário de Goiás | e demais moradores, com os quais o convívio diário tornou-se um laço de amizade e respeito. Minha gratidão e amizade;

Ao querido Renato Pessoa Vale, pelo incentivo constante e ajuda na formatação final das figuras deste trabalho;

À minha família, razão de meu viver, que de maneira especial esteve sempre ao meu lado.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	ix
SUMMARY.....	x
1- INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Histórico.....	01
1.2 Características biológicas.....	03
1.3 Patogenia da infecção pelo VHB.....	08
1.4 Aspectos clínicos da hepatite B.....	09
1.5 Diagnóstico da infecção pelo VHB.....	10
1.6 Transmissão do VHB.....	12
1.7 Epidemiologia da infecção pelo VHB.....	14
1.8 Prevenção, controle e tratamento da hepatite B.....	18
1.9 O vírus da hepatite B em unidades de hemodiálise.....	21
1.9.1 <i>Epidemiologia da infecção pelo VHB em unidades de hemodiálise.....</i>	22
1.9.2 <i>Disseminação do VHB em unidades de hemodiálise.....</i>	25
1.9.3 <i>Prevenção e controle da hepatite B em unidades de hemodiálise.....</i>	26
2- OBJETIVOS.....	29
3- MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
3.1 Populações estudadas.....	30
3.2 Entrevista e coleta de sangue.....	30
3.3 Testes sorológicos.....	31
3.3.1 <i>Deteção do AgHBs.....</i>	31
3.3.2 <i>Deteção do anti-HBs.....</i>	32
3.3.3 <i>Deteção do anti-HBc.....</i>	32
3.3.4 <i>Deteção do AgHBe e anti-HBe.....</i>	33
3.4 Deteção do DNA do VHB.....	33
3.5 Subtipagem.....	34
3.6 Genotipagem.....	35
3.7 Processamento e análise dos dados.....	35
4 – RESULTADOS.....	36
4.1 Características das populações estudadas.....	36
4.2 Marcadores sorológicos para hepatite B.....	40
4.3 Fatores de risco associados à infecção pelo vírus B.....	42
4.4 Sensibilidade, Especificidade e Valores preditivos positivo e negativo de história de hepatite ou icterícia.....	44
4.5 Características sorológicas e moleculares das amostras AgHBs positivas....	45
5-DISCUSSÃO.....	46
6- CONCLUSÕES.....	54
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA 1: Genoma do vírus da hepatite B.....	04
FIGURA 2: Micrografia eletrônica mostrando a partícula completa e sub-virais do VHB.....	04
FIGURA 3: Perfil sorológico da hepatite B aguda.....	11
FIGURA 4: Perfil sorológico da hepatite B crônica.....	11
FIGURA 5: Distribuição Mundial do VHB.....	16
FIGURA 6: Distribuição do VHB no Brasil.....	18
TABELA 1: Características dos 100 pacientes em terapia hemodialítica no Estado do Tocantins, 2001.....	37
TABELA 2: Características dos 20 profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001.....	39
TABELA 3: Marcadores sorológicos para hepatite B em pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins, 2001.....	40

FIGURA 7: Perfis sorológicos do VHB em pacientes em hemodiálise no Estado de Tocantins, 2001.....	41
TABELA 4: Marcadores sorológicos do VHB em 20 profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001.....	41
TABELA 5: Fatores de risco para hepatite B em pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins, 2001.....	43
TABELA 6: Sensibilidade, Especificidade e Valores Preditivos Positivo (VPP) e Negativo (VPN) de história pregressa de hepatite/icterícia em hemodialisados do Estado do Tocantins, 2001.....	44
TABELA 7: Características sorológicas e moleculares das amostras AgHBs positivas, Tocantins, 2001.....	45

RESUMO

Esta pesquisa foi realizada na população de pacientes e profissionais de hemodiálise no Estado do Tocantins, objetivando determinar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), analisar os fatores de risco associados e, investigar a distribuição dos subtipos e genótipos do VHB. Todos os pacientes (n=100) e profissionais (n=20) da unidade de diálise da cidade de Araguaína foram entrevistados e amostras sanguíneas coletadas. Os soros foram triados para os marcadores sorológicos do VHB pelo ensaio imunoenzimático (ELISA). As amostras positivas para o antígeno de superfície do VHB (AgHBs) foram testadas para a detecção do DNA-VHB pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e, subtipadas pelo ELISA. Uma prevalência global de 45% (IC 95%: 35,5-54,8) foi encontrada para infecção pelo VHB nos pacientes (4% foram AgHBs/anti-HBc positivos, 2% apresentaram o anti-HBc isoladamente e 39% os marcadores anti-HBc/anti-HBs). Dentre os 20 profissionais, uma prevalência de 15% foi observada (3 foram anti-HBc reagentes). A análise univariada dos fatores de risco para infecção pelo VHB revelou o turno da sessão de hemodiálise associado à positividade ao VHB nos pacientes. Das quatro amostras AgHBs reagentes, o DNA-VHB foi detectado em três, nas quais o genótipo A foi identificado através da análise do perfil de restrição dos fragmentos amplificados (RFLP) e, uma amostra foi subtipada apresentando-se como do subtipo *adw*₂. Este estudo mostra uma prevalência baixa do marcador de infecção presente, AgHBs, nos pacientes em hemodiálise. A associação entre o turno da sessão de hemodiálise e a positividade ao VHB sugere que a transmissão entre o turno da sessão de hemodiálise e a positividade ao VHB sugere que a transmissão entre o turno da sessão de hemodiálise e a positividade ao VHB sugere que a transmissão nosocomial pode desempenhar um importante papel na disseminação desse vírus na unidade de diálise estudada.

SUMMARY

A survey was conducted in the hemodialysis population of Tocantins state, Brazil, aiming to assess the prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection, to analyze associated risk factors, and also to investigate this virus subtypes and genotypes distribution. All patients (n=100) and staff (n=20) were interviewed in the dialysis unit in Araguaína city. Blood samples were collected and serum samples screened for HBV serological markers by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive samples were tested for DNA-HBV by polymerase chain reaction (PCR) and also for serological subtyping of HBsAg by ELISA. An overall prevalence of 45% (CI 95%: 35.5-54.8) was found for HBV infection in patients (4% were HBsAg/anti-HBs positive, 2% anti-HBc only and 39% had anti-HBc/anti-HBs markers). Among the 20 staff members, a HBV prevalence of 15% was found (3 were anti-HBc positive). Univariate analysis of risk factors to HBV infection showed that only shift of hemodialysis was associated with HBV positivity in patients. Among the 4 HBsAg-positive samples, DNA-HBV was detected in 3 samples, which were identified as genotype A by restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis, and one of them could be subtyped as *adw*₂. The present data show a low HBsAg prevalence rate. The finding that shift of hemodialysis was associated with HBV positivity suggests that nosocomial transmission may play a role in the spread of this virus in the dialysis unit studied.

1- INTRODUÇÃO

1.1- HISTÓRICO

A transmissão parenteral das hepatites foi primeiramente documentada por Lurman, em 1855, na Alemanha, em trabalhadores de um estaleiro em Bremmer, com icterícia, sendo a mesma observada dois a oito meses após administração da vacina contra varíola, a qual havia sido preparada com linfa humana. Subsequentemente, surtos de hepatite ocorreram pelo uso de agulhas e seringas inadequadamente esterilizadas, entre pacientes diabéticos, com artrite reumatóide e indivíduos com tatuagem, devido inoculações parenterais freqüentes (Hollinger 1996).

No final da década de 1930, surtos de icterícia envolvendo indivíduos que receberam vacinas de soro humano contra sarampo, caxumba e febre amarela foram denominados “icterícia do soro homólogo”. MacCallum (1947) propuseram os termos hepatite A para a “hepatite infecciosa” e hepatite B para “icterícia do soro homólogo”, tendo por base as diferenças epidemiológicas entre elas. Entre o final da década de 1960 e início de 1970, Krugman confirmou tais observações. Seus estudos descreveram a existência de dois tipos de hepatites virais, chamadas MS-1 e MS-2, sendo que a primeira referia-se à hepatite A, que se tratava de um agente transmitido por via fecal-oral e com período de incubação curto (15 a 38 dias). Já MS-2 tratava-se da hepatite B, a qual era transmitida pela via percutânea e possuía um período de incubação longo (41 a 108 dias) (Krugman et al. 1967, Krugman 1989).

Em 1965, Blumberg et al. Identificaram a presença de um antígeno no soro de um aborígene australiano que reagia especificamente com um anticorpo presente no soro de um paciente com hemofilia. Este antígeno foi chamado de

antígeno “Austrália”, o qual foi subsequentemente encontrado em diferentes populações, sendo mais comum entre pacientes politransfundidos (Blumberg et al. 1967). Mais tarde, associou-se a presença do antígeno Austrália com a forma aguda da hepatite B, levando ao desenvolvimento de testes específicos na identificação da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) (Prince 1968 a, b).

Com o advento da microscopia eletrônica, foi possível identificar partículas que reagiam com o antissoro para o antígeno Austrália, sendo estes chamados de “corpúsculos de Dane” (Dane et al. 1970). A partícula viral completa, ou partícula de Dane, possui um componente de superfície chamado antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs). O *core* contém o DNA viral e o antígeno do *core* (AgHBc) (Mahoney 1999).

Com o desenvolvimento de testes específicos e mais sensíveis para a detecção da infecção pelo VHB, foi possível compreender a história natural desta infecção, o que permitiu o desenvolvimento de mecanismos de prevenção, com a triagem para o marcador AgHBs em bancos de sangue e a utilização de bolsas de sangue anti-HBs positivas preparo de imunoglobulina para hepatite B (Krugman & Hammond 1971).

A partir de uma amostra de soro MS-2, subtipo ayw, inativada pelo calor a 98°C/1 minuto, obteve-se a primeira vacina contra hepatite B plasma derivada, a qual foi inicialmente administrada em crianças. Estas desenvolveram um anticorpo contra o antígeno associado à hepatite (anti-HAA). Dois a oito meses após, uma amostra de soro reagente não inativada para o VHB foi administrada nessas crianças. Cinquenta e nove por cento das crianças vacinadas mostraram-se imunes à infecção pelo VHB e, apenas 10% apresentaram infecção subclínica e transitória (Krugman & Hammond 1971).

As vacinas derivadas de plasma foram substituídas por vacinas produzidas por tecnologia DNA recombinante, as quais são mais seguras (Hollinger 1996).

1.2 - CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO VHB

O vírus da hepatite B é um vírus hepatotrópico com cerca de 42 nm de diâmetro, DNA de fita parcialmente dupla, classificado na família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavírus*. Seu genoma é composto por 3200 pares de base (bp), que contém os genes que codificam as proteínas estruturais (pré-S, S e core), as proteínas não estruturais (P e X), além de elementos reguladores (Figura 1) (Hollinger 1996, Befeler & Di Bisceglie 2000). Um envelope envolve o nucleocapsídeo icosaédrico ou core, onde se localiza o genoma do vírus, o AgHBc e a DNA polimerase (Hollinger 1996, Mahoney 1999, Befeler & Di Bisceglie 2000).

O envelope contém o AgHBs, o qual pode ser produzido em excesso formando partículas subvirais nas formas esféricas ou tubulares de aproximadamente 22nm de diâmetro (Hollinger 1996, Mahoney 1999, Befeler & Di Bisceglie) (Figura 2).

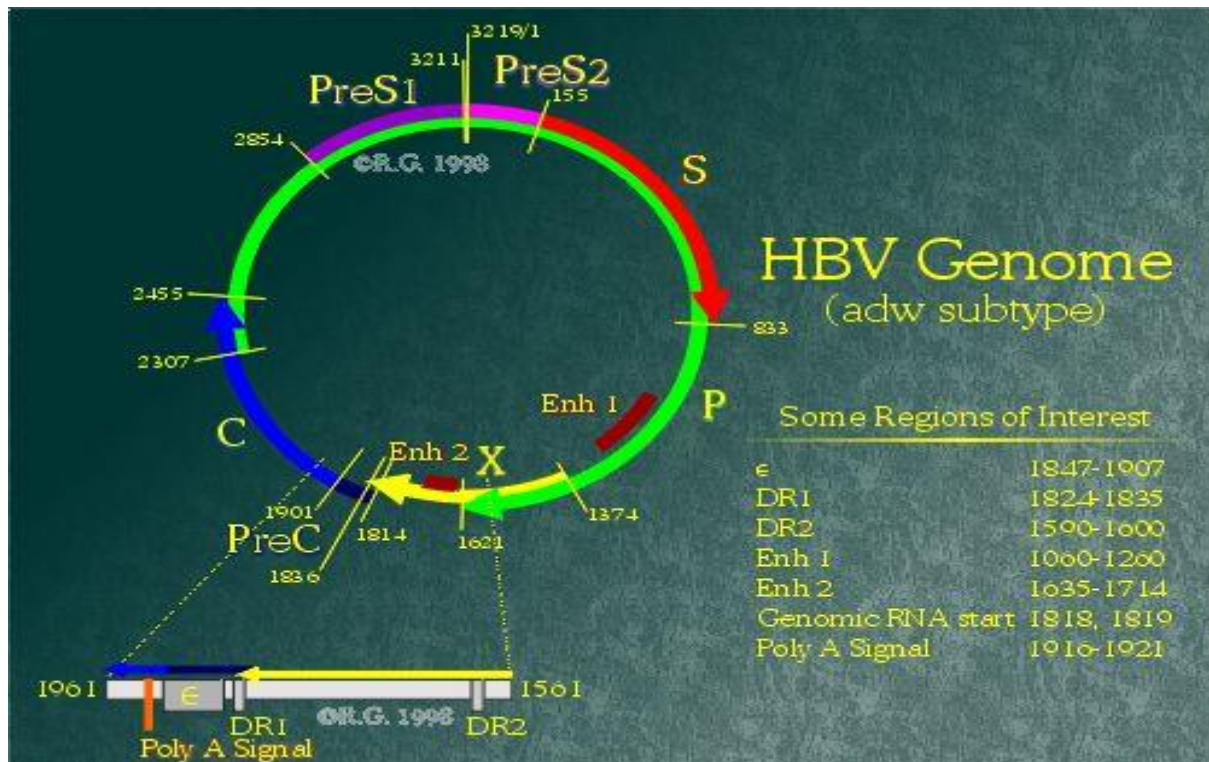


Figura 1: Estrutura genômica do VHB.

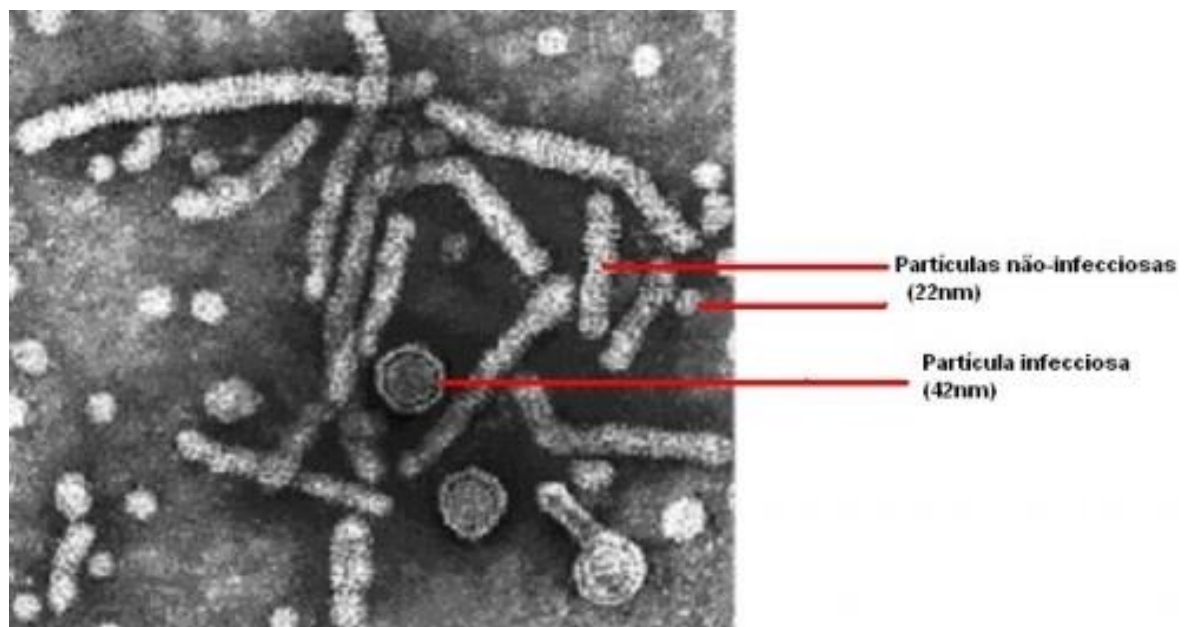


Figura 2: Micrografia eletrônica mostrando partícula e subvirais do VHB.

As proteínas S (*small*), M (*middle*) e L (*large*) do envelope do VHB são codificadas pelas regiões Pré-S/S do genoma pelo uso alternativo dos códons de iniciação das regiões S, pré S2 e pré-S1 (Hollinger 1996). A proteína L (368 a.a) é essencial na montagem e transporte do vírion e permite a adsorção do vírus ao hepatócito. A proteína M (281 a.a) existe em menor quantidade e parece estar também relacionada com a adsorção e penetração do vírus ao hepatócito. Já a proteína S (226 a.a) é a mais abundante do envelope, e apresenta também sítios de ligação do VHB a receptores específicos no hepatócito, podendo ser encontrada livre no soro de indivíduos com hepatite B. Todas as três proteínas possuem um domínio S, sendo que a proteína M possui um domínio pré-S2 adicional e, a proteína L um domínio pré-S1 no topo de seu domínio pré-S2 (Gerlich et al. 1993, De Meyer et al. 1997).

