



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DAS
RELAÇÕES PARASITO-HOSPEDEIRO**

Juliana Menara de Souza Marques

**Investigação soropidemiológica da infecção pelo vírus da
hepatite B em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em
Goiânia-Goiás**

**Goiânia
2015**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS 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), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, 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

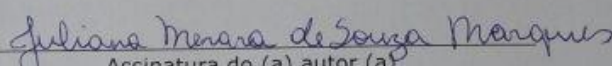
Nome completo do autor: Juliana Menara de Souza Marques

Título do trabalho: Investigação soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia-Goiás

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 da tese ou dissertação.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 25 / 10 / 2016

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.

Juliana Menara de Souza Marques

**Investigação soroepidemiológica da infecção pelo vírus da
hepatite B em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em
Goiânia-Goiás**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Biologia das Relações
Parasito-Hospedeiro da Universidade
Federal de Goiás para obtenção do
Título de Mestre

Orientador: Profa. Dra. Márcia
Alves Dias de Matos

**Goiânia
2015**

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

Marques, Juliana Menara de Souza

Investigação soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em
pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia-Goiás [manuscrito]

/ Juliana Menara de Souza Marques. - 2015.

CV, 105 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Márcia Alves Dias de Matos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) , Programa de Pós
Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Hepatite. 2. Diabetes. I. Matos, Márcia Alves Dias de, orient. II.
Título.

**Programa de Pós-Graduação em Biologia das Relações Parasito-
Hospedeiro da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno (a): Juliana Menara de Souza Marques

Orientador (a): Profa. Dr^a. Márcia Alves Dias de Matos

Membros:

1. Profa. Dr^a. Márcia Alves Dias de Matos (Presidente)

2. Profa. Dr^a. Regina Maria Bringel Martins

3. Profa. Dr^a. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

Suplentes:

1. Profa. Dr^a. Renata Carneiro Ferreira

2. Profa. Dr^a. Sheila Araújo Teles

3. Profa. Dr^a. Maria Cláudia Dantas Porfirio Borges André

Data: 15/07/2015

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Vilma e Gilmar, aos meus avós, Enedino e Diodita, e à minha tia Kelly por não medirem esforços para que o estudo fosse prioridade em minha vida, por me apoiarem em todas as decisões que precisei tomar e por me amarem incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

Mais um passo foi dado em minha vida, a realização de um sonho, e agora é hora de agradecer a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante essa jornada me apoiando, ajudando e ensinando. Pessoas muito especiais que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço:

Primeiramente a Deus, por ter guiado os meus passos, mostrar o caminho correto e por sempre me conceder saúde e forças para lutar.

À minha orientadora, professora doutora Márcia Alves Dias de Matos, que mesmo sem me conhecer direito, acreditou em mim e me concedeu a oportunidade de cursar o mestrado. Obrigada pela paciência, por seus grandes ensinamentos e pela confiança depositada em mim “Marcinha”. Você é uma profissional exemplar, sempre responsável, organizada, competente e comprometida com tudo.

À Prof. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, pela confiança e por ter me recebido com tanto carinho. Obrigada pela colaboração na realização desse trabalho e por nos alegrar todos os dias com a sua simpatia e bom humor.

À Prof. Dra. Regina Maria Bringel Martins, pelos ensinamentos e por ter me recebido tão bem no Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG para a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Sheila Araújo Teles, pelo apoio imprescindível na análise estatística dos dados deste estudo.

Ao Prof. Dr. Marcos André de Matos, pela parceria neste projeto, principalmente na fase inicial em que foi essencial. Obrigada pelo auxílio nas coletas, por disponibilizar os seus alunos para nos ajudar quando preciso, por ser tão generoso e estar sempre tão disposto.

À Lorena Santana, que além de ter sido minha grande parceira de pesquisa, presente em momentos cruciais como coleta, construção do banco de dados e entrega de exames laboratoriais, se tornou uma grande amiga e conselheira. Obrigada por fazer parte da minha vida “Lo”, em você vejo humildade, humanidade e companheirismo.

À kamilla Pimentel, Brunna Rodrigues, Raphael Henrique, Welington da Silva Souza e aos alunos do NECAIH/FEN, pela colaboração na coleta, organização dos resultados dos exames laboratoriais e auxílio durante a construção do banco de dados. Sou grata a todos pelo comprometimento e dedicação. Juntos, passamos alguns apuros, mas tudo valeu a pena. Formamos uma ótima equipe!

A toda equipe do Laboratório de Virologia: Marina Pedroso, Agabo Macedo, Andréia Andrade, Andreia Vidica, Nara Rúbia, Edna Braz, Lyriane Apolinário, Nativa Helena, Ávila Clícia e Gabryella Teixeira. Agradeço por me acolherem com tanto carinho, amizade e companheirismo. Obrigada pelos ensinamentos, ajuda e conselhos em todos os momentos de convivência pessoal e profissional.

Aos meus amigos e familiares, que sempre estiveram ao meu lado, nos momentos bons para compartilharmos alegrias e nos momentos difíceis para me encorajar e orientar. Minha eterna gratidão, principalmente, aos meus pais e avós que mesmo tão longe nunca deixaram de estar presentes. À minha tia Kelly que amo incondicionalmente, a minha irmã Nárgila por toda compreensão e carinho e ao meu namorado Hugo Leonardo pelo seu companheirismo, incentivo e amor.

Aos portadores de diabetes mellitus tipo 2 que aceitaram participar desse estudo, contribuindo para meu aprendizado e crescimento pessoal.

Aos Agentes Comunitários de Saúde, técnicos em enfermagem, enfermeiros, médicos e secretários das unidades que nos receberam, nos apoiaram e principalmente ajudaram a levar esse projeto adiante.

À banca do exame de qualificação, composta pelas professoras: Dr^a. Fabíola Souza Fiaccadori e Dr^a. Maria Cláudia Dantas P. B. André, e Dr^a. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, pela grande contribuição e valiosas sugestões para finalização deste trabalho.

Ao programa de pós-graduação em Biologia das Relações Parasito-Hospedeiro e todo o seu quadro de funcionários e docentes, pela dedicação, apoio e paciência em todas as etapas desse trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE QUADROS E FIGURAS	xii
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT.....	xvi
1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1 Breve História da Hepatite B	1
1.2 O Vírus da Hepatite B.....	2
1.2.1 Classificação	2
1.2.2 Estrutura viral.....	3
1.2.3 Estrutura do genoma	4
1.3 Variabilidade Genética do HBV	7
1.3.1 Subtipos.....	7
1.3.2 Genótipos	8
1.3.3 Subgenótipos.....	9
1.3.4 Mutações no genoma.....	10
1.4 Replicação do HBV	12
1.5 Aspectos Clínicos da Infecção pelo HBV	14
1.6 Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HBV	17
1.7 Tratamento da Hepatite B.....	19
1.8 Epidemiologia da Infecção pelo HBV.....	20
1.8.1 Transmissão	20
1.8.2 Prevalência da infecção pelo HBV	21
1.8.3 Distribuição de genótipos e subgenótipos.....	26
1.9 Prevenção e Controle da Infecção pelo HBV.....	27
1.10 Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 e Hepatite B	28

2 JUSTIFICATIVA	31
3 OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 Objetivos Específicos	33
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 Delineamento e Local do Estudo.....	34
4.2 Amostra do Estudo.....	34
4.2.1 Critérios de inclusão.....	34
4.2.2 Critérios de exclusão	34
4.3 Coleta de Dados e Amostras Sanguíneas	35
4.4 Testes Sorológicos.....	35
4.4.1 Detecção do HBsAg.....	36
4.4.2 Detecção do anti-HBc total	36
4.4.3 Detecção do anti-HBs	36
4.5 Análise dos Dados.....	37
4.6 Aspectos Éticos	37
5 RESULTADOS	39
5.1 Características Sociodemográficas da População	39
5.2 Marcadores Sorológicos do HBV em Portadores de Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 em Goiânia-Goiás	41
5.3 Variáveis Associadas à Infecção pelo Vírus da Hepatite B	41
6 DISCUSSÃO.....	46
7 CONCLUSÕES.....	52
8 REFERÊNCIAS.....	53
ANEXOS E APÊNDICES	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 605 indivíduos portadores de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em Goiânia, Goiás, 2013-2014	40
Tabela 2 - Prevalência dos marcadores sorológicos do HBV em portadores de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, Goiânia-Goiás	41
Tabela 3 - Análise univariada dos potenciais fatores associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, Goiânia-Goiás	43
Tabela 3 - Análise univariada dos potenciais fatores associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, Goiânia-Goiás (Continuação)	44
Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, Goiânia-Goiás	45