O determinante antigênico *a* do AgHBs é chamado de determinate comum, pois está presente na totalidade dos casos (Mahoney 1999). Ainda, dois subdeterminantes foram descritos, os quais são mutuamente exclusivos *d* ou *y* e *w* ou *r*. As combinações entre estes determinantes resultaram em nove subtipos do VHB: ayw₁, ayw₃, ayw₄, ayr, adw₂, adr_q+ e adr_q- (Courocè et al. 1976, Courecè-Pauty et al. 1978).

O VHB pode ainda ser classificado em oito genótipos (A-H), baseado em uma divergência intergrupo de 8% ou mais na sequência completa de nucleotídeos (Okamoto et al. 1988, Norder et al. 1992b, Norder et al. 1994, Stuyver et al. 2000, Arauz-Ruiz et al. 2002). Uma correlação parcial entre subtipos e genótipos do VHB tem sido estabelecida. Assim, as amostras caracterizadas como ayw₁ têm sido associadas aos genótipos A e B. Já as adw₂ podem ser classificadas nos genótipos A, B, C, e G. Os isolados com determinante antigênico *r* têm sido restritos ao grupo C, enquanto os do subtipo ayw₂ e ayw₃ ao grupo D. Finalmente, as amostras ayw₄ têm sido identificadas nos grupos D e F, respectivamente (Norder et al. 1992b, Norder et al. 1993, Magnius & Norder

1995, Stuyver et al. 2000). Ainda, associações não convencionais têm sido descritas, como a classificação de amostras dos subtipos adw₂ e ayw₄ no grupo genômico F (Blitz et al. 1998).

A região Pré-core/core possui dois códons de iniciação que originam duas proteínas funcionalmente distintas: a proteína e (AgHBe) e o AgHBc. Na região Pré-core, inicia-se a transcrição do AgHBe que, após a tradução, é clivado no retículo endoplasmático dos hepatócitos e cai na circulação, onde se liga às proteínas séricas, indicando replicação viral (Mahoney 1999). Já o AgHBc é codificado pela região core e, quando expresso na membrana celular dos hepatócitos, induz resposta imune celular contra célula infectada (Mahoney 1999, Ngui et al. 1999)

A região P é a mais longa do genoma (2500 nt) a qual se sobrepõe a todas as outras. A mesma codifica a polimerase viral, além de possuir função de transcriptase reversa (Ngui et al. 1999). A região X contém um gene regulador que é um transativador transcripcional, provavelmente pela modulação da atividade serino protease hepática. Ainda, a proteína X pode interferir na atividade da p53, uma proteína supressora tumoral e ativadora da apoptose celular. Estas características podem estar associadas ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (HCC) em indivíduos infectados pelo VHB (Ogden et al. 2000, Arbuthnot & Kew 2001, Diao et al. 2001).

Várias alterações no genoma do VHB podem ocorrer, sendo mais comuns deleções, inserções e mutações, o que pode levar a padrões sorológicos e evolução clínica diferentes (Ngui et al. 1999). Mutações nos genes pré-core e core são as mais conhecidas. A mutação pré-core resulta na negatividade do AgHBe, sem consequências clínicas definidas. Já mutações na região core resultam na diminuição da produção do AgHBe com conseqüente aumento da

replicação viral e agravo da doença (Hilleman 2001). Na região S, a mutação mais freqüente ocorre no determinante a, o qual induz resposta protetora ao VHB (Howard & Allison 1995, Baumert & Blum 2000). Mutações nessa região do vírus impedem que anticorpos vacinais reconheçam o AgHBs variante, ocasionando infecção aguda pelo VHB em indivíduos com níveis protetores de anticorpos para o AgHBs (anti-HBs) (Mahoney & Kane 1999).

Mutações na região P têm sido observadas em indivíduos em tratamento com drogas antivirais que desenvolveram resistência às mesmas (Hilleman 2001). Já na região X, observam-se diversas mutações, porém sem conseqüências clínicas bem esclarecidas (Baumert & Blum 2000, Hilleman 2001).

O VHB, apesar de ser consideravelmente resistente ao tratamento térmico e vários compostos químicos (Thraenhart 1991), pode ser inativado por processos convencionais de esterilização como autoclavação a 121°C por 20 minutos, calor seco (estufa) a 160°C por 1 hora, pasteurização a 60°C por 10 horas (Hollinger 1996, Nowak et al. 1993), bem como por desinfetantes químicos de nível intermediário a alto (esporicidas) como óxido de etileno a 450-500 mg/L (55-60°C), solução de glutaraldeído aquoso a 1%-2%, formaldeído aquoso a 8%-12%, solução de peróxido de hidrogênio a 6-10%, álcool isopropílico a 70%, álcool etílico a 80% (11°C por 2 minutos), hipoclorito de sódio (500 mg de cloro livre por litro) por 10 minutos, iodoformas contendo 3,6% de iodo-povidine, e β propilactona/UV (Bond et al. 1983, Prince et al. 1983 a,b, Kobayashi et al. 1984, Thraenhart 1991, Ruttala 1997, Payan et al. 2001). Mais recentemente, um sistema de esterilização de plasma em gás de peróxido de hidrogênio mostrou-se capaz de inativar completamente amostras do DHBV (vírus da hepatite B de pato) (Vickey et al. 1999). Por outro lado, a imunogenicidade e antigenicidade do VHB são mantidas após exposição ao éter, ácido (pH 2,4 por 6 horas), calor (98°C por 1 minuto) e, a infecciosidade após estocagem a 30-32°C por seis meses ou ainda a -20°C por 15 anos (Hollinger 1996).

1.3- PATOGENIA DA INFECÇÃO PELO VHB

O VHB é um vírus não citopatogênico. O dano causado às células hepáticas deve-se aos efeitos adversos da resposta imune direta contra as células infectadas do parênquima hepático. Muitas infecções pelo VHB resolvem-se espontaneamente, especialmente em pacientes que manifestam uma resposta imune vigorosa no início da infecção, podendo ter ou não manifestações clínicas. Entretanto, os infectados, cuja resposta imune é fraca, podem desenvolver infecção persistente. Nestes casos, a clínica pode variar de infecção inaparente a infecção crônica ativa, que caracteriza-se por remissão e exacerbação com graus diferentes de gravidade. A morte por cirrose hepática ou por HCC pode ocorrer em cerca de 20-25% dos casos (Hilleman 2001, Rasic et al. 2002).

Pacientes que se recuperam desenvolvem anticorpos contra os antígenos s, core e e, mas podem ainda conservar níveis baixos de vírus persistente. A resposta imune primária do hospedeiro pode envolver o sistema imune inato não específico, podendo evocar citocinas e outros efetores. Os efetores da resposta imune adaptativa específica são de duas classes: anticorpos que reduzem a carga viral e previnem a infecção de células não-infectadas e, células T CD8+ que podem levar a necroinflamação ou apoptose das células infectadas. O dano necroinflamatório pode ser vírus-específico ou não, envolvendo a participação de macrófagos, neutrófilos e células *natural Killer* (NK). Muito frequentemente a interação dos mecanismos imunes e a eliminação do vírus possui período de tempo variado (Mahoney 1999, Hilleman 2001, Kao & Chen 2002).

1.4- ASPECTOS CLÍNICOS DA HEPATITE B

O período de incubação do VHB é de 45-180 dias, podendo variar de acordo com a porta de entrada, modo de transmissão, idade do paciente e resposta imune (Lee 1997).

Após o período de incubação, ocorre um período pré-ictério ou prodrômico. Nessa fase, o paciente pode apresentar febre baixa, mal-estar, anorexia, mialgia, sonolência, dores abdominais inespecíficas, náuseas e vômitos (Befeler & Di Bisceglie 2000). A lesão dos hepatócitos ocorre devido a ação do sistema imune podendo, assim, ocorrer uma hepatite sintomática com uma fase ictérica estabelecida (urina escura devido a bilirrubina e à coloração amarelada das mucosas da conjuntiva, esclerótida e pele) com duração de três a quatro semanas. O período de convalescença ocorre com a eliminação do vírus (Hollinger 1996, Lee 1997, Befeler & Di Bisceglie 2000).

Quando o organismo não consegue eliminar o vírus, o indivíduo evolui para o estado de portador crônico do VHB. As chances de cronicidade variam com a idade (Chang 1998, Mahoney 1999, Befeler & Di Bisceglie 2000) e, na maioria das vezes, a infecção é assintomática (Alter & Bisceglie 2000) e, na maioria das vezes, a infecção é assintomática (After 1996). A infecção adquirida no período neonatal pode evoluir para a cronicidade em 90% dos casos. Dentre as crianças de um a cinco anos de idade, de 25 a 50% dos casos cronificam, comparadas com crianças maiores e adultos, que em a 10% evoluem para a cronicidade (Mahoney 1999, Befeler & Di Bisceglie 2000). De um quarto a um terço dos portadores crônicos do VHB poderão desenvolver doença hepática, incluindo cirrose e HCC (Maddrey 2000).

1.5- DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VHB

Os sintomas clínicos da infecção pelo VHB são indistinguíveis de outras hepatites, sendo necessária a realização de testes sorológicos específicos para a definição do diagnóstico. Na detecção dos marcadores AgHBs, AgHBe (e seus respectivos anticorpos anti-HBs e anti-HBe) e anti-HBc (total e IgM), são utilizados o ensaio imunoenzimático (ELISA) ou o radioimunoensaio (RIE). A pesquisa do DNA viral pode ser feita por testes de hibridização ou pela reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo esta cada vez mais utilizada (Mahoney 1999).

O AgHBs é o primeiro marcador sorológico a aparecer, sendo detectado antes da fase ictérica. Nessa fase, podem ser detectados o DNA viral e o marcador AgHBe. O AgHBc, presente na membrana dos hepatócitos, induz a formação de anticorpos anti-HBc, presente na membrana dos hepatócitos, induz a formação de anticorpos anti-HBc IgM que desaparecem de quatro a oito meses após, sendo, portanto, um marcador de infecção aguda. Posteriormente, pode ser detectado o marcador anti-HBc total. Embora muitos casos sejam assintomáticos, nessa fase pode ocorrer icterícia e elevação das transaminases hepáticas. Com o declínio do AgHBs, surge o seu anticorpo correspondente (anti-HBs) que confere imunidade ao VHB. O período entre o aparecimento do AgHBs e surgimento do anti-HBs, é denominado *janela imunológica*, nessa fase, apenas o marcador anti-HBc pode estar presente. A detecção do marcador AgHBe no soro dos pacientes infectados indica replicação viral com alta probabilidade de atividade viral hepática. Com a diminuição ou ausência da replicação viral surge o anti-HBe. Quando há recuperação completa da infecção, apenas anticorpos anti-HBs, anti-HBc total e anti-HBe são detectáveis. Nesses casos, o DNA-VHB geralmente não está presente. Quando o marcador AgHBs persiste por mais de seis meses é um indicativo de evolução para a cronicidade. Na hepatite B crônica, os marcadores AgHBs e anti-HBc total estão presentes e, o AgHBe poderá ser detectável ou não (Hollinger 1996, Mahoney 1999, Befeler & Di Besceglie 2000). Os perfis dos marcadores sorológicos do VHB na infecção aguda e crônica estão representados nas Figuras 3 e 4 respectivamente

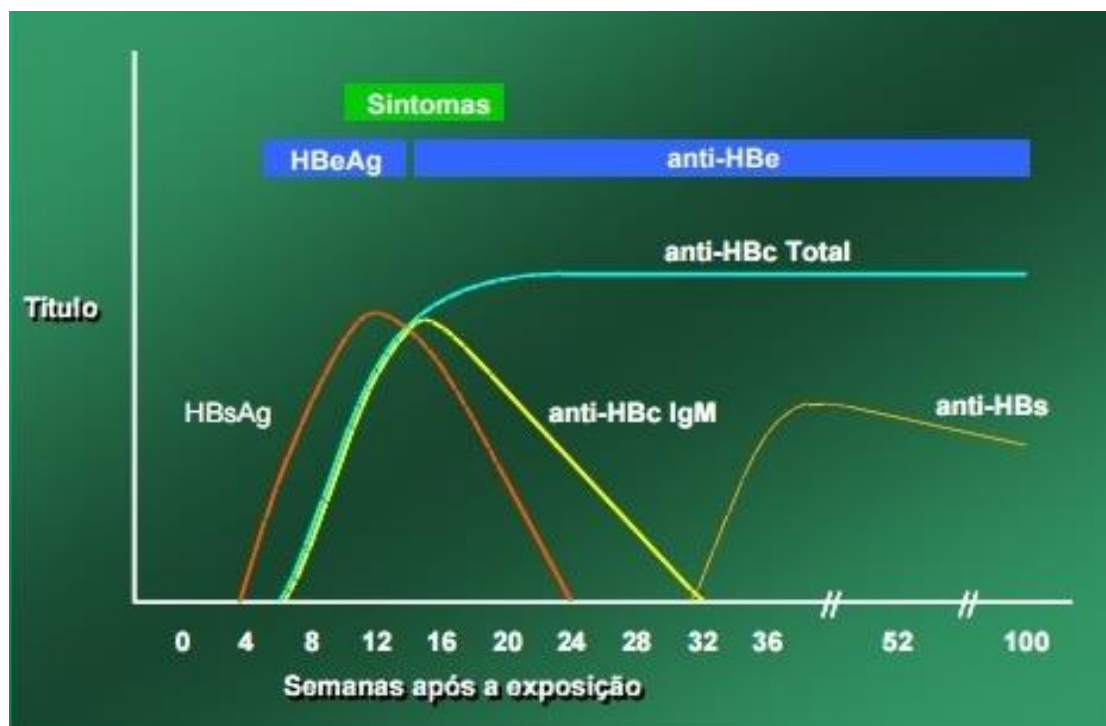


Figura 3: Perfil sorológico da hepatite B aguda.

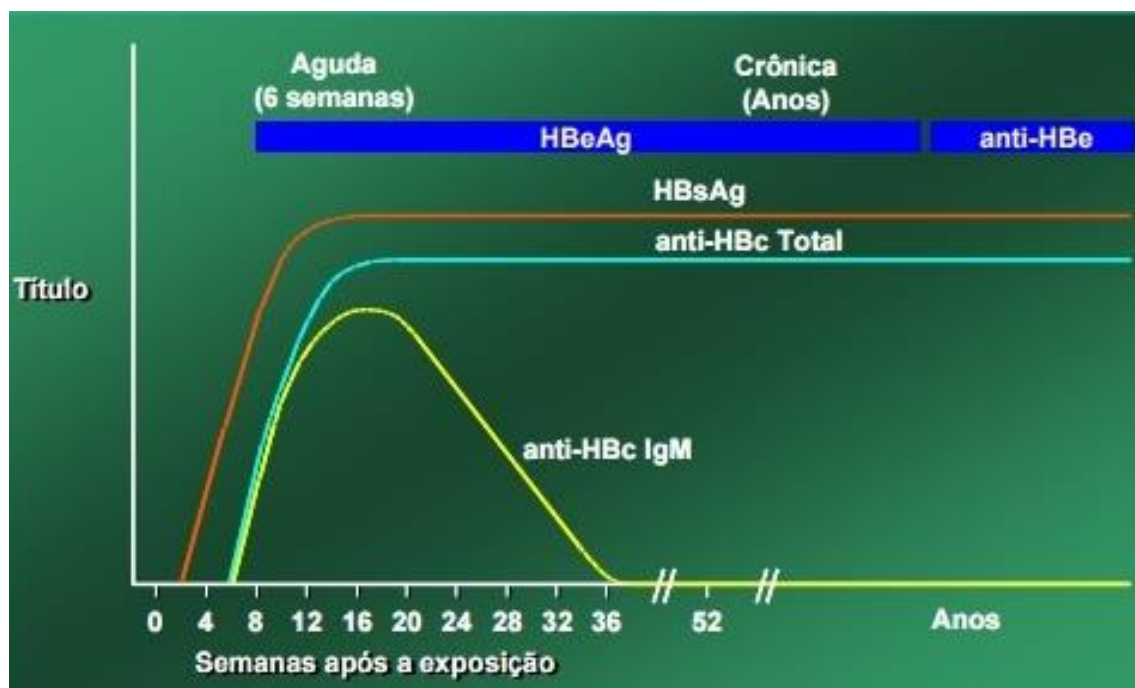


Figura 4: Perfil sorológico da hepatite B crônica.

Cerca de 10% a 20% dos indivíduos infectados pelo VHB em áreas de baixa endemicidade apresentam o anti-HBc como único marcador presente. Destes, cerca de 10% apresentam o DNA-VHB detectável pela PCR, sendo mais freqüente quando há co-infecção com VHC ou HIV. Ainda, uma pequena proporção dos indivíduos com “anti-HBc isolado” pode estar na fase de janela imunológica da infecção pelo VHB ou em um estágio de imunidade tardia ao VHB (Grob et al. 2000).

O DNA-VHB pode ser detectado no soro de indivíduos com infecção aguda ou crônica pelo vírus B. Ensaios de hibridização e PCR têm sido utilizados para essa finalidade, sendo a PCR até 1000 vezes mais sensível (Mahoney 1999, Befeler & Di Biceglie 2000). Durante o tratamento da hepatite B crônica é fundamental o monitoramento da resposta à terapia através da análise quantitativa do DNA-VHB (Hollinger 1996, Mahoney 1999, Lok 2000). A associação entre positividade para os marcadores AgHBs e AgHBe e níveis séricos detectáveis de DNA-VHB tem sido confirmada, embora este também possa ser detectável em indivíduos que negativaram o AgHBs, mas que apresentam níveis baixos de viremia (Prince et al. 2001).

1.6- TRANSMISSÃO DO VHB

O VHB está presente em diversos fluídos corpóreos de indivíduos infectados, como sangue, secreção vaginal, sêmen, saliva, lágrima, urina, bile, líquido cefalorraquidiano outros (Hollinger 1996, Maddrey 2000). Assim, as principais formas de transmissão do VHB são as vias parenteral, sexual, vertical e intrafamiliar (horizontal) (Hollinger 1996).