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática da partícula de Dane	3
Figura 2: Microscopia eletrônica mostrando as partículas completas e subvirais do HBV	4
Figura 3: Representação esquemática da organização genômica do HBV	5
Figura 4: Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV (modificada)	14
Figura 5: Prevalência da infecção pelo HBV em crianças de 5–9 anos, 2005	23
Figura 6: Prevalência da infecção pelo HBV em adultos de 19-49 anos, 2005.....	23
Quadro 1 - Estudos sobre a prevalência da infecção pelo HBV realizados no Estado de Goiás de 1990 a 2014.....	25

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

aa- Aminoácido

AgAu - Antígeno Austrália

ALT - Alanina Aminotransferase

Anti-HBc - Anticorpo contra o antígeno do *core* do vírus da hepatite B

Anti-HBe - Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B

Anti-HBs - Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

cccDNA - DNA circular covalentemente fechado

CDC - *Centers for Disease Control And Prevent*

DHBV - *Duck Hepatitis B Virus*

DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica

DM - *Diabetes Mellitus*

DNA - Ácido desoxirribonucleico

Dp – Desvio padrão

DR – *Direct Repeats*

DST - Doenças Sexualmente Transmissíveis

ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) - Ensaio Imunoenzimático

GSHV - *Ground Squirrel Hepatitis Virus*

HBcAg - Antígeno do *core* do vírus da hepatite B

HBeAg - Antígeno “e” do vírus da hepatite B

HBIG - Imunoglobulina humana anti-hepatite B

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV - Vírus da Hepatite B

HBxAg - Antígeno “x” do vírus da hepatite B

HCC - Carcinoma Hepatocelular

HGT - Hemoglicoteste

HHBV - *Heron Hepatitis B Virus*

HRP - Peroxidase de rábano

HSB - Homens que fazem sexo com homens

HSPGs - *Heparan-Sulfate Proteoglycans*

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC - Intervalo de confiança

Kb - Kilobases
mRNA - RNA mensageiro
nm - Nanômetros
NTCP - *Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide*
OMS - Organização Mundial de Saúde
ORF - *Open Reading Frame* – Região aberta de leitura
Pb - Pares de base
PBC - Promotora Basal do *Core*
PCR - Reação em Cadeia pela Polimerase
pgRNA – RNA pré-genômico
RNA - Ácido ribonucleico
RP - Razão de Prevalência
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMB - Tetrametilbenzidina
TP - Proteína terminal
UABSF - Unidades da Atenção Básica da Família
UDI - Uso de drogas injetáveis
WHV - *Woodchuck Hepatitis Virus*
WMHBV - *Woolly Monkey Hepatitis B Virus*

RESUMO

A hepatite B e a diabetes *mellitus* (DM) são doenças que, devido à alta morbimortalidade, representam sérios problemas para a saúde pública. Investigações têm descrito que indivíduos diabéticos apresentam risco aumentado para a aquisição do HBV, desenvolvimento de doença hepática crônica, cirrose e câncer hepático. Apesar disso, são inexistentes os dados relacionados a essa temática no Brasil. Portanto, este é o primeiro estudo realizado no País com esta população e teve como objetivo investigar o perfil soropidemiológico da infecção pelo HBV em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-Goiás. Pacientes diabéticos de cinco unidades públicas de saúde foram convidados a participar do estudo. Assim, 605 indivíduos foram entrevistados sobre características sociodemográficas, vacinação contra a hepatite B e fatores associados à infecção pelo HBV e, em seguida, o sangue foi coletado, processado e armazenado (soro) a -20°C no Laboratório de Virologia (IPTSP/UFG). Todas as amostras foram testadas para a detecção do HBsAg, anti-HBc e anti-HBs pelo ensaio imunoenzimático (ELISA). Os dados foram analisados no programa estatístico STATA 13.1. As taxas de prevalência foram calculadas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), assim como a razão de prevalência (RP) de indivíduos expostos ao HBV (anti-HBc positivos) associada aos fatores investigados. Para a regressão logística, foi utilizado o modelo de Poisson. O anti-HBc foi detectado isoladamente em 3,47% (IC 95%: 2,21- 5,34) dos indivíduos estudados e, quando associado ao anti-HBs, o índice foi de 14,38% (IC 95%: 11,73- 17,48), resultando em uma prevalência global da infecção pelo HBV de 17,85% (IC 95%: 14,92 - 21,19). Ainda, uma baixa cobertura vacinal (10,41%; IC 95%: 8,15 - 13,19) e elevado índice (71,73%; IC 95%: 67,93 - 75,25) de indivíduos diabéticos susceptíveis à infecção pelo HBV foi observado. A análise multivariada dos fatores de risco mostrou que idade >60 anos, compartilhamento do frasco de insulina, uso de bebida alcoólica, sexo pago e múltiplos parceiros sexuais foram associados à exposição ao HBV. Os dados do presente estudo são importantes para o contexto da vigilância à saúde e poderão subsidiar as ações de prevenção, controle e conduta clínica, o que refletirá na melhor qualidade de vida e assistência à saúde da população diabética.