A transfusão sangüínea é uma importante forma de transmissão do VHB. Desta forma, indivíduos politransfundidos como hemodialisados e hemofílicos possuem um risco aumentado para a aquisição desta infecção. Atualmente, os bancos de sangue têm empregado técnicas criteriosas na seleção de seus doadores, além de utilizarem testes sensíveis na triagem sorológica (anti-HBc e AgHBs), o que tem reduzido substancialmente a transmissão pós-transfusional do VHB. No entanto, podem, ainda, ocorrer doações no período de janela imunológica, ou portadores crônicos sem níveis detectáveis de marcadores sorológicos, mutantes do VHB não detectáveis pela sorologia empregada ou mesmo por erros técnicos (Regan et al. 2000).

A transmissão vertical pode ocorrer, principalmente em gestantes no último trimestre de gestação com infecção aguda pelo VHB. O risco de infecção diminui caso a mãe seja portadora crônica do vírus ou se infecte nos dois primeiros trimestres da gravidez (Hollinger 1996). Mães positivas para o AgHBs e AgHBe podem transmitir infecção para seus filhos em 70% a 90% dos casos, se a imunoprofilaxia não for iniciada logo após o nascimento (Hollinger 1996).

A transmissão sexual do VHB está bem estabelecida, sendo mais prevalentes em indivíduos que mantêm relações sexuais com múltiplos parceiros (homo ou heterossexual) e que ignoram o uso de preservativos (Hollinger 1996, CDC 2001c).

Em profissionais de saúde, a equipe de enfermagem, hemodinamistas, médicos cirurgiões, dentistas, profissionais de hemodiálise, de endoscopia digestiva e análises clínicas, estão expostos a maior risco de aquisição da infecção pelo VHB (Fernandes et al. 1999). Tal risco deve-se ao contato freqüente com os pacientes, além da manipulação de sangue e outros fluídos corpóreos contaminados pelo vírus (Fernandes et al. 1999).

Ainda, tem sido descrita a transmissão pela via pecutânea por acupuntura, tatuagem e uso de *piercing*. A propagação pela picada de insetos também tem sido sugerida (Hollinger 1996). A transmissão intrafamiliar, de um portador do VHB para aqueles que com ele residem, pode ocorrer e, parece envolver o compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, contato com lesões cutâneas, além do contato sexual (Hollinger 1996).

Em instituições psiquiátricas observa-se uma alta prevalência do VHB entre os pacientes internos (Hollinger 1996). Técnicas inadequadas de desinfecção e esterilização de material médico e odontológico reutilizável, superfícies contaminadas e utilização de frascos com várias doses de medicações mostram-se associados à transmissão do VHB entre os pacientes (Mast et al. 1999).

1.7- EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO VHB

Estima-se em 350 milhões o número de pessoas portadoras do VHB em todo o mundo e, cerca de 500 mil a 2 milhões morrem anualmente por doenças hepáticas relacionadas ao VHB (Mahoney 1999, Mast et al. 1999, Befeler & Di Bisceglie 2000, Hilleman 2001, Kao & Chen 2002).

São consideradas regiões de alta endemicidade áreas onde a positividade para AgHBs é igual ou maior que 8%. Aproximadamente 45% da população mundial vivem nessas áreas, que englobam a China, Alasca, países da África Meridional e Bacia Amazônica (Mahoney 1999, André 2000, Befeler & Bisceglie 2000, Maddrey 2000, Migliani et al. 2000, Sout 1999, Tanaka 2000). As regiões de endemicidade intermediária são aquelas com positividade para o AgHBs de 2% a 7% e, 43% da população mundial vivem nessas áreas, tais como:

países do Mediterrâneo, Europa Oriental, Sudeste asiático, Tailândia, Coreia, e alguns países das Américas Central e do Sul (André 2000). Por fim, 12% da população mundial vive em área onde a positividade para o AgHBs é menor que 2% e são consideradas de baixa endemicidade. Estas regiões incluem a Europa Ocidental, América do Norte e parte da América do Sul (Mahoney 1999, André 2000, Tanaka 2000). A figura 5 apresenta a distribuição geográfica mundial da infecção pelo VHB.

Em regiões de alta endemicidade, o risco de infecção pela VHB é maior que 60% e, ocorre principalmente no parto ou na primeira infância sendo, assim, maiores as chances de evolução para a cronicidade. Em regiões de endemicidade intermediária, o risco de infecção pelo vírus B varia de 20% a 60%, e a infecção pode ocorrer em todas as faixas etárias, sendo a transmissão perinatal menos freqüente. Já em locais onde a endemicidade é baixa, o risco de contrair o VHB é inferior a 20%, estando relacionado a adultos de grupos de risco como usuários de drogas injetáveis (UDI), homossexuais com múltiplos parceiros, contactantes de familiares cronicamente infectados, hemofílicos, pacientes e profissionais de hemodiálise, institucionalizados e outros (Mahoney 1999, Mast et al. 1999).

Na América Latina, os dados epidemiológicos referentes à infecção pelo VHB são de baixa acurácia, dado o número de casos subclínicos e as marcantes diferenças geográficas e sócio-econômicas entre os países. No mais, as metodologias na avaliação sorológica dos infectados variam muito (Torres 1996, Thanos & Fay 1999). Outrossim, a maioria dos estudos inclui de doadores de sangue, sendo índices subestimados (Torres 1996).



Figura 5: Distribuição do VHB.

No Brasil, taxas variáveis de prevalência para o VHB são encontradas nas diferentes regiões e estados do País (Souto 1999) (Figura 6). Nas Regiões Sul e Sudeste, embora consideradas de baixa endemicidade, possuem cidades com índices de alta endemicidade como é o caso de Francisco Beltrão (Paraná) e Vargem Alta (Espírito Santo) com positividade para o AgHBs de 8,3% e 9%, respectivamente (Ferreira et al. 1993, Souto 1999). Em regiões consideradas de alta endemicidade, como o Norte do Brasil, existem áreas como Barcelos

(Amazonas) em que o marcador AgHBs foi detectado em apenas 1,6% da população, sendo assim, uma área de baixa endemicidade (Arboleda et al. 1995).

A região Centro-Oeste é uma área de endemicidade moderada, sendo a positividade para o AgHBs entre 1% e 3% (Torres 1996), porém índices mais elevados (3,9% a 8%) foram encontrados em regiões do Mato Grosso pertencentes à Bacia Amazônica (Azevedo et al. 1996, Souto et al. 1996, 1998). Vários grupos populacionais têm sido estudados quanto a prevalência da infecção pelo VHB em Goiânia-GO. Em gestantes, uma positividade de 0,5% foi mostrada para o marcador AgHBs e de 7% para o anti-HBs (Cardoso et al. 1996). Em primodoadores de sangue, o índice para o AgHBs foi de 1,9% (Martelli et al. 1991). Este marcador esteve presente em 1,3% dos profissionais de saúde (Azevedo et al. 1994) e em 2% dos meninos de/na rua (Porto et al. 1994). Já em pacientes com hanseníase, a prevalência para o AgHBs foi de 4,8% naqueles em acompanhamento ambulatorial e de 8,8% nos institucionalizados (Rosa et al. 1992). Em pacientes e profissionais de hemodiálise, índices de 12% e 0,7% para o AgHBs foram observados, respectivamente (Teles et al. 2001). Uma prevalência de 2,1% foi verificada em indivíduos com problemas mentais (Souza 2001).

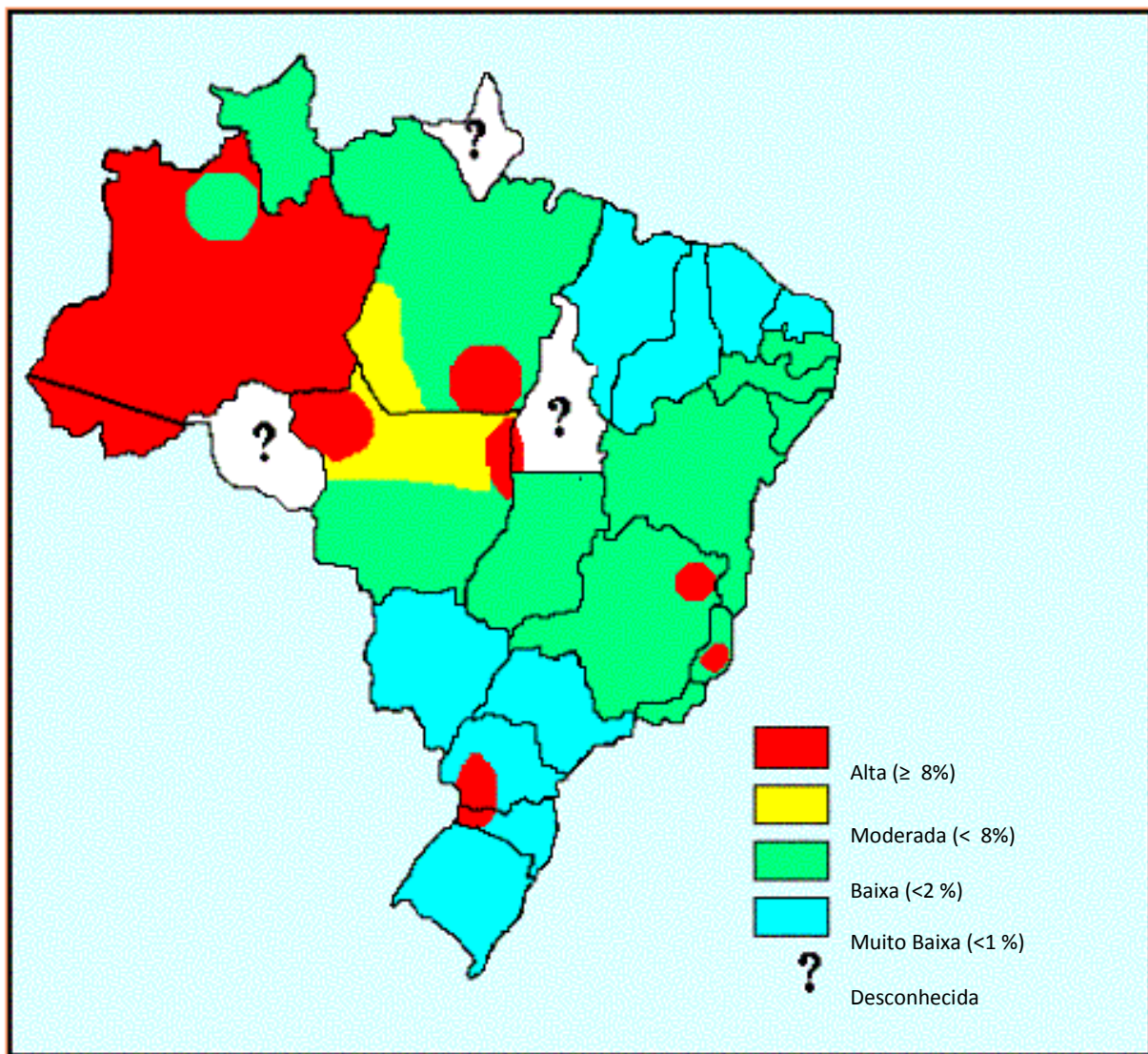


Figura 6: Distribuição do VHB no Brasil (Souto 1999, com modificações)

1.8- PREVENÇÃO, CONTROLE E TRATAMENTO DA HEPATITE B

Várias medidas visando a prevenção e o controle da transmissão do VHB têm sido adotadas, dentre elas, a triagem sorológica dos marcadores AgHBs e anti-HBc nos bancos de sangue, reduzindo, assim, a hepatite B pós-transfusional (Ministério da Saúde 1989, 1983, Kupek 2001). Ainda, a vacinação contra hepatite B tem diminuído a prevalência e a incidência da hepatite B em áreas hiperendêmicas (André 2000).

A vacinação é um método seguro e eficaz na prevenção da hepatite B. Nos Estados Unidos da América (EUA), a vacina contra hepatite B está disponível desde 1981, sendo mundialmente instituída a partir de 1985. A proteína S do envelope do VHB é o principal componente da vacina, conferindo proteção contra todos os subtipos dos vírus (Mahoney & Kane 1999). Inicialmente, a vacina era produzida a partir de plasma de indivíduos cronicamente infectados (Szmuness et al. 1980), sendo substituída por vacinas mais seguras, produzidas por tecnologia de DNA recombinante na expressão do AgHBs (Mahoney & Kane 1999, Assad & Francis 2000, Hilleman 2000).

Primeiramente recomendada a grupos de risco como profissionais de saúde, pacientes em hemodiálise e usuários de drogas injetáveis (UDI). Desde 1991, a OMS tem recomendado a vacinação da população em geral (CDC 1991, Van Damme 2001). Desde o início da década de 1990, esta vacina tem sido oferecida gratuitamente no Brasil a grupos de risco e crianças menores de 12 meses. Mais recentemente, esta estendida a indivíduos com idade menor ou igual a 20 anos (FUNASA 2001).

O esquema vacinal clássico constitui na administração de três doses de 20 µg da vacina no músculo deltóide nos meses 0, 1 e 6 (Assad & Francis 2000, FUNASA 2001). As duas primeiras doses seriam suficientes para induzir a resposta imune e, a terceira desencadearia uma resposta secundária às primeiras (European Consensus Group 2000). A imunidade contra a infecção pelo VHB é conferida por anticorpos anti-HBs numa concentração maior ou igual a 10 UI/L de um a dois meses após a última dose (CDC 1991, Mahoney 1999, FUNASA 2001). Os níveis de anti-HBs podem declinar principalmente nos primeiros doze meses, podendo ser inferiores que 10 UI/L em sete a 50% dos vacinados após cinco anos e, em 30% a 60% dos casos após nove a 11 anos (Mahoney 1999).

Cerca de 10% dos indivíduos vacinados não desenvolvem títulos protetores de anti-HBs e são denominados de não respondedores. A não resposta tem sido relacionada com predisposição genética, sexo masculino, idade superior a 40 anos, tabagismo, obesidade, infecção pelo HIV e VHC, além do tratamento hemodialítico (Yoshida et al. 1988, Assad & Francis 2000, Wiedmann et al. 2000). No sentido de aumentar a taxa de soroconversão nestes indivíduos, têm-se adicionado à vacina antígenos correspondentes às seqüências Pré-S e novos adjuvantes (Heineman et al. 1999), bem como a utilização de vias alternativas de administração (Ono & Kashiwagi 1991) e de doses mais concentradas de vacina (Peces et al. 1997.)

Em casos de exposição recente ao VHB, seja por acidente com material contaminado, contato sexual com portador ou durante o parto (quando a mãe e AgHBs reagente), a vacinação e/ou imunoprofilaxia com gamaglobulina hiperimune específica (HBIG) são recomendadas (CDC 2001c).

A adesão às medidas de biossegurança em saúde são fundamentais na prevenção da transmissão nosocomial do VHB. Assim, o uso de equipamentos de proteção individual (EPI), prevenção de injúrias com materiais perfuro-cortantes, técnicas adequadas de desinfecção e esterilização bem como a vacinação dos profissionais e pacientes suscetíveis são práticas relevantes. Ainda, a prevenção da transmissão paciente-paciente envolve o uso de instrumentos esterilizados em intervenções médicas e odontológicas, além do preparo de medicações em área exclusiva e em doses individuais (Mast et al. 1999).

O tratamento da infecção crônica pelo VHB visa suprimir a replicação viral ou mesmo eliminar o vírus antes do dano hepático irreversível (Befeler & Di Bisceglie 2000, Alberti et al. 2002). O tratamento é indicado quando os níveis

séricos de alanina aminotransferase (ALT) permanecem altos, os marcadores AgHBs, AgHBe ou DNA-VHB persistem por mais de seis meses, ou quando há biópsia hepática sugestiva de hepatite B crônica (Hoognagle & Bisceglie 1997). Atualmente, as drogas mais utilizadas são os análogos de nucleosídeos (sendo a lamivudina a mais utilizada) e o interferon alfa recombinante (IFN α). O tratamento, porém, pode não ser efetivo em todos os casos e efeitos colaterais relevantes, além do alto custo do tratamento, podendo haver recidiva após a suspensão do uso da medicação (Mahoney 1999, Befeler & Di Bisceglie, Malik & Lee 2000, Alberti et al. 2002). No mais, podem ainda surgir mutantes virais resistentes, pois normalmente o tratamento anti-viral é prolongado (Hussain & Lok 1999). Associações de lamivudina/IFN α ou de dois ou mais análogos de nucleosídeos (famciclovir e adefovir dipivoxil) têm sido propostas. Entretanto, mais investigações serão necessárias para avaliar os benefícios destas combinações (Raj 2001, Yuen & Lai 2001).

1.9 O VÍRUS DA HEPATITE B EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE

O ambiente hemodialítico é um importante reservatório do VHB e, a transmissão deste para pacientes e profissionais das unidades de hemodiálise é de grande relevância (Alter et al. 1986). Vários fatores têm sido relacionados com a disseminação do VHB nas unidades de hemodiálise, tais como: transfusão de sangue e/ou derivados, duração e frequência do tratamento dialítico, contaminação dos equipamentos de diálise, os múltiplos procedimentos invasivos aos quais os pacientes estão expostos, além do contato em pacientes e a equipe paramédica (Castro-Figueiredo et al. 1986, Zacks & Fried 2001). Ainda, o comprometimento da resposta imune associada à uremia crônica destes pacientes os torna importantes candidatos à hepatite B crônica, facilitando a disseminação ambiental deste vírus (Fabrizi & Martin 2000).

Em profissionais de hemodiálise, a infecção pelo VHB constitui um importante risco ocupacional, devendo ser rigorosamente respeitadas as medidas de controle de infecção nas unidades de diálise (Fabrizi & Martin 2000).

1.9.1 - Epidemiologia da infecção pelo VHB em unidades de hemodiálise

Desde o final da década de 60, a infecção pelo VHB tem sido reconhecida como um importante problema nas unidades de hemodiálise tanto para pacientes quanto para profissionais (Fabrizi & Martin 2000, Fabrizi et al. 2001).

Vários estudos realizados nos EUA reportaram altos índices de prevalência de infecção pelo VHB. Garibaldi et al. (1973), no período de 1967 a 1970, registraram 355 casos de hepatite B, sendo que destes, 260 foram em pacientes e 95 em profissionais de hemodiálise. Já entre os anos de 1973 e 1974, 18,8% dos pacientes e 2,4% dos profissionais de 15 unidades de hemodiálise dos EUA possuíam o marcador AgHBs (Szmunn et al. 1974). No mesmo período, o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) registrou taxa de incidência do marcador AgHBs de 6,2% e 5,2% em pacientes e profissionais de hemodiálise, respectivamente (Snydman et al. 1975).

No ano de 1977, importantes recomendações foram feitas pelo CDC, dentre elas o isolamento dos pacientes AgHBs por sala, máquina de diálise e profissionais, além da triagem sorológica regular para os marcadores AgHBs e anti-HBs (CDC 1977). Tais recomendações refletiram diretamente na redução da prevalência do marcador AgHBs em pacientes em hemodiálise, ou seja, de 7,8% em 1976 para 2,4% em 1983. Em profissionais, a prevalência caiu de 0,9% em 1980 para 0,6% em 1983. Ainda, 6% dos pacientes e 32% dos profissionais haviam recebido as três doses da vacina contra hepatite B até o final de 1983, o que resultou em um aumento da prevalência de anticorpos anti-HBs de 12,3% para 18,3% em pacientes e de 18,1% para 39,2% em profissionais entre os anos de 1982 e 1983 (Alter et al. 1986).

Nos anos subseqüentes, a prevalência e incidência do VHB continuaram em declínio nas unidades de diálise nos EUA. Como fatores responsáveis por esta redução podem ser citados: a triagem de doadores de sangue para o AgHBs e anticorpos anti-HBc a partir de 1972 e 1987, respectivamente, diminuição do número de transfusões sangüíneas devido ao uso da eritropoietina, além do seguimento das recomendações traçadas pelo CDC no controle da infecção pelo VHB nos centros de hemodiálise. Ainda, a vacinação de pacientes e profissionais contra hepatite (recomendada desde 1982) é fundamental no declínio da disseminação desta infecção nas unidades de diálise (Fabrizi et al. 2001).

Tokars et al. (1998) mostraram uma prevalência para o marcador AgHBs de 1,1% e 0,4% em pacientes e profissionais de hemodiálise dos EUA, respectivamente. A taxa de pacientes que receberam pelo menos três doses da vacina contra hepatite B aumentou de 5% para 35% e, em profissionais de 26% para 82%, no período de 1983 a 1995.

Na maioria dos países desenvolvidos, a positividade para o AgHBs é baixa. Na Espanha, um índice de 2,2% foi observado (López-Alcorocho et al. 2001). Na Suíça, Ambül et al. (2000) encontraram uma taxa de 1,6%. Em 2000, a prevalência do marcador AgHBs em unidades de hemodiálise dos EUA foi de 0,9% (Tokars et al. 2002). No Japão, o índice deste mesmo marcador foi de 1,6% em pacientes em tratamento hemodialítico (Oguchi et al. 1992). Já na Itália, um estudo multicêntrico incluindo unidades de diálise das regiões central e norte daquele país mostrou uma freqüência de 9,2% para o marcador AgHBs nos pacientes (Petrosilio et al. 1993).

Nos países onde a prevalência do VHB é alta na população em geral, a disseminação do VHB nas unidades de diálise é mais freqüente (Fabrizi & Martin 2000). Na Índia, o marcador AgHBs foi observado em 7,6% dos pacientes em

hemodiálise (Jha et al. 1993). Em Israel, este marcador foi encontrado em 7% dos hemodialisados (Fraser 1987) e, na Arábia Saudita, a prevalência foi de 4,6% (Arif et al. 1989). Índices elevados de positividade para o marcador AgHBs têm sido detectados também, em países da Europa Oriental, como na Croácia (10%) (Jancovik et al. 1994) e Polônia (25,9%) (Geerlings et al. 1991). Na Romênia, entre os anos de 1993 e 1998 foi registrado uma frequência de 16,3% do marcador do AgHBs nos centros de diálise (Vladutiu et al. 2000), sendo que nos três centros de diálise da Moldávia, a prevalência do antígeno deste antígeno foi de 17% (Covic et al. 1999).

Na América do Sul, um estudo multicêntrico conduzido em pacientes pediátricos em tratamento hemodialítico, na Argentina, mostrou uma prevalência de 11,5% para o marcador AgHBs (Cãnero-Velasco et al. 1998). Na Venezuela, uma prevalência global de 25% foi verificada em unidades de hemodiálise (Pujol et al. 1996).

No Brasil, estudos têm apresentado índices elevados de infecção pelo VHB nas unidades de hemodiálise. Em Ribeirão Preto - São Paulo, entre os anos de 1979 e 1984, foi registrada uma positividade para o marcador AgHBs de 7,1% em um centro de hemodiálise daquela cidade (Castro-Figueiredo et al. 1986). Outro estudo conduzido por Cendoroglo Neto et al. (1995b) mostrou um índice de 15,1% para o mesmo marcador. No Rio de Janeiro, Vanderborght et al. (1995) observaram uma positividade de 11,1% e, posteriormente, De Catro et al. (2000) registraram um índice de 15% para o AgHBs durante um surto de hepatite B. Em Santa Catarina, um estudo multicêntrico registrou uma frequência da infecção pelo VHB em 10% e 2,7% em pacientes e profissionais, respectivamente (Carrilho 2001). Dois centros de diálise em Belo Horizonte, apresentaram prevalências de 4,3% e 5,9% para marcador AgHBs (Busek et al. 2002). Em Goiás, Teles et al. (2002) observaram um declínio deste marcador, de 12% (1995) para 5,8 (1999), em pacientes das unidades de hemodiálise de Goiânia. Lopes et al. (2001) encontrou uma prevalência de 0,7% para o mesmo em profissionais daquelas unidades.

1.9.2- Disseminação do VHB em unidades de hemodiálise

A transfusão sangüínea tem sido um importante fator de risco na aquisição do VHB pelos pacientes em hemodiálise (Garibaldi et al. 1973). Entretanto, a implantação da triagem sorológica em bancos de sangue fez declinar significativamente a hepatite B pós-transfusional em pacientes em hemodiálise (Alter et al. 1983).

A inoculação do VHB através de agulhas descartáveis contaminadas é outra forma potencial de aquisição da infecção. Em profissionais de hemodiálise com hepatite B, 60% deles referem acidente com material pérfuro-cortante seis meses antes do desenvolvimento da doença (Fabrizi et al. 2001).

A transmissão não parenteral do VHB pode ocorrer através de profissionais que poderiam, mesmo que teoricamente, carrear o VHB através das mãos, luvas contaminadas ou outros itens envolvidos no cuidado ao paciente, levando a infecção de pacientes portadores para susceptíveis (Fabrizi et al. 2001).

O ambiente hemodialítico representa um importante meio de disseminação do VHB (Cendoroglo Neto et al. 1995a). Os pacientes positivos para os marcadores AgHBs e AgHBe possuem um nível elevado de viremia (mais de 10^8 partículas virais/mL) (Fabrizi et al. 2001). Ainda, segundo Bond et al. (1981), o VHB é estável à temperatura ambiente, podendo permanecer infeccioso até sete tocas nas unidades de diálise como grampos, tesouras, botões de controle das máquinas, maçanetas de portas e outras superfícies com ou sem sinais visíveis de sangue. Daí a importância de uma desinfecção freqüente dessas superfícies e objetos que possam vir a ser compartilhados entre os pacientes. Os profissionais das unidades de diálise devem trocar de luvas após o

cuidado prestado a cada paciente, porém, ao tocar em superfícies previamente contaminadas com o AgHBs, este poderá tornar-se um potencial do VHB (Fabrizi et al. 2001).

A transmissão nosocomial do VHB pode ocorrer de um paciente AgHBs reagente, que realizou a sessão de hemodiálise no primeiro turno do dia, para um paciente susceptível que dializou na mesma máquina no turno seguinte, através da contaminação interna da máquina de diálise, ou pelos fluídos de diálise (Covic et al. 1999). Apesar do vírion possuir 42nm de diâmetro, sendo assim, várias vezes maior que os poros da membrana de diálise (7 nm), microfraturas na membrana de diálise podem favorecer a passagem do vírus durante a sessão de hemodiálise (Fabrizi et al. 2001). A transmissão do VHB pode ocorrer ainda através do uso de medicamentos em múltiplas doses (como as ampolas de heparina) (Covic et al. 1999).

Ainda, os pacientes de hemodiálise podem adquirir a infecção pelo VHB de fontes comunitárias, como o uso de drogas injetáveis, *piercing*, tatuagens, dentre outras (Fabrizi et al. 2001, Tokars et al. 2002).

1.9.3 - Prevenção e controle da hepatite B em unidades de hemodiálise

Uma significativa redução da transmissão do VHB em unidades de hemodiálise tem ocorrido nos últimos anos, devido a implementação das precauções-padrão, recomendadas pelo CDC e, principalmente, pela vacinação contra hepatite B de pacientes e profissionais dessas unidades (De Castro et al. 2000, Frabrizi et al. 2001, Lewis-Ximenez et al. 2001).

Recomendações específicas de controle de infecção nos centros de hemodiálise têm sido feitas. Dentre elas podem ser citadas: o uso de luvas ao manipular pacientes e equipamentos de diálise, individualização de

medicamentos e instrumentos envolvidos no cuidado ao paciente, separação física entre áreas limpas e contaminadas, limpeza e desinfecção de material não descartável, máquinas e superfícies da unidade entre cada turno (Fabrizi et al. 2001, Tokars 2002). Somado a estas medidas, é ainda realizado o monitoramento mensal do marcador AgHBs nos pacientes suscetíveis à infecção pelo VHB, separação física entre os pacientes AgHBs reagentes e não reagentes por sala, máquina, profissionais e instrumentos (Fabrizi et al. 2001).

A vacinação é uma forma segura e eficaz de proteção contra infecção pelo VHB e, esta é recomendada aos pacientes e profissionais de hemodiálise. O esquema vacinal recomendado aos pacientes consiste na administração de três doses de 40 µg nos meses 0, 1 e 6 no músculo deltóide (Fabrizi et al. 1996, Fernández et al. 1996, FUNASA 2001), embora esquemas com quatro doses em intervalos mais curtos (0, 1, 2 e 6) tenham sido empregados com êxito (Bruguera et al. 1990, Rault et al. 1995, Teles et al. 2001). Entretanto, taxas de soroconversão satisfatórias nem sempre são observadas nesses pacientes (Stevens et al. 1984). Segundo Lewis-Ximenez et al. (2001) baixos títulos de anti-HBs e *status* vacinal (não vacinados ou esquema vacinal incompleto) estão independentemente associados à infecção pelo VHB em pacientes de hemodiálise. Assim, deve-se reforçar a importância do uso das precauções-padrão como medidas de controle da infecção pelo VHB nas unidades de hemodiálise.

Nos EUA, a adoção das medidas de prevenção da infecção pelo VHB em unidades de hemodiálise, bem como a implementação da vacinação a partir de 1982, fez reduzir a positividade para o marcador AgHBs de 7,8% em 1976 para 0,9% em 2000 (Tokars et al. 2002).

No Brasil, medidas como o isolamento dos pacientes AgHBs reagentes e a vacinação de pacientes e profissionais só foram estabelecidas a partir da edição da Portaria nº 2042 do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde 1996). Em Goiânia, um estudo multicêntrico conduzido por Teles et al. (1998) revelou uma positividade alta para o AgHBs (12%), além de uma baixa cobertura vacinal contra hepatite B (10%). Posteriormente, foi realizada a vacinação contra o VHB dos pacientes e profissionais suscetíveis utilizando-se a vacina recombinante Euvax-B e, a taxa de soroconversão foi de 89,5% e 93,3%, respectivamente (Lopes et al. 2001, Teles et al. 2001). Uma nova avaliação da infecção do VHB foi realizada em Goiânia no ano de 2000, após a reestruturação das unidades de hemodiálise, o que revelou um declínio na prevalência do marcador AgHBs (5,8%) (Teles et al. 2002).

Existem regiões brasileiras que não possuem dados acerca da infecção pelo VHB em populações de risco ou mesmo na população em geral, como é o caso dos Estados do Tocantins, Amapá e Rondônia. Assim, a proposta do presente trabalho foi investigar o perfil da infecção pelo vírus da hepatite B na única unidade de hemodiálise do Estado do Tocantins, localizada na cidade de Araguaína.

2 - OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivos:

- ✓ Estimar as taxas de prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes e profissionais de hemodiálise no Estado do Tocantins;
- ✓ Analisar os fatores de risco associados à infecção pelo VHB;
- ✓ Verificar a presença do DNA viral nas amostras AgHBs reagentes;
- ✓ Identificar os subtipos e genótipos do VHB circulantes na unidade de diálise estudada;
- ✓ Proporcionar informações sobre a adoção das medidas de controle e prevenção da hepatite B nesta unidade de hemodiálise.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1- POPULAÇÕES ESTUDADAS

A primeira população constituiu-se de 100 pacientes com insuficiência renal crônica, que representavam a totalidade de pacientes em programa de hemodiálise no Estado do Tocantins, durante o período de janeiro a março de 2001. A segunda população foi composta por 20 profissionais da única unidade de diálise do Tocantins, situada em Araguaína, que corresponderam a 87% dos profissionais de hemodiálise daquele Estado.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás.

3.2- ENTREVISTA E COLETA DE SANGUE

Após contato pessoal e consentimento dos responsáveis técnico-administrativos da unidade, bem como dos pacientes e profissionais envolvidos, foi realizada uma entrevista, utilizando-se um roteiro (anexo) específico para cada categoria estudada (pacientes e profissionais). Ambos constaram de uma primeira parte referente aos dados pessoais. A segunda parte do roteiro destinado aos pacientes referia-se a fatores de risco associados à infecção pelo vírus da hepatite B (história da transfusão sangüínea e derivados, presença de tatuagem, uso de drogas, cirurgia, acupuntura, número de parceiros sexuais, uso de preservativo, história de doença sexualmente transmissível-DST, tratamento odontológico, turno e tempo de tratamento hemodialítico), bem como antecedentes pessoais de hepatite/icterícia e de vacinação contra hepatite B. Quanto aos profissionais, a segunda parte do roteiro constou de informações sobre risco ocupacional (tempo de profissão, tempo de trabalho em hemodiálise, uso de equipamentos de proteção individual - EPI e história de acidente com

material biológico), além de dados vacinais contra o vírus B e outros fatores de risco citados anteriormente.

Após a entrevista, foram coletados, com seringa e agulha descartáveis, 10 mL de sangue não heparinizado através de punção de físcula artério-venosa (pacientes), ou veia cubital (profissionais), e colocados em tubos de ensaio identificados. A seguir, as amostras sangüíneas foram centrifugadas, os soros separados em duas alíquotas e estocados a -20°C até a realização dos ensaios.

3.3 TESTES SOROLÓGICOS

Inicialmente, todas as amostras foram testadas para a detecção dos marcadores AgHBs, anti-HBs e anti-HBc através do ensaio imunoenzimático (ELISA), empregando-se reagentes comerciais (Hepanostika uni-form Organon Técnica B.V. Boxtel, Holanda). As amostras reativas ao AgHBs foram testadas para os marcadores AgHBe e anti-HBe (Hepanostika uni-form Organon B.V. Boxtel, Holanda).

3.3.1 Detecção do AgHBs

Para detecção do AgHBs foi utilizado o ELISA baseado em uma etapa do princípio *sandwich*. Em um microplaca sensibilizada com anticorpos monoclonais contra o AgHBs contendo glóbulos de conjugado (anti-HBs ligado à enzima peroxidase), foram adicionados soros testes e controles. A placa foi incubada e, posteriormente, submetida a lavagem. A seguir, adicionou-se o substrato da enzima (peróxido de uréia) juntamente com o cromógeno (tetrametilbenzidina-TMB). Após a incubação, a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico e a leitura espectrofotométrica foi realizada com filtro de 450 nm.

Foram consideradas positivas as amostras que possuíam absorbâncias maiores ou iguais ao *cut-off*, definido por $N + 0,05$, onde "N" é a média das absorbâncias dos controles negativos.

3.3.2- Detecção do anti-HBs

Na detecção do anti-HBs realizou-se o ELISA baseado no princípio *sandwich*. Nas cavidades da microplaca sensibilizada com AgHBs subtipo ay, foram colocados os soros testes e controles e, a placa foi incubada e posteriormente lavada. Após, o conjugado (AgHBs subtipo ad ligado à peroxidase) foi adicionado e, a placa incubada e lavada novamente. Acrescentou-se o substrato (peróxido de uréia e TMB), incubou-se e, finalmente, adicionou-se ácido sulfúrico para interromper a reação. A leitura foi realizada por espectrofotometria com filtro de 450 nm.

Foram consideradas positivas as amostras com valores de densidade ótica espectrofotométricos maiores que o *cut-off*, definido por $0,5 (N + Pb)$, onde “N” é igual à média das absorbâncias dos controles negativos e “Pb” a média das absorbâncias dos controles positivos baixos.

3.3.3 Detecção do anti-HBc

O princípio deste ensaio imunoenzimático é a inibição competitiva de fase única. Nas cavidades da microplaca, que são revestidas pelo antígeno do core do VHB (AgHBc), foram adicionados soros testes e controles mais o conjugado (anti-HBc ligado à peroxidase). Após a incubação e lavagem, acrescentou-se o substrato da enzima (peróxido de uréia) e o cromógeno (TMB). A placa foi novamente incubada e a reação interrompida pela adição de ácido sulfúrico. A leitura foi realizada utilizando o mesmo filtro supracitado.

As amostras consideradas positivas foram aquelas que possuíam leituras menores que o *cut-off*, definido por $0,25 (N + 3P)$, onde “N” é a média das absorbâncias dos controles negativos e “P” dos controles positivos.