ABSTRACT

Hepatitis B and diabetes *mellitus* (DM) represent major public health issues. Research has reported that diabetic patients are at increased risk for acquiring HBV, development of chronic liver disease, cirrhosis and liver cancer. Nevertheless, there is no data published related to this theme in Brazil. Thus, this is the first investigation in our country with this population. The aim of this study was to investigate the seroepidemiological profile of HBV infection in patients with type 2 diabetes mellitus in Goiânia, Goiás. Diabetic patients from five public health units in Goiânia city were invited to participate in the study. Thus, 605 patients were interviewed about sociodemographic characteristics, vaccination against hepatitis B and factors associated with HBV infection and the blood was collected, processed and stored (serum) to -20°C in the Laboratory of Virology (IPTSP / UFG). All serum samples were screened for the detection of HBsAg, anti-HBc and anti-HBs by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data were analyzed using the statistical program STATA (13.1). The prevalence rates were calculated with 95% confidence interval and was estimated the prevalence ratio (PR) of individuals exposed to HBV (anti-HBc positive) associated with the factors investigated. Logistic regression was performed using the Poisson model. The anti-HBc alone was detected in 3.47% (95% CI: 2.21- 5.34) of the subjects and, when combined with anti-HBs, the rate was 14.38% (95% CI: 11.73 to 17.48), resulting in an overall prevalence of HBV infection of 17.85% (95% CI 14.92 to 21.19). Moreover, a low vaccination coverage (10.41%; 95% CI: 8.15 to 13.19) and a high susceptibility rate to HBV infection was observed (71.73%; 95% CI 67.93 to 75.25). A multivariate analysis of risk factors showed that age >60 years, sharing of insulin vial, use of alcohol, paid sex and multiple sexual partners were associated with HBV infection. These findings are important to the context of health surveillance and may be used to support HBV prevention, control and clinical management, which will reflect in better quality of life and health care of the diabetic population.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Breve História da Hepatite B

A ocorrência de hepatites tem sido relatada desde a antiguidade. Os babilônios já mencionavam surtos há 2.500 anos, e Hipócrates também descreveu quadros de icterícia epidêmica desde IV a.c (Freitas 2003, Fonseca 2010). Como essas grandes epidemias coincidiam com os períodos de guerra e catástrofes humanas, recebiam as designações de “icterícia de campanha” e “doença do soldado” (Kuntz & Kuntz 2002). Dentre essas epidemias, são conhecidas a de Flandres (1743), do Egito (1798) e a de Paris (1870). Além disso, pandemias de hepatite acompanharam a Primeira e Segunda Guerra Mundial (Freitas 2003).

A primeira epidemia de hepatite B ocorreu em Bremen, na Alemanha. O vírus foi transmitido a partir de uma vacina contra varíola, preparada com linfa humana, que foi administrada em trabalhadores do local, sendo que alguns desses, após um período de incubação variável entre dois e seis meses, manifestaram quadro de icterícia, anorexia, fadiga, queixas dispépticas e, por vezes prurido cutâneo (Lürman 1885 apud Schmid 2001).