3.3.4 Detecção do AgHBe e anti-HBe

O teste ELISA Hepanostika AgHBe baseia-se no princípio *sandwich* e, para detecção do anti-HBe, numa modificação da inibição do *sandwich*.

Para detecção do AgHBe e do anti-HBe, as amostras testes e controles foram adicionadas em uma microplaca sensibilizada com anticorpo anti-HBe humano. Para a detecção de anticorpos anti-HBe, adicionou-se uma reação o reagente AgHBe. Após incubação e lavagem, o cojugado (anti-HBe humano ligado à peroxidase) foi adicionado, procedendo-se nova incubação e posterior lavagem da placa. A reação foi revelada pela adição do substrato da enzima (peróxido de uréia) e do cromógeno (TMB). A mesma foi interrompida com ácido sulfúrico e realizada a leitura (filtro de 450 nm). Para a detecção do AgHBe, foram consideradas positivas as amostras com leituras iguais ou maiores que o *cut-off*, definido por 0,5 (CN+CP), onde, CN é a média dos controles negativos e, CP a média dos controles positivos. Já na detecção do anti-HBe, foram consideradas positivas as amostras com valores menores que o *cut-off*.

3.4 DETECÇÃO DO DNA-VHB

O DNA foi extraído das amostras AgHBs reagentes, conforme Niel et al. (1994). Resumidamente, 250 µL de cada soro foram adicionados a 80 µL de solução de lise e incubados por 4 horas a 37°C. Após, acrescentou-se 330 µL de fenol e, uma centrifugação de 10 minutos a 14000 *g* foi realizada. A fase aquosa resultante foi transferida para uma nova série de tubos contendo 330 µL de clorofórmio. As amostras foram então submetidas a outra centrifugação e a fase superior transferida para tubos contendo 400 µL de etanol gelado, em seguida, foram mantidas a -20°C por 18 horas. Na segunda etapa da extração, as amostras foram centrifugadas a 1400 *g* por 30 minutos e o DNA lavado com 300 µL de etanol 70%. Após outra centrifugação, nas mesmas condições, o

precipitado resultante foi seco em sistema de vácuo e ressuspenso em 30 µL de água bidestilada autoclavada.

Na PCR, 2 µl do produto da extração foram adicionados em uma mistura contendo 5 µl de tampão da enzima Taq DNA polimerase (10X); 1 µL de desoxiribonucleotídeos trifosfatos (dNTPS: dATP, dGTP, dTTP) 10 mM; 1 µl de cada um dos seguintes primers: PS1-PS2 e X1-X2 (Niel et al. 1994), C1-PS2 e PS4-S2 (Gomes et al. 1996) em uma concentração de 10 pmol/mL; 2 U da enzima Taq DNA polimerase e 48 µL de água autoclavada. Após este preparo, o DNA foi desnaturado a 94°C por 3 minutos e, amplificado durante 35 ciclos, sendo cada: 95°C por 30 segundos, 52°C por 1 minuto e a 75°C por um minuto. Ainda, uma enlogação final de 72°C por 7 minutos foi realizada.

Os produtos da PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2% contendo brometo de etídeo e visualizados sob luz ultravioleta.

3.5- SUBTIPAGEM

As amostras AgHBs positivas foram subtipadas empregando-se o ensaio imunoenzimático com anticorpos monoclonais (2A4, 2E4, 3FA1, 8F4, 15F1), conforme Niel et al. (1994). Resumidamente, foram adicionados em microplacas, 100 µL da solução de captura (anti-IgG de camundongo/Bionetics) diluída em tampão carbonato-bicarbonato 0,05M (pH 9,6) e incubados a 4°C por 20 horas. Após a lavagem da microplaca com solução salina fosfato (PBS) contendo *tween* 20 e albumina bovina (BSA) 0,5%, 100 µL de cada um dos cinco anticorpos monoclonais diluídos 1/500 em tampão PBS contendo BSA a 0,5% e soro humano normal (SHN) a 1% foram distribuídos em colunas verticais e incubados por 1 hora a 37°C. Novamente procedeu-se a lavagem dos orifícios e, a seguir, a aplicação horizontalmente das amostras diluídas 1/200 em PBS acrescido de BSA 0,5% e controle de cada subtipo, sendo incubados por 1h a 37°C. Após a lavagem, foram aplicados em cada orifício 100 µl do conjugado anti-HBs/peroxidase (Biomanguinhos/FIOCRUZ) diluído 1/50 em PBS contendo SNH e soro normal de cabra a 15% e incubados a 37°C por 1h. Finalmente, procedeu-

se a lavagem e adição de 100 µL de substrato (tampão citrato-fosfato acrescido de H₂O₂ e TMB) em cada cavidade. Após 10 minutos, a reação foi interrompida pela adição de 100 µL de uma solução de ácido sulfúrico 2 M por orifício e a leitura realizada por espectrofotometria a 450 nm.

3.6- GENOTIPAGEM

A genotipagem das amostras DNA-VHB positivas foi realizada através da análise do polimorfismo do perfil de restrição dos fragmentos (RFLP) amplificados pela PCR, utilizando-se as enzimas *Bam*HI, *Bst*EII, *Eco*RI e *Taq*I (Boehringer Mannheim, Alemanha), conforme De Castro et al. (2000). Assim, adicionou-se dez unidades de cada endonuclease de acordo com os diferentes produtos da PCR: Os produtos dos *primers* PS1-PS2 foram incubados independentemente com as enzimas *Bam*HI e *Eco*RI. Já os produtos de PS4-PS2 foram adicionas às endonucleases *Bam*HI e *Taq*I e, C1-PS2 com *Bam*HI e *Bst* EII. As amostras foram incubadas a 37°C (*Bam*HI e *Eco*RI) ou 60°C (*Bst* EII e *Taq*I) por 2 horas. A identificação dos genótipos do VHB foi ralizada de acordo com o tamanho dos produtos digeridos conforme De Castro et al. (2000).

3.7- PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos e moleculares foram digitados em microcomputador e analisados no programa “Epi Info 6” versão 6.04, desenvolvido pelo *Centers for Disease Control and Prevention*, Estados Unidos da América.

Estimativas de Risco (Razão de Prevalência) foram calculadas com intervalo de confiança de 95% para fatores de risco associados à exposição ao VHB (positividade ao marcador anti-HBc).

Os testes de χ^2 , χ^2 para tendência e Exato de Fisher foram utilizados quando apropriados.

4-RESULTADOS

4.1- CARACTERÍSTICAS DAS POPULAÇÕES ESTUDADAS

A Tabela 1 apresenta as características dos 100 pacientes em terapia hemodialítica no Estado do Tocantins. As idades variaram entre 13 e 82 anos, com média de 47,6 anos e desvio padrão (dp) de 17,08. Sessenta e dois por cento dos pacientes eram do sexo masculino e 38% do feminino.

Em relação ao estado civil, 50% dos indivíduos eram casados, 28% solteiros e, os demais (22%) eram amasiados (11%), viúvos (6%) ou separados (5%). Quanto à naturalidade, 30% dos pacientes nasceram no Tocantins e, o restante da população era natural de outros estados.

A escolaridade mostrou-se baixa neste grupo. Do total de indivíduos, 28,3% não possuíam escolaridade alguma e, 59,6% referiram ter cursado apenas o 1º grau. Formação escolar de 2º e 3º grau foi informada por 4% e 8,1% dos pacientes, respectivamente.

Já em relação a renda familiar, 15,6% dos pacientes referiram renda inferior a um salário mínimo (sm), 26% entre um e cinco sm, 41,7% entre seis e 10 salários e, 16,7% tinham renda superior a 10 sm.

Quanto ao tempo de tratamento, 29% pacientes em tratamento hemodialítico a menos de um ano, 44% entre um e três anos e, 27% a mais de três anos. Em relação à vacinação contra hepatite B, a maioria (94%) recebeu três ou mais doses da vacina recombinante.

Tabela 1- Características dos 100 pacientes em terapia hemodialítica no Estado do Tocantins, 2001

Características	N	%
Média de Idade (dp) 47,6 (17,08)		
Sexo		
Feminino	38	38,0
Masculino	62	62,0
Estado Civil		
Casado	50	50,0
Solteiro	28	28,0
Outro	22	22,0
Naturalidade		
Tocantins	30	30,0
Outros Estados	70	70,0
Escolaridade		
Nenhum	28	28,3
1º grau	59	59,6
2º grau	4	4,0
3º grau	8	8,1
Sem informação 1		
Renda Familiar		
< 1 sm	15	15,6
1-5 sm	25	26,0
6-10 sm	40	41,7
> 10 sm	16	16,7
Sem informação 4		
Tempo de Tratamento		
< 1 ano	29	29,0
1-3 anos	44	44,0
> 3 anos	27	27,0
Vacinação contra hepatite B		
< 3 doses	6	6,0
≥ 3 doses	94	94,0

dp: desvio padrão

sm: salário mínimo

A Tabela 2 mostra as características dos profissionais de hemodiálise estudados. A média de idade dos profissionais foi de 29,5 anos (dp 5,3), sendo a maioria (85%) do sexo feminino. Em relação ao estado civil, 45% eram solteiros, 35% casados e, o restante (20%) viúvos ou separados. A metade dos profissionais era natural do Tocantins. Quanto à renda familiar mensal, a maioria (70%) recebia entre um e cinco salários mínimos.

Em relação à categoria profissional, a maior parte consistia de técnicos de enfermagem (60%), seguidos por auxiliares de enfermagem (25%), médicos (10%) e enfermeiros (5%). Quanto ao tempo de profissão, 45% dos profissionais possuíam entre um e cinco anos de trabalho, outros 45% entre seis e dez anos e, apenas 10% mais de 10 anos de profissão. Ainda, em relação ao tempo de trabalho em hemodiálise, a maioria (80%) possuía entre um e cinco anos de atividade. Noventa por cento dos trabalhadores relataram que sempre usam EPI (luvas, avental, gorro, máscara e protetor facial), enquanto 10% referiram uso ocasional destes. Observou-se ainda, que quase todos os profissionais (95%) foram imunizados contra hepatite B.

Tabela 2- Características dos 20 profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001

Características	N	%
Média de Idade (dp) 29,5 (5,3)		
Sexo		
Feminino	17	85
Masculino	3	15
Estado Civil		
Casado	7	35
Solteiro	9	45
Outro	4	20
Naturalidade		
Tocantins	9	50
Outros Estados	9	50
Sem informação: 2		
Renda Familiar		
1-5 sm	14	70
> 5 sm	6	30
Categoria Profissional		
Médico	2	10
Enfermeiro	1	5
Técnico de Enfermagem	12	60
Auxiliar de Enfermagem	5	25
Tempo de Profissão		
1-5 anos	9	45
6-10 anos	9	45
> 10 anos	2	10
Tempo de trabalho em hemodiálise		
< 1 ano	1	5
1-5 anos	16	80
6-10 anos	2	10
> 10 anos	1	5
Uso de EPI		
Sempre	18	90
Ocasionalmente	2	10
Vacinação contra hepatite B		
< 3 doses	1	5
≥ 3 doses	19	95

dp: desvio padrão

sm: salário mínimo

EPI: Equipamento de Proteção Individual

4.2- MARCADORES SOROLÓGICOS PARA HEPATITE B

A prevalência dos marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B na população estudada é mostrada na Tabela 3. Dos 100 pacientes em hemodiálise estudados, 45 apresentaram positividade para o marcador de exposição prévia ao VHB, anti-HBc, resultando em uma prevalência de 45% (IC 95%: 35,5-54,8). Em 39% das amostras, o anti-HBc esteve associado ao marcador sorológico anti-HBs e, em dois (2%) pacientes o anti-HBc foi o único marcador sorológico identificado. Quanto ao marcador AgHBs, este foi encontrado associado ao anti-HBc em 4% das amostras estudadas.

Considerando o anti-HBs, 37 pacientes (37%) apresentaram este marcador sorológico, sugerindo imunidade ao VHB. Por outro lado, em 18 pacientes (18%) nenhum marcador sorológico para hepatite B foi detectado, sendo, portanto, susceptíveis à esta infecção.

Tabela 3- Marcadores sorológicos para hepatite B em pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins, 2001

Categoria	Marcadores	Positivo		IC 95%
		N	%	
Infectados	Anti-HBc/AgHBs	4	4	1,2 - 9,3
	Anti-HBc	2	2	0,3 - 6,4
	Anti-HBc/Anti-HBs	39	39	29,8 - 48,8
	Algum marcador	45	45	35,5 - 54,8
Imunes	Anti-HBs	37	37	27,9 - 46,7
Susceptíveis	Ausência	18	18	11,4 - 26,4

IC: Intervalo de Confiança

A Figura 1 apresenta os perfis sorológicos do VHB na população estudada.

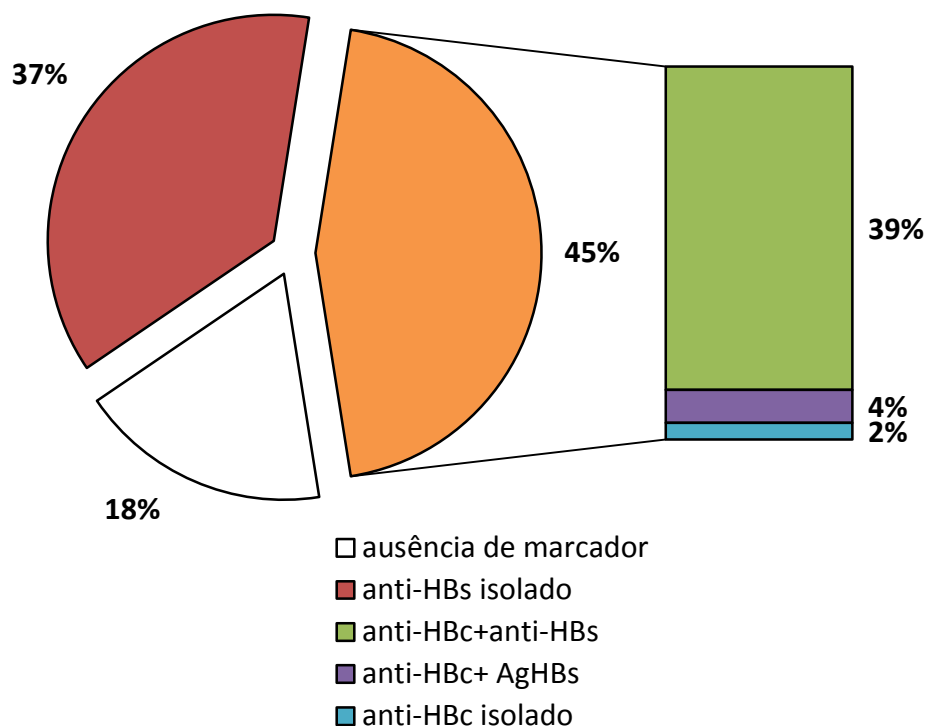


Figura 7- Perfis sorológicos do VHB em pacientes em hemodiálise no Estado de Tocantins, 2001.

Quanto aos profissionais de hemodiálise, três (15%) apresentaram os marcadores anti-HBc e anti-HBs, indicando exposição prévia ao VHB, 16 (80%) eram reagentes ao anti-HBs isolado, sugerindo imunidade a esta infecção. Apenas um profissional (5%) não apresentou qualquer marcador sorológico, sendo, assim, susceptível à infecção pelo VHB (Tabela 4).

Tabela 4- Marcadores sorológicos do VHB em 20 profissionais da unidade de hemodiálise do Tocantins, 2001

Categoria	Marcadores	Positivo		IC 95%
		N	%	
Expostos	Anti-HBc/Anti-HBs	3	15	3,96 – 35,61
Imunes	Anti-HBs	16	80	58,51 – 93,30
Susceptíveis	Ausência	1	5	0,25 - 22,28

IC: Intervalo de Confiança

4.3 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO VÍRUS B

A Tabela 5 apresenta a análise univariada dos fatores de risco associados à exposição ao VHB na população de pacientes estudados. Dentre os fatores de risco analisados, apenas o turno em que os pacientes realizavam as sessões de hemodiálise mostrou-se associado à soropositividade, ou seja, pacientes que dialisavam no turno vespertino apresentavam um risco 2,78 vezes (IC 95%: 1,14- 6,88) maior para infecção pelo VHB que aqueles que dialisavam pela manhã.

Observou-se uma frequência maior de positividade para o VHB em indivíduos que relataram hemotransfusão, uso de drogas ilícitas, tatuagem, maior número de parceiros sexuais e história de DST, quando comparados aos que não relataram estes fatores de risco, embora não houve diferença estatisticamente significativa. Ainda, a positividade para o VHB foi maior em indivíduos com mais de três anos de tratamento hemodialítico.

Em relação a frequência de outros fatores de risco nesta população, considerando que a construção da fístula é um ato cirúrgico, todos os pacientes apresentaram história de cirurgia. Por outro lado, apenas 10% referiram ter feito tratamento hemodialítico em outras unidades. Ainda, nenhum paciente havia realizado acupuntura (dados não mostrados).

Tabela 5- Fatores de risco para hepatite B em pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins, 2001

Fator de Risco	VHB Pos./Total	(%)	Estimativa de risco (IC 95%)
História de hemotransusão			
Não	1/4	(25,0)	1,0
Sim	43/95	(45,3)	2,48 (0,22-64,26)
Sem informação 1			
Uso de drogas			
Não	42/96	(43,7)	1,0
Sim	3/4	(75,0)	3,86 (0,34-99,9)
Tatuagem			
Não	43/97	(43,3)	1,0
Sim	2/3	(66,7)	2,51 (0,17-72,55)
Tratamento Odontológico			
Não	4/7	(57,1)	1,0
Sim	37/82	(45,1)	0,62 (0,10-3,55)
Sem informação 11			
Número de Parceiros sexuais			
Nenhum	5/10	(50,0)	1,0
1	7/21	(33,3)	0,50 (0,08-2,97)
2-10	7/18	(38,9)	0,64 (0,10-3,93)
> 10	8/15	(53,3)	1,14 (0,17-7,63)
Sem informação 36			
História de DST			
Não	31/75	(41,3)	1,0
Sim	14/25	(56,0)	1,81 (0,66-4,97)
Tempo de Hemodiálise			
< 1 ano	14/29	(48,3)	1,0
1-3 anos	17/44	(38,6)	0,67 (0,23-1,93)
> 3 anos	14/27	(51,8)	1,15 (0,35-3,76)
Turno			
Matutino	15/47	(31,9)	1,0
Vespertino	30/53	(56,6)	2,78 (1,14-6,88)

IC: intervalo de confiança

A análise dos fatores de risco para a infecção pelo VHB nos profissionais de hemodiálise revelou uma associação estatisticamente significativa

entre múltiplos de parceiros sexuais e a positividade para o VHB ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,11$). Quanto ao uso de preservativos, dois (66,6%) profissionais anti-HBc positivos faziam uso deste ocasionalmente e um (33,3%) referiu não fazer uso.

Ainda, os três profissionais com marcador de exposição ao VHB referiram de um a cinco anos de trabalho em hemodiálise e pertenciam à categoria de auxiliar ou técnico de enfermagem. Destes, dois (66,6%) relataram acidente de trabalho com material perfuro-cortante.

4.4- SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DE HISTÓRIA DE HEPATITE OU ICTERÍCIA

A Tabela 6 apresenta a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) de história de hepatite ou icterícia nos pacientes estudados. Verificou-se um VPP de 31,8% e uma especificidade de 71,7% para determinar indivíduos infectados pelo VHB. O VPN foi de 52% e a sensibilidade de 16,6% para história de hepatite ou icterícia.

Tabela 6- Sensibilidade, Especificidade e Valores Preditivos Positivo (VPP) e Negativo (VPN) de história pregressa de hepatite/icterícia em hemodialisados do Estado do Tocantins, 2001

Anamnese		Anti-HBc		Total
		Positivo	Negativo	
Hepatite/Icterícia	Sim	7	15	22
	Não	35	38	73
Total		42	53	95*

VPP $7/22 = 31,8\%$

VPN $38/73 = 52\%$

Sensibilidade $7/42 = 16,6\%$

Especificidade $38/53 = 71,7\%$

* Sem Informação = 5

4.5- CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS E MOLECULARES DAS AMOSTRAS AgHBs POSITIVAS

As Características sorológicas e moleculares das amostras AgHBs reagentes são apresentadas na Tabela 7. Das quatro amostras AgHBs positivas, duas foram reagentes ao AgHBe e as demais ao anti-HBe.

Em apenas uma amostra AgHBs positiva foi possível identificar o subtipo do AgHBs, sendo encontrado o subtipo adw₂.

O DNA viral foi detectado em três amostras AgHBs reagentes e, uma vez genotipadas foi identificado o genótipo A do VHB.

Tabela 7- Características sorológicas e moleculares das amostras AgHBs positivos, Tocantins, 2001

Amostra	AgHBe	Anti-HBe	Subtipo	PCR	Genótipo
HT-16	+	-	adw ₂	+	A
HT-39	+	-	NI	+	A
HT-41	-	+	NI	-	-
HT-83	-	+	NI	+	A

NI: não identificado

5- DISCUSSÃO

Este trabalho consiste na primeira investigação sobre a soroprevalência dos marcadores de infecção pelo VHB em pacientes e profissionais de hemodiálise do Estado do Tocantins, sendo conduzido no único centro de hemodiálise daquele Estado, situado na cidade de Araguaína. Todos os 100 pacientes em terapia hemodialítica foram estudados, representando a totalidade de pacientes em hemodiálise do Tocantins em 2001, bem como a maioria dos profissionais (87%).

Nos pacientes estudados, observou-se uma média de idade de 47,6 anos e, predominância do sexo masculino (62%). A escolaridade dos pacientes mostrou-se baixa, sendo que a maioria (59,6%) havia cursado apenas o 1º grau, índices estes semelhantes aos observados nos pacientes em hemodiálise em Goiânia (Teles 1997). Quanto à renda familiar, 41,7% dos participantes tinham uma renda mensal entre seis e 10 salários mínimos, diferindo da encontrada em Goiânia, onde 56,4% dos indivíduos recebiam menos de um salário mínimo (Teles 1997). Ainda, 70% dos pacientes em hemodiálise no Tocantins referiram naturalidade de outros estados brasileiros. Este percentual elevado provavelmente seja reflexo do fluxo migratório para este novo Estado.

No grupo de profissionais, a média de idade foi de 29,5 anos, sendo a maioria (85%) do sexo feminino. A categoria profissional predominante foi de técnicos em enfermagem (60%). A maior parte (80%) dos profissionais referiu ter entre 1 e 5 anos de trabalho em hemodiálise, bem como usar EPI. Estas características forma semelhantes às observadas na mesma população em Goiânia-GO, com exceção da média de idade que foi superior (34,2 anos) (Lopes et al. 2001).

A prevalência de 4% observada para o AgHBs, marcador de infecção presente, nos pacientes em hemodiálise no Estado do Tocantins foi inferior às mostradas em pacientes em hemodiálise de regiões de endemicidade alta e moderada para o VHB, como na Índia (7,6%) (Jha et al. 1993), Israel (7%) (Fraser et al. 1987), Turquia (18%) (Kocabas et al. 2002), Moldavia (17%) (Covic et al. 1999), Romênia (16,3%) (Vladutiu et al. 2000), e Croácia (10%) (Jankovic et al. 1994). Foi também inferior à verificada em crianças em terapia hemodialítica na Argentina (11,5%) (Cañero-Velasco et al. 1998). Por outro lado, foi semelhante à encontrada na Arábia Saudita (4,6%) (Airf et al. 1989) e, superior às apresentadas na Espanha (2,2%) (López-Alcorocho et al. 2001), Suíça (1,6%) (Ambühl et al. 2000) e EUA (0,9%) (Tokars et al. 2002). Quando comparada às prevalências para o AgHBs em hemodialisados de outras localidades brasileiras, observou-se que a prevalência no Tocantins foi menor que às registradas em São Paulo (15,1%) (Cendoroglo Neto et al. 1995a), Santa Catarina (10%) (Carrilho 2001), Ribeirão Preto (7,1%) (Castro-Figueiredo et al. 1986) e Goiânia (~5,8%) (Teles et al. 2002).

A prevalência global da infecção pelo VHB, indicada pela presença do marcador anti-HBc, de 45% nos pacientes em hemodiálise no Tocantins pode ser considerado elevado quando comparado às verificadas em outros países, como Romênia (34%) (Vladutiu et al. 2000), Croácia (33%) (Jankovic et al. 1994), Argentina (29,5%) (Cañero-Velasco et al. 1998), Turquia (26,2%) (Kocabas et al. 2002), mas semelhantes às encontradas em São Paulo (46%) (Cendoroglo Neto et al. 1995a). Pacientes em terapia hemodialítica podem adquirir a infecção pelo VHB de fontes comunitárias ou mesmo nas unidades de hemodiálise com medidas de controle de infecção inadequadas (De Catro et al. 2000, Tokars et al. 2002).

No presente estudo, dois (2%) pacientes apresentaram o anti-HBc como único marcador de infecção pelo VHB, o que pode indicar infecção crônica por este agente, com níveis de AgHBs abaixo dos detectáveis pelas metodologias

em uso (Grob et al. 2000, Vladutiu et al. 2000). Ainda, pacientes em hemodiálise que sejam AgHBs não reagentes e anti-HBc positivos, podem tornar-se uma fonte de disseminação do VHB (De Castro et al. 2000), pois a presença do DNA viral no soro desses hemodialisados tem sido documentada (Cabrerizo et al. 1996, Kocabas et al. 2002).

Embora a determinação quantitativa do anti-HBs não tenha sido realizada, a prevalência de 37% para este marcador em pacientes em hemodiálise no Tocantins foi baixa levando em consideração que quase a totalidade da população estudada (94%) relatou vacinação contra hepatite B. A presença de anti-HBs pode indicar imunidade à infecção pelo VHB por vacinação, bem como a recuperação de uma infecção natural por exposição anterior à vacina (Tokars et al. 2002). Uma prevalência semelhante à encontrada neste estudo foi observada em pacientes em hemodiálise no EUA (37%) (Tokars et al. 2002). Em São Paulo, durante um surto de hepatite B em uma unidade de diálise, verificou-se que os principais fatores relacionados ao risco de aquisição desta infecção foram os títulos baixos de anti-HBs e o *status* vacinal (esquema incompleto ou sem vacinação) dos pacientes (Lewis-Ximenez et al. 2001). Além disso, os indivíduos em terapia hemodialítica não respondem bem à vacina contra hepatite B, sendo a taxa de soroproteção menor e, os títulos de anti-HB diminuem mais rapidamente em relação aos observados em indivíduos saudáveis, provavelmente devido ao imunocomprometimento conferido pela uremia crônica (Frabrizi & Martin 2000). Sob outro ponto de vista, López-Alcorocho et al. (2001) ao estudarem pacientes em pré-diálise e hemodiálise na Espanha, sugeriram que a depressão do sistema imune (concomitante com a insuficiência renal crônica) não aumenta o risco de infecção pelo VHB, visto que ambos os grupos estudados possuíam prevalências do marcador AgHBs semelhantes à encontrada na população em geral (1,7%) e, ressaltaram que a vacinação contra hepatite B nas unidades de hemodiálise tem diminuído em 70% o risco de adquirir infecção.

No presente trabalho, 18% dos pacientes eram susceptíveis à infecção pelo VHB, pois não apresentavam nenhum marcador sorológico, embora

todos estes pacientes tenham referido vacinação contra hepatite B. Vários autores tem observado fatores que interferem na resposta à vacina contra hepatite B na população em hemodiálise, tais como: estado nutricional (Lombardi et al. 1992, Fernández et al. 1996), diabetes mellitus (Pizzilli et al. 1987), sexo masculino (Stevens et al. 1980), obesidade (Vagellil et al. 1988), idade (Sennesael et al. 1991), sorologia positiva para VHC (Navarro et al. 1996), dentre outros. Segundo as recomendações do Ministério da Saúde, o esquema vacinal contra hepatite B para pacientes em hemodiálise consiste na administração de três doses de 40 µg da vacina recombinante no músculo deltóide nos meses 0, 1 e 6. Aos não respondedores, deverão ser administradas doses de reforço (FUNASA 2001).

Os trabalhadores de unidades de hemodiálise constituem um grupo de risco para a aquisição da infecção pelo VHB (Fabrizi & Martin 2000), devido aos procedimentos complexos, intrínsecos às suas atividades que freqüentemente envolvem a manipulação de sangue e/ou outros fluídos corpóreos, além do contato com pacientes AgHBs reagentes (Alter et al. 1986). A prevalência da infecção pelo VHB, caracterizada pela presença do marcador anti-HBc, nos profissionais de hemodiálise da Croácia (45%) (Jankovic et al. 1994), Romênia (31%) (Vladutiu et al. 2000) e de Goiânia-GO (24,3%) (Lopes et al. 2001).

Aos profissionais de saúde, a vacina contra hepatite B tem sido recomendada desde 1982. Nesta investigação, observou-se que 80% dos profissionais de hemodiálise do Tocantins tinham o anti-HBs como único marcador do VHB, sugerindo imunidade a este vírus, apesar de 19 (95%) terem relatado imunização com as três doses da vacina. Esta positividade foi superior à encontrada para o mesmo marcador nos profissionais de hemodiálise de Goiânia (49,3%) (Lopes et al. 2001), porém semelhante à observada na mesma população nos EUA (78,1%) (Tokars et al. 2002). A vacina recombinante contra hepatite B tem apresentado uma boa imunogenicidade quando administrada em trabalhadores de hemodiálise, como demonstrada por Lopes et al. (2001) com 90% de soroconversão ao marcador anti-HBs e Carbonell et al. (1990) que

observaram um índice de soroconversão de 95% nos profissionais imunizados. Estes dados ratificam a importância da vacinação contra hepatite B como estratégia na prevenção e controle desta infecção.

Apenas um profissional foi soronegativo para os marcadores sorológicos, mostrando-se, assim, susceptível à infecção pelo VHB. Tratava-se de um trabalhador que havia recebido apenas uma dose da vacina contra hepatite B. Este foi orientado a completar o esquema vacinal.

O único fator de risco estatisticamente associado à infecção pelo vírus do VHB nos pacientes em hemodiálise foi realizar as sessões de diálise no turno vespertino. Desta maneira, os pacientes que dialisavam nesse turno apresentaram risco 2,78 (IC 95%: 1,14-6,88) vezes maior de exposição ao vírus que os pacientes que dialisavam no primeiro turno. Embora sejam realizados procedimentos de limpeza e desinfecção das máquinas de hemodiálise entre os turnos, a desinfecção completa de todas as superfícies da unidade normalmente é feita somente no final do dia. De modo semelhante, Covic et al. (1999) identificaram o último turno do dia como fator associado à positividade ao VHB nos pacientes em hemodiálise, sugerindo como provável fonte de transmissão o compartilhamento de ampolas de heparina em multi-doses, que eram abertas pela manhã e utilizadas durante todo o dia. Ainda, segundo Bond et al. (1981), o VHB pode permanecer infeccioso por até sete dias sobre superfícies em unidades de diálise. Assim, o controle do ambiente por rotinas de limpeza e desinfecção reduz as oportunidades de contaminação cruzada, tanto diretamente de superfícies do ambiente ou indiretamente pelas mãos dos profissionais (Alter et al. 1986).

Alguns autores têm descrito a transfusão sangüínea como fator de risco para a infecção pelo VHB em pacientes em hemodiálise (Cañero-Velasco et al. 1998, Busek et al. 2002). Por outro lado, outros pesquisadores não tem estabelecido esta correlação (Szmuness et al. 1974, Cendoroglo Neto et al 1995a, López-Alcorocho et al. 2001, Teles et al. 1998, Kocabas et al. 2002).

Similarmente, no presente estudo, o número de transfusões sangüíneas não esteve estatisticamente associado à positividade para o VHB. No Brasil, o risco residual para transfusão de sangue contaminado pelo VHB tem declinado gradualmente após a introdução da triagem dos doadores para os marcadores AgHBs e anti-HBc nos bancos de sangue em 1989 e 1993, respectivamente (Ministério da Saúde 1989, 1993). Além disso, o uso da eritropoietina recombinante pelos pacientes em hemodiálise tem diminuído a necessidade de transfusões sangüíneas.

O tempo de tratamento hemodialítico é outro fator que tem sido freqüentemente relacionado com o risco de infecção pelo VHB por vários autores (Szmuness et al. 1974, Cañero-Velasco et al. 1998, Vladutiu et al. 2000, Carrilho 2001, Busek et al. 2002). Já outros não encontraram esta associação (Covic et al. 1999, Kocabas et al. 2002). Na unidade de hemodiálise estudada, a positividade para o VHB foi maior em indivíduos com mais de três anos de tratamento hemodialítico, embora uma associação estatisticamente significativa não tenha sido estabelecida. De acordo com Vladutiu et al. (2000), a relação entre a duração do tratamento hemodialítico e a soropositividade para o VHB indica a transmissão nosocomial deste agente.

Quanto aos profissionais, relato de múltiplos parceiros sexuais foi estatisticamente associado à positividade para o VHB ($p < 0,05$). Dos três trabalhadores anti-HBc reagentes, dois usavam preservativo ocasionalmente e, um nunca fez uso deste. De fato, a transmissão sexual do VHB está bem estabelecida, sendo a hepatite B mais prevalente em indivíduos com vários parceiros sexuais e que não usam preservativos (Hollinger 1996, CDC 2001c).

Em estudo realizado nos EUA, por Alter et al. (1986), o único fator que mostrou-se associado à incidência da infecção pelo VHB em profissionais de hemodiálise foi a presença de paciente AgHBs reagente. A transmissão do vírus pode ocorrer por exposição acidental com material contaminado por sangue ou secreções, durante a punção ou retirada de agulhas de fístulas e ainda na

prestação de cuidados ao paciente (Castro-Figueirido et al. 1986, Jankovic et al. 1994, Fabrizi et al. 2001). Assim, vários estudos enfatizam a adesão rigorosa dos profissionais às precauções básicas, em especial o uso de EPI, conforme orientações do CDC, afim de evitar a ocorrência de acidentes (Castro-Figueredo et al. 1986, CDC 1987, Lopes et al. 2001).

O uso do EPI é de importância fundamental ao profissional de hemodiálise. Uma investigação conduzida aos profissionais de hemodiálise de Goiânia mostrou um risco 14,6 vezes maior para infecção pelo VHB em profissionais que relataram o não uso de EPI, quando comparados com aqueles que faziam uso dos mesmos (Lopez et al. 2001). Nesta mesma investigação, a exposição ocupacional conferiu um risco 2,9 vezes maior para a positividade ao VHB que os não expostos. No presente estudo, embora 90% dos trabalhadores referiram que sempre usavam EPI, dois dos três profissionais expostos ao VHB, relataram acidente ocupacional com material pérfuro-cortante.

O tempo de profissão é outro fator freqüentemente associado à infecção pelo VHB em profissionais de hemodiálise (Szmuness et al. 1974, Lopes et al. 2001). O número de oportunidades de inoculações acidentais pode aumentar gradualmente com o tempo de profissão (Szmuness et al. 1974). Em Goiânia-GO, profissionais com mais de cinco anos de atividade em hemodiálise apresentaram um risco 6,1 vezes maior de exposição ao VHB quando comparados àqueles com menos de um ano de trabalho (Lopes et al. 2001). Neste trabalho, todos profissionais anti-HBc reagentes possuíam entre um e cinco anos de atividade em hemodiálise e pertenciam à categoria de auxiliar ou técnico de enfermagem. Szmuness et al. (1974) encontraram uma maior freqüência do marcador AgHBs em profissionais de nível técnico que em outras categorias.

A análise de história prévia de hepatite ou icterícia revelou um valor preditivo positivo de 31,8%, sendo este inferior ao observado em hemofílicos (60,7%) (Tavares 2001), bem como em hemodialisados em Goiânia (84%) (Teles 1997). Por outro lado, maior que o mostrado em primodoadores de sangue (13,6%)

(Martelli et al. 1991) e em gestantes e parturientes em Goiânia (10%) (Cardoso et al. 1996). No presente trabalho, a sensibilidade encontrada para a mesma variável foi de 16,6%. Índices maiores foram mostrados em hemofílicos (45,9%) e hemodialisados (27,3%), porém, um percentual menor (2,2%) foi observado em primodoadores de sangue em Goiânia. O valor preditivo negativo foi de 52%, sendo este menor que os apresentados em gestantes e parturientes (92,7%), primodoadores de sangue (87%) e hemofílicos (72,2%), porém, superior ao relatado por Teles (1997) em pacientes em hemodiálise em Goiânia (49,3%). Já a especificidade em hemodialisados no Tocantins, observou-se uma baixa sensibilidade e baixo valor de predição para exposição ao VHB, corroborando o fato de que a infecção é na maioria das vezes inaparente, contribuindo para o aumento da disseminação viral.

Nesta investigação, o DNA-VHB foi detectado em três das quatro amostras AgHBs reagentes, sendo duas AgHBe positivas e uma anti-HBe reagente. O genótipo A foi identificado em todas as amostras DNA-VHB positivas e, a correlação entre subtipos e genótipos do VHB pode ser observada na única amostra subtipada, sendo esta adw₂. Até o momento, os genótipos do VHB encontrados em unidades de hemodiálise no Brasil foram A, D e F (De Castro et al. 2000, Carrilho 2001, Teles et al. 2002). Em 1995, Teles et al. detectaram o genótipo A/subtipo adw₂ e o genótipo D/subtipo ayw₃ em proporções semelhantes (cerca de 50%) em pacientes em hemodiálise em Goiânia. Contudo, o genótipo D e o subtipo ayw₃ passaram a ser predominantes em 1999 (Teles et al. 2002). O genótipo D e o subtipo ayw₃ têm sido freqüentemente envolvidos em surtos de hepatite B em unidades de hemodiálise brasileiras (De Castro et al. 2000, Carrilho 2001, Teles et al. 2002), provavelmente por estes serem mais facilmente disseminados no ambiente hemodialítico e mais eficientemente transmitidos que outros genótipos e subtipos (De Castro et al. 2000).

6- CONCLUSÕES

- ✓ As taxas de prevalência da infecção pelo VHB nos pacientes e profissionais de hemodiálise no Tocantins foram de 45% e 15%, respectivamente. No entanto, o marcador de infecção presente, AgHBs, foi detectado em 4% dos pacientes, sendo esta prevalência inferior às encontradas na mesma população de outras localidades brasileiras.
- ✓ Dentre os fatores de riscos analisados, o tratamento hemodialítico realizado no turno vespertino mostrou-se significativamente associado a infecção pelo VHB nos pacientes, sugerindo a transmissão nosocominal deste agente; quanto aos profissionais, identificou-se como fator de risco associado ao VHB, múltiplos parceiros sexuais, o que enfatiza a transmissão deste vírus pela via sexual.
- ✓ O DNA-VHB esteve presente em três das quatro amostras de AgHBs reagentes, demonstrando a importância do isolamento destes pacientes nas unidades de diálise.
- ✓ Apenas uma amostra AgHBs reagente pode ser subtipada, sendo encontrado o subtipo adw₂. Todas amostras DNA-VHB positivas foram identificadas com do genótipo A. Ambos foram previamente observados em outros estudos, ratificando, assim, a circulação do genótipo A/subtipo adw₂ no Brasil.
- ✓ Os resultados deste trabalho enfatizam a importância do cumprimento das medidas de controle de infecção nesta unidade de hemodiálise, bem como a vacinação sistemática contra hepatite B de pacientes e profissionais, afim de prevenir a disseminação do VHB no ambiente hemodialítico.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert A, Brunetto MR, Colombo M, Craxí A 2002. Recent Progress and new trends in the treatment of hepatitis B. *J Med Virol* 67: 458-462
- Alter MJ, Favero MS, Petersen SM, Doru IL, Leger RT, Maynard JE 1983. National Surveillance of dialysis - associated hepatitis and other diseases: 1976 and 1980. *Dial Transplant* 12: 870-868.
- Alter MJ, Favero MS, Maynard JE 1986. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis - associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 153: 1149-1151
- Alter MJ 1996. Epidemiology and disease burden of hepatitis B and C. *Antiviral Ther.* 1(Suppl 3): 9-15
- Ambühl PM, Binswanger U, Renner EL 2000. Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 341-348.
- André F 2000. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 18: S20-22.
- Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO 2002. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 83: 2059-2073.
- Arboleda M, Castilho MC, Fonseca JCF, Albuquerque BC, Saboia RC, Yoshida, CFT 1995. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus infection in the northern region of Amazonas, Brazil. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 89: 481-483.

- Arbuthnot P, Kew 2001. Hepatitis B vírus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 82: 77-100.
- Arif M, Al-Monen AK, Huraib S, Ramis S 1989. Baseline seroepidemiology of hepatitis B vírus infection in two Saudi high-risk groups: patients on hemodialysis and patiente with congenital bleeding disorders. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 83: 256-257
- Assad S, Francis A 2000. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 18: 57-67.
- Azevedo MSP, Cardoso DDP, Martins RMB. Daher RR, Camarota SCT, Bardosa AJ 1994. Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia - Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop* 23: 157-162.
- Azevedo RA, Silva AE, Ferraz MLG Marcopito LF, Baruzzi RG 1996. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D em crianças das tribos Caiabi e Txucarramãe do Parque Indígena do Xingu, Brasil Central. *Ver. Soc. Bras. Med. Trop.* 29: 431-439.
- Baumert TF, Blum HE 2000. Hepatitis B vírus mutants: Molecular biology and clinical relevance. *Viral Hep Rev* 6: 177-192
- Befeler AS, Di Bisceglie AM 2000. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North America* 14: 617-632.
- Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, Porto L, Atencio R, Araujo M, Costa L. Monsalve DC, Torres JR, Fields HÁ, Lambert S, Van Geyt C, Norder H, Magnus LO, Echevarría JM, Stuyver L 1998. Antigenic diversity of hepatitis B vírus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 36: 648-651.

- Blumberg BS, Alter HJ, Vinish S 1965. A “new” antigen in leukaemic sera. *JAMA* 191: 541-546.
- Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI 1967. Serum antigen (Australia antigen) in Down`s Syndrome, Leukemia and Hepatitis. *Ann Int Med* 66: 924-931
- Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Elbert JW, Maynard JE 1981. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1: 550-551
- Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Elbert JW 1983 Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high-level disinfectant chemicals. *J Clin Microbiol* 18: 535-538.
- Bruguera M, Vidal L, Sanchez-Tapias JM, Costa J, Revert L, Rodes J 1990. Incidence and feature of liver disease in patients on chronic hemodialysis. *J Clin Gastroenterol* 12: 298-302.
- Busek SU, Babá EH, Tavares Filho, HA, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, Oliveira GC 2002. Hepatitis C and hepatitis B infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 775-778.
- Cabrerizo M, Bartolome J, Ruiz-Moreno M, Otero M, Lopez-Alcorocho JM, Carreno V 1996. Distribution of the predominant hepatitis B virus precore variants in hepatitis B e antigen-positive children and their effect on treatment response. *Pediatr. Res.* 39: 980-984.
- Cañero-Velasco MC, Multi JE, Gonzalez JE, Alonso A, Otegui L, Adrama M, Antonuccio M, Laso M, Montenegro M, Repetto L, Brandi M, Canepa J,

- Baimberg E 1998. Prevalencia de HCV y HBV em pacientes pediátricos hemodializados. Estudo Multicentrico. *Acta Gastroenterol Latinam* 28: 65-268.
- Carbonell E, Russi J, Mazzuchi N 1990. Hepatitis B em un centro de hemodialisis crônica: resultados de La vacunacion em pacientes y personal. *Arch. Med. Int.* 12: 33-37
- Cardoso DDP, Faria EL, Azevedo MAS, Queiroz DAO, Martins RMB, Sousa TT, Daher RR, Martelli CMT 1996. Soroepidemiologia para o vírus da hepatite B (VHB) em gestantes/parturientes e sua transmissão para recém-nascidos em Goiânia-GO. *Ver Soc Bras Med Trop* 29: 349-353.
- Carrilho FJ 2001. Hepatitis B vírus infection in hemodialysis centers from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. Summary of Thesis. *Ver Inst Med Trop São Paulo* 43: 86.
- Castro-Figueiredo JF, Moyses-Neto M, Gomes UA, Spalini-Ferraz A, Nardin Batista MEP, Coimbra-Gaspar AM, Tachibana-Yoshida CF 1986. Hepatitis B infection in hemodialysis units: clinical features, epidemiological markers and general control measures. *Braz J Med Biol Res.* 19: 735-742.
- CDC 1977. Control measures for hepatitis B in dialysis centers. Viral hepatitis Investigations in the United States through universal childhood vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 40: 1-19.
- CDC 2001c. Updated U.S Public Health Service Guidelines for management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR.* 50:1-42
- Cendoroglo Neto M, Draibe AS, Silva AEB, Ferraz ML, Granato C, Pereira CAP, Sesso RC, Gaspar AMC, Ajzen H 1995a. Incidence of and risk factors for

hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephron Dial Transplant* 10: 240-246.

Cendoroglo Neto M, Manzano SIR, Canziani ME, Silva AEB, Cirenza MLF, Sesso RC, Ajzen H, Draibe AS. 1995b. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif Organs* 19:251-255.

Chang MH 1998. Hepatitis B: long-term outcome and benefits from mass vaccination in children. *Acta Gastroenterol. Belg.* 61: 210-213.

Couroucè AM, Holland PV, Muller JY, Soulier JP 1976. HBsAg antigen subtypes. *Bibliotheca Haematologica* (Karger-Basel) 42.

Couroucè-Pauty AM, Lamaire JM, Roux JF 1978. New hepatitis B surface antigens subtypes inside ad category. *Vox Sang* 35:304-308.

Covic A, Iancu L, Apetrei C, Scripcaru D, Volovat C, Mititiuc I, Covic M 1999. Hepatitis virus infection in haemodialysis patients from Moldavia. *Nephrol Dial Transplant* 14:40-45.

Dane DS, Cameron CH, Briggs M 1970. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1: 695-698.

De Castro L, Araujo NM, Sabino RR, Alvarenga F, Yoshida CFT, Gomes SA 2000. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 531-537.

De Meyer S, Gong ZJ, Suwandhi W, Pelt J, Soumilion A, Yap SH 1997. Organ and species specificity of hepatitis B virus (HBV) infection: a review of literature

with special reference to preferential attachment of HBV to human hepatocytes. *J Viral Hep* 4: 145-153.

Diao J, Garces R, Richardson CD 2001. X protein of hepatitis B virus modulates cytokine and growth factor related signal transduction pathways during course of viral infections and hepatocarcinogenesis. *Cytokine & Growth Factors Rev* 12: 189-2005.

European Consensus Group 2000. Are booster immunizations need for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 355: 561-565.

Fabrizi F, Di Filippo S, Marcelli D, Guarnori I, Raffaele L, Crepaldi M, Erba G, Locatelli F 1996. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients: Long-term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron* 72: 536-543.

Fabrizi F, Martin P 2000. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *Am J Nephrol* 20: 1-11.

Fabrizi F, Martin P, Lunghi G, Ponticelli C 2001. Novel evidence on hepatitis B virus infection in dialysis. In *Artif Organs* 24: 8-16.

Fernandes JV, Braz RFS, Neto FVA, Silva MA, Costa NF, Ferreira AM 1999. Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em trabalhadores do serviço hospitalar. *Rev. Saúde Pública* 33: 122-128.

Fernández E, Betriu MA, Gómez R, Montoliu J 1996. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity na mortality. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1559-153.

- Ferreira CRB, Yoshida CFT, Mercadante, LA, Gomes DF, Oliveira JM, Franca MS, Sidoni M, Ennes IC, Baptista ML, Schatzmayr HG 1993. Immunization against hepatitis B in children from endemic zone: evaluation of the antibody against DNA recombinant vaccine (Engerix B – 20 mcg). *Ver Inst med Trop São Paulo* 35: 89-92.
- Fraser GM, Fraser D, Chazan R, Chattan F, Quastel MR 1987. Hepatitis B infection in a chronic hemodialysis unit in a country where hepatitis B is endemic: a prospective study. *Am J Epidemiol* 126: 500-505.
- FUNASA. Manual dos Centros de Referencia de Imunológicos Especiais 59-63, 2001
- Garibaldi RA, Forrest JN, Bryan JÁ, Hanson BF, Dismukes WE 1973. Hemodialysis-associated hepatitis. *JAMA* 225: 384-389.
- Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, Ehrich JH, Fassbinder W, Landais P, Mallick M, Margreiter R, Raine AE, Rizzoni G, Selwood N 1991. Combined report n reguar dialysis and transplantation in Europe. *Neph Dial Trans* 6 (suppl 4): 5-29.
- Gerlich WH, Lu X, Heerman KH 1993. Studies on the attachment and penetration of hepatitis B vírus. *J Hepatol* 17: S10-S14.
- Gomes SA, Yoshida CF, Niel C 1996. Detection of hepatitis B vírus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol* 40: 133-138.
- Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Günter S, Hess G, Hüdig H, Kitchen A, Margolis H, Michel G, Trepo C, Will H, Zanetti, Mushahwar I 2000. Serological pattern “anti-HBC alone”: reporto n a workshop. *J Med Virol* 62: 450-455.

- Harnett JD, Parfrey PS, Kennedy M, Zeldis JB, Steinman TI, Guttmann RD 1988. The long-term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 11:210-213.
- Heineman TC, Clements-Mann ML, Poland GA, Jacobson RM, Izu AE, Sakamoto D, Eiden J, Van Nest GA, Hsu HH 1999. A randomized controlled study in adults of the immunogenicity of a novel hepatitis B vaccine containing MF59 adjuvant. *Vaccine* 17: 2769-2778.
- Hilleman MR 2001. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeusis of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. *Vaccine* 19:1837-1848.
- Hollinger FB 1996. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knippe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Lippincott- Raven, Philadelphia. P. 2739-2807.
- Hoofnagle JH, Bisceglie AM 1997. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 336: 347-356.
- Howard CR, Allison LMC 1995. Hepatitis B surface antigen variation and protective immunity. *Intervirology* 38: 35-40.
- Hussain M, Lok ASF 1999. Mutations in the hepatitis B virus polimerase gene associated with antiviral treatment for hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 6: 183-194.
- Jankovic N, Cala S, Nadinic B, Varlaj-Knobloch V, Pavlovic D 1994. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in hemodialysis patients and staff: a two year follow-up. *Int J Artif Organs* 17: 137-140.
- Jha R, Kher V, Naik S, Elhesse R, Gupta A, Sharma RK 1993. Hepatitis B associated liver disease in dialysis patientes: role of vaccination. *J Nephrol* 6: 98-103.

- Kao JH, Chen DS 2002. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2: 395-403.
- Kobayashi H, Tsuzuki M, Koshimizu K, Toyama H, Yoshihara N, Shikata T, Abe K, Mizuno K, Otomo N, Oda T 1984. Susceptibility of hepatitis B virus to disinfectants or heat. *J Clin Microbiol* 20: 214-216.
- Kocabas E, Seyrek N, Paydas S, Köksal F, Karayaylali I, Aksaray N, Saglikler Y 2002. Detection of hepatitis B and C infection by polymerase chain reaction among hemodialysis patients. *Nephron* 91: 178-180.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J 1967. Infectious hepatitis – Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 200: 365-373.
- Krugman S, Hammond J 1971. Viral hepatitis type B (MS-2 strain): studies on active immunization. *JAMA* 217: 41-45.
- Krugman S 1989. Hepatitis B: Historical aspects. *Am J Infect Control* 17: 165-167.
- Kupek EJ 2001. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. *J Viral Hep* 8: 78-82.
- Lee WMH 1997. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 337: 1733-1745.
- Lewis-Ximenez LL, Oliveira JM, Mercadante LAC, De Castro L, Santa Catharina W, Stuver S, Yoshida CFT 2001. Serological and vaccination profile of hemodialysis patients during an outbreak of hepatitis B virus infection. *Nephron* 87: 19-26.
- Lok AS 2000. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J. Hepatol.* 32: S89-S97, 2000.

- Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, Cerrai T, Dattolo P, Nigrelli S, Michelassi S, Sisca S, Alecci A, Di Geronimo P, Maggiori Q 1992. Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. *Nephron* 61: 266-268.
- Lopes CLR, Martins RMB, Teles SA, Maggi PS, Yoshida CFT 2001. Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais de unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás. *Ver Soc Bras Med Trop* 34: 543-548.
- López-Alcorocho JM, Barril G, Movilla NO, Travel JA, Bartolomé J, Sanz P, Selgas R, Carreno V 2001. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB vírus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 63: 103-107.
- Lurman 1855. Eine icterusepidemic. *Berlin Klin Wochenschr* 22: 20-23.
- MacCallum FO 1947. Homologous serum jaundice. *Lancet* 2: 691-692.
- Maddrey WC 2000. Hepatitis B: na important public health issue. *J Med Virol* 61: 362-366.
- Magnius LO, Espermak JÁ 1972. New specificities in Australia antigen-positive sera distinct from the Bouvier determinants. *J Immunol* 109: 1017-1021.
- Magnius L, Norder H 1995 Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B vírus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology*. 38:24-34.
- Mahoney FJ, Kane M 1999. Hepatitis B Vaccine, In Plotkin SA, Orenstein WA, Vaccines, WB Saunders Company, Philadelphia. P. 158-181.

- Malik AH, Lee WM 2000. Chronic hepatitis B vírus infection: treatment strategies for the next millenium. *Ann Inter. Med.* 132: 723-731.
- Martelli CMT, Andrade ALSS, Cardoso DDP, Sousa LCS, Silva AS, Sousa MA, Zicker F 1991. 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. *Rev Saúde Públ* 24: 270-276.
- Mast EE, Alter MJ, Margolis HS 1999. Strategies to prevent and control hepatitis B and C vírus infections: a global perspective. *Vaccine* 17: 1730-1733.
- Migliani R, Rakoto Andrianarivelo M, Rousset D, Rabarijaona L, Randrianarisoa P, Roux JF 2000. Seroprevalence of viral hepatitis B in the city of Mahajanga, Madagascar in 1999. *Med Trop* 60: 146-150.
- Miller ER, Alter Mj, Tokars JI 1999. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 356-360.
- Ministério da Saúde 1989. Portaria Nº 721. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil.
- Ministério da Saúde 1993. Portaria Nº 1.376. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil.
- Ministério da Saúde 1996. Portaria Nº 2042. Diário da União, Brasília, Brasil.
- Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuño J 1996. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C vírus infection. *Am J Nephrol* 16: 95-97.
- Nigui SL, Hallet R, Teo CG 1999. Natural and Iatrogenic Variation in Hepatitis B Virus. *Rev Med Virol* 9: 183-209.

- Niel C, Moraes MTB, Gaspar AMC, Yoshida CFT, Gomes SA. 1994. Genetic diversity of hepatitis B virus strains isolated in Rio de Janeiro, Brazil *J Med Virol* 44: 180-186.
- Norder H, Hammas B, Shou-Dong L, Bile K, Couroucè A-M, Mushahwar IK, Magnius LO 1993. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *J Gen Virol* 74: 1341-1348.
- Norder H, Couroucè A-M, Magnius LO 1994. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 198: 489-503.
- Nowak T, Niedrig M, Bernhardt D, Hilfenhaus J 1993. Inactivation of HIV, HBV, HCV related viruses and other viruses in human plasma derivatives by pasteurization. *Dev Biol Stand* 81: 169-176.
- Ogden SK, Lee KC, Barton MC 2000. Hepatitis B viral transactivator HBx alleviates p53-mediated repression of fetoprotein gene expression. *J Biol Chem* 275: 27806-27814.
- Oguchi H, Miyasaka M, Tokunaga S, Hora K, Ichiokawa S, Ochi T, Yamada K, nagasawa M, Kanno Y, Aizawa T 1992. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. *Clin Nephrol*. 38: 36-43.
- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosowgnjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 69:2575-2583.
- Ono K, Kashiwagi S 1991. Complete seroconversion by low dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 58: 47-51.

- Paysan C, Cottin J, Lemarie C, Ramont c 2001. Inactivation of hepatitis B vírus in plasma by hospital in-use chemical disinfectants assessed by a modified HepG2 cell culture. *J Hosp Infect* 47: 282-287.
- Peces R, De La Torre M, Alcázar R, Urra JM 1997. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B Vaccine in hemodialysis patients. *Am j Kidney Dis* 29: 239-245.
- Petrosillo N, Puro V, Ippolito G 1993. Prevalence of human immunodeficiency vírus, hepatits B vírus and hepatitis C vírus among dialysis patients. *Nephron* 64: 636-639.
- Pizzilli P, Arduini P, Visalli N, Sutherland J, Pezzella M, Galli C, Corradini SG, Biaso L, Gale EA, Andreani D 1987. Reduced protection against hepatitis B vírus following vaccination in patients with type 1 (insulin-dependent) diabets. *Diabetologia* 30: 817-819.
- Porto SOB, Cardos DDP, Queiróz DAO, Rosa H, Andrade ALSS, Zicker F, Martelli CMT 1994. Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in Central Brazil, *J Adolesc Health* 15:577-581.
- Prince AM 1968a. Na antigen detected in the blood during incubation perido of serum hepatitis. *Proc Nat Acad Sci USA* 60: 814-821.
- Prince AM 1968b. Relation of Australia and SH antigens. *Lancet* 2: 462-463.
- Prince AM, Stephan W, Brotman B 1983^a. beta-propiolactone/ultraviolet irradiation: a review of its effectiveness for inactivation of viruses in blood derivates. *Rev Infect Dis* 5: 92-107.

- Prince AM, Stephan W, Kotitschke R, Brotman B 1983b. Inactivation of hepatitis B and non-A, non-B viruses by combined use of Tween 80, beta-propiolactone, and ultraviolet irradiation. *Thromb Haemost* 50: 534-536.
- Prince AM, Lee D, Brotman B 2001. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg negative, anti-HBs positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 41: 329-332.
- Pujol FH, Ponce JG, Lema MG, Capriles F, Devesa M, Sirit F, Salazar M, Vásquez G, Monsalve F, Blitz-Dorfman L 1996. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol* 34: 1633-1636.
- Raj V 2001. Treatment of hepatitis B. *Clin Cornerstone* 3: 24-36.
- Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M 2002. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol* 67: 454-457.
- Rault R, Freed B, Nespore SM, Bender F 1995. Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. *ASAIO* 41; M17-M719.
- Regan FAM, Hewitt P, Barbara JÁ, Contreras M 2000. Prospective investigation of transfused transmitted infection in recipients of over 20,000 units of blood. *BMJ* 320: 403-406.
- Rosa H, Costa APVF, Ferraz ML, Pedrosa SC, Andrade AL, Martelli CM, Zicker F 1992. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, central Brazil. *Ver Inst Med Trop S Paulo* 34: 421-426.
- Ruttala WA 1997. Disinfection, Sterilization and Waste disposal. In Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infections*. Williams & Wilkins, Baltimore. p. 539-593.

- Sennesael JJ, van der Niepen P, Verbeelen DL 1991. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialyss patients. *Kidney Int* 40: 121-128.
- Snydman DR, Bryan JA, Hanson B 1975. Hemodialysis-associated hepatitis n the United States-1972.J. Infect. Dis. 132: 109-113.
- Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC, Parana R, Lyra LG. 1996. Concomitant high prevalence of hepatitis C vírus antibodies and hepatitis B vírus markers in a small village of the Amazon Region, Mato Grosso state, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 38: 221-223.
- Souto FJD, Fontes CJF, Gaspar AMC, Lyra LG 1998, Hepatitis B vírus infection in immigrants to the southern Brazilian Amazon. *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.* 92: 282-284.
- Souto FJD 1999. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para o seu controle. *Gastroenterol Endosc Dig* 18: 143-150.
- Souza MM 2001. *Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes de instituições psiquiátrica e em indivíduos não institucionalizados com síndrome de Down de Goiás. Dessertação* (Mestrado em Medicina Tropical) – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – Universidade Federal de Goiás, Goiás 62p.
- Steketee RW, Ziarnik ME, Davis JP 1988. Seroresponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis. *Am J Epidemiol* 127: 772-781.
- Stevens CE, Szmuness W, Goodman AI, Wesely AS, Fotino M 1980. Hepatitis B vaccine: immune responses in hemodialysis patients. *Lancet* ii: 1211-1213.

- Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmuness W 1984. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. *N. Engl. J. Med.* 311: 496 -501.
- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulin F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R 2000. A new genotype of hepatitis B vírus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 81:67-74.
- Szmuness W, Prince AM, Grady GF, Mann MK, Levine RW, Friedman EA, Jacobs MJ, Josephson A, Ribot S, Shapiro FL, Stenzel KH, Suki WN, Vyas G 1974. Hepatitis B infection. A point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *JAMA* 227: 901-906.
- Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, Sadovsky R, Morrison JM, Kellner A 1980. Hepatitis B vaccine – Demonstration of efficacy in a controlled clinical Trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 303: 833-841.
- Tanaka J2000. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 18: S17-S19.
- Tavares RS 2001. Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B e resposta à vacina recombinante Euvax-B em hemofílicos em Goiânia-Goiás. Instituto de Patologia e Saúde Pública – Universidade Federal de Goiás, Goiás 115 p.
- Teles, AS 1997. Estudo Soroepidemiológico e Análise dos Subtipos e Genótipos do Vírus da Hepatite B em Pacientes de Hemodiálise em Goiânia – Goiás. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – Universidade Federal de Goiás, Goiás, 75 p.

Teles SA, Martins RMB, Silva SA, Gomes DMF, Cardoso DDP, Vanderborght BOM, Yoshida CFT 1998. Hepatitis B vírus infection profile in Central Brazilian hemodialysis population. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 40: 281-286.

Teles SA, Martins RMB, Lopes CRL, Carneiro MAS, Souza KP, Yoshida CFT 2001.

Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol* 17: 145-149.

Teles SA, Martins RMB, Gomes SA, Gaspar AMC, Araujo NM, Souza KP, Carneiro MAS, Yoshida CFT 2002. Hepatitis B vírus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up. *J Med Virol* 68: 41-49.

Thano H, Fay O 1999. Viral hepatitis in Latin America. *Viral Hep Rev.* 5: 45-61.

Thraenhart O 1991. Measures for disinfection and control of viral hepatitis. In Block SS. Disinfection, sterilization and preservation. Lea & Febiger, Philadelphia. p.445-571.

Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ 1988. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 15: 162-171.

Torres JR 1996. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 38: S48-S55.

Vagelli G, Calabrese G, Mazzotta A, Pratesi G, Gonella M 1988. More about response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 49: 71.

Van Damme P 2001. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe – an update. *Vaccine* 19: 2375-2379.

- Vanderborght BOM, Rouzere C, Ginuino CF, Maertens G, Van Heuverswyn H, Yoshida CFT 1995. High prevalence of hepatitis C infection among Brazilian hemodialysis patients in Rio de Janeiro: a one-year follow-up study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 37: 75-79.
- Vickery K, Deva AK, Zou J, Kumaradeva P, Bisset L, Cossart, YE 1999. Inactivation of duck hepatitis B virus by a hydrogen peroxide gas plasma sterilization system: laboratory and “in use” testing. *J Hosp Infect* 41: 317-322.
- Vladutiu DS, Cosa A, Neamtu A, State D, Braila M, Patiu I-M, Dulau-Florea I 2000. Infection with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J Viral Hep* 7: 313-319.
- Wiedemann M, Lebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, Halm U, Mossner J, Berr F 2000. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic C. *Hepatology* 31: 230-234.
- Yoshida CFT, Takahashi C, Mercadante LAC, Camargo IF, Schatzmayer HG 1988. Antibody Response to heat-inactivated hepatitis B vaccine (CLB-3µg) in hemodialysis patients and occupational risk personnel: an one year follow-up. *Rev Inst Med trop São Paulo* 30: 11-16.
- Yuen M-F, Lai C-L 2001. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet* 1: 232-241.
- Zacks SL, Fried MW 2001. Hepatitis B and C and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 15: 877-896.

ANEXOS

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS
DAS HEPATITES B E C EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE
ENTREVISTA – Unidade: Araguína-TO/Pacientes**

1. Número: HT_____ Data: ____/ ____/ ____ R ()

2. Nome: _____ Prontuário: _____

3. Endereço residencial:

Rua: _____

Bairro: _____ Município _____

Telefone para contato: _____

4. Data de nascimento: ____/ ____/ ____ Age ()

5. Sexo: Feminino (1) Masculino (2) Sex ()

6. Naturalidade: _____ Nat ()

7. Estado Civil:

Solteiro (1) Casado (2) Amasiado (3) Viuvo (4) Separado (5) E.Civil()

8. Grau de instrução:

Nenhum (1) 1º Grau (2) Inst. ()

2º Grau (3) 3º Grau (4)

9. Renda Familiar

< 1 salário (1) 1 a 5 salários (2) R.familiar ()

6 a 10 salários (3) >10 salários (4)

10. Profissão: _____

11. Já teve hepatite ou ecterícia?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Hep ()

12. Algum caso de hepatite ou icterícia na família na família?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Fam. hep. ()

Em caso de afirmativo, grau de parentesco:

Cônjuge (1) Mãe (2) Pai (3) Irmão (4) Outros (5)

13. Já recebeu transfusão sangüínea ?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Transf. ()

Em caso afirmativo, número de transfusões: _____

1 vez (1) 1 a 5 vezes (2) N transf. ()

14. Quando foi a primeira transfusão?

1994 ou após (1) Antes de 1994 (2) Sem informação (9) Y transf. ()

15. Já sofreu alguma cirurgia?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Cir. ()

16. Fez acupuntura?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Acup. ()

17. Já usou drogas?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Drog. ()

Tipo: Não injetável (1) Injetável (2) Qual? _____ T.drog ()

18. Tem alguma tatuagem?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Tat. ()

19. Tratamento odontológico (dentista/tempo)?

Sem tratamento (1) Graduado (2) Prático(3) Sem informação (9) T.dent. ()

< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) > 10 anos (4) Y.dent. ()

20. Tem ou teve atividade sexual?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Parc. ()

Número de parceiros? _____ E nos últimos 6 meses? _____ Nº parc.()

21. Uso de preservativo?

Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca(3) Presev.()

22. Já teve alguma DST?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) DST. ()

23. Qual o tempo de tratamento em hemodiálise?

<1 ano (1) 1 a 3 anos (2) 4 a 6 anos (3) Y. h. dial. ()

7 a 9 anos (4) ≥ 10 anos (5)

24. Já fez tratamento em outra unidade de diálise?

Não (1) Sim (2) Qual? _____ Tempo _____

Caso afirmativo, tipo de tratamento: CAPD () DP () HD ()

25. Já tomou vacina contra hepatite B?

Sim (1) Não (2) Data da última dose: _____ N° doses? _____

26. Araguaína – Sala: _____ Turno(dia/horário) _____

Máquina (Marca/ nº): _____

27. Sempre dialisa na mesma máquina e/ ou sala? Máq.()

Sim (1) Não (2)

Caso negativo, qual? _____

28. Testes laboratoriais:

Anti-HCV () SNR () SR HCV ()

HBsAg () SNR () SR HBsAg ()

Anti-HBs () SNR () SR A.HBs ()

Anti-HBc () SNR () SR HBc ()

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS
DAS HEPATITES B E C EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE
ENTREVISTA – Unidade: Araguína-TO/Profissionais**

I) Identificação:

1. Número: HTP _____ Data: ____/____/____
2. Unidade: _____
3. Nome: _____
4. Telefone para contato: _____
5. Data de nascimento: ____/____/____ Age ()
6. Sexo: Feminino (1) Masculino (2) Sex ()
7. Naturalidade: _____ Nat ()
8. Esta Civil:

Solteiro (1) Casado (2) Amasiado (3) Viúvo (4) Separado (5) E. Civil ()
9. Grau de instrução:

1º Grau (1) 2º Grau (2) Inst. ()

3º Grau (3) Nenhum (4)
10. Renda Familiar:

< 1 salário (1) 1 a 5 salários (2) R. familiar ()

6 a 10 salários (3) > 10 salários (4)
11. Categoria Profissional:

Enfermeiro (1) Médico (2)

Téc. Enfermagem (3) Aux. Enfermagem (4)

Serviços Gerais (5) Outro (6) Qual: _____

II FATORES ASSOCIADOS E DE RISCO

1. Tempo de profissão:

< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) T. prof. ()

11 a 15 anos (4) 15 a 20 anos (5) > 20 anos (6)
2. Já teve hepatite ou icterícia?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Hep. ()
3. Algum caso de hepatite ou icterícia na família?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Fam.hep. ()

Em caso afirmativo, grau de parentesco:

Irmão (1) Pai (2) Mãe (3) Cônjuge (4) Outros (5)

4. Já recebeu transfusão sanguínea?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Transf. ()

Em caso afirmativo, número de transfusões: _____

1 vez (1) 1 a 5 vezes (2) N transf. ()

6 a 10 vezes (3) > 10 vezes (4)

5. Quando foi a primeira transfusão?

1994 ou após (1) Antes de 1994 (2) Sem informação (9) Y transf. ()

6. Tempo de trabalho em hemodiálise:

< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) T.trab. ()

11 a 15 anos (4) 15 a 20 anos (5) ≥ 20 anos (6)

7. Você faz uso de equipamentos de proteção?

Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca (3) Prot. ()

Em caso afirmativo, quais?

Luvas (1) Avental (2) Gorro (3) E. prot. ()

Máscara (4) Óculos (5) Outro (6) qual: _____

8. Já ocorreu algum acidente de trabalho com você?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Em caso afirmativo:

Número de vezes: _____ Quando? _____

O material era proveniente de paciente com hepatite?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9)

Tipo de acidente:

Contato de material biológico com a pele (1)

Contato de material biológico com mucosa (2)

Material perfuro – cortante (3)

Outros: _____

9. Já sofreu alguma cirurgia?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Cir. ()

10. Fez acupuntura?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Acup. ()

11. Já usou drogas?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Drog. ()

Tipo: Não injetável (1) Injetável (2) Qual? _____ T.drog ()

12. Tem alguma tatuagem?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Tat. ()

13. Tratamento odontológico (dentista/tempo)?

Sem tratamento (1) Graduado (2) Prático(3) Sem informação (9) T.dent. ()

< 1 ano (1) 1 a 5 anos (2) 6 a 10 anos (3) > 10 anos (4) Y.dent. ()

14. Tem ou teve atividade sexual?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) Parc. ()

Número de parceiros? _____ E nos últimos 6 meses? _____ Nº parc.()

15. Uso de preservativo?

Sempre (1) Ocasionalmente (2) Nunca(3) Presev.()

16. Já teve alguma DST?

Não (1) Sim (2) Sem informação (9) DST. ()

17. Compartilha objetos cortantes de higiene pessoal?

Não (1) Sim (2) Hig. ()

18. Já tomou vacina contra hepatite B?

Vac. B ()

Sim (1) Não (2) Nº doses? _____ Data da última dose: _____

19. Testes laboratoriais:

Anti-HCV	() SNR	() SR	HCV ()
HBsAg	() SNR	() SR	HBsAg ()
Anti-HBs	() SNR	() SR	A.HBs ()
Anti-HBc	() SNR	() SR	HBc ()