Novos surtos continuaram a acontecer. Em 1909, foram relacionados ao uso de medicamentos injetáveis, utilizados no tratamento da sífilis (Bigger 1943). Considerando o contexto da diabetes, esta apresenta uma importância histórica, visto que após a introdução da insulina parenteral, casos de icterícia foram notórios nas enfermarias e clínicas para diabéticos. Em 1926, Flaum e colaboradores, estudando uma epidemia na Suécia, relacionaram a transmissão viral ao compartilhamento de lancetas contaminadas para a dosagem de glicemia (Flaum et al. 1926).

Em 1942, evidenciou-se que a hepatite poderia ser transmitida por agulhas contaminadas com sangue ou por vacinas preparadas a partir de soro humano, quando 28585 soldados americanos foram contaminados após a inoculação da vacina contra a febre amarela, e, destes, 62 faleceram (Freeman 1946).

Como essa doença preocupava muito o rendimento das operações militares em curso, começaram a surgir uma série de estudos com voluntários para tentar compreendê-la. Assim, em 1942 foi feita a primeira transmissão da doença a voluntários, demonstrando a transmissão direta do agente infeccioso (Voegt 1942). Esse fato foi confirmado por MacCallum que, em 1947, introduziu os termos hepatite A para a forma

infecciosa, transmitida por via oral, e hepatite B para a forma sérica, transmitida por via parenteral (MacCallum 1947).

Em 1965, Baruch Blumberg, um geneticista que trabalhava no *National Institute of Health* e colaboradores, descobriram acidentalmente a presença do Antígeno Austrália (*AgAu*) em soros de pacientes leucêmicos (Blumberg et al. 1965). Encontraram também, uma elevada prevalência desse antígeno em indivíduos com leucemia e síndrome de Down (Blumberg et al. 1967, 1969).

Posteriormente, Alfred Prince, realizou um estudo, onde detectou um antígeno que foi chamado de SH (hepatite sérica) associado à hepatite, porém confirmou-se que era o mesmo antígeno descoberto por Blumberg (Prince 1968). Essa associação do *AgAu* com o vírus da hepatite B foi confirmada por Krugman e colaboradores, em 1969 (Giles et al. 1969). Finalmente, a partícula viral envolvida nestes casos, foi descrita em 1970, pelo australiano Dane e seus colaboradores, que verificaram o formato esférico da mesma e o diâmetro de aproximadamente 42 nanômetros (nm), sendo esta, denominada partícula de Dane (Dane et al. 1970).

1.2 O Vírus da Hepatite B

1.2.1 Classificação

O vírus da hepatite B (HBV) pertence à família *Hepadnaviridae*, que contém dois gêneros: *Orthohepadnavirus*, que agrega vírus que infectam mamíferos, e o *Avihepadnavirus*, os que infectam aves (ICTV 2014b).

No gênero *Orthohepadnavirus*, encontram-se as seguintes espécies: GSHV (*Ground Squirrel Hepatitis Virus*), que infecta esquilos e marmotas (Marion et al. 1980); HBV (*Hepatitis B Virus*), que causa infecção em humanos, chimpanzés e outros primatas (Kidd-Ljunggren et al. 2002); WHV (*Woodchuck Hepatitis Virus*), o qual infecta marmotas (Summers et al. 1978) e WMHBV (*Woolly Monkey Hepatitis B Virus*), responsável por infecção em macacos (Lanford et al. 1998). Além disso, mais recentemente, tem sido identificado um vírus, com características similares aos desse gênero, causando infecção em morcegos, sendo então proposta a classificação de uma nova espécie: BtHV (*Bat Hepatitis Virus*) (He et al. 2013, ICTV 2014a).

Para o gênero *Avihepadnavirus*, estão descritas apenas duas espécies: DHBV (*Duck Hepatitis B Virus*) que causa infecção em patos (Mason et al. 1980, Zhou 1980), e HHBV (*Heron Hepatitis B Virus*) que infecta garças (Sprengel et al. 1988).

1.2.2 Estrutura viral

O vírion do HBV ou partícula de Dane é esférico, com cerca de 42 nm de diâmetro. Esse possui um envelope lipídico, onde também se encontram as proteínas (L, M e S) que compõem o antígeno de superfície (HBsAg), e um nucleocapsídeo icosaédrico, formado pela proteína do core (HBcAg), que engloba a polimerase viral e o ácido desoxirribonucleico (DNA) (Figura 1) (Befeler & Bisceglie 2000, Schädler & Hildt 2009, Doo & Ghany 2010).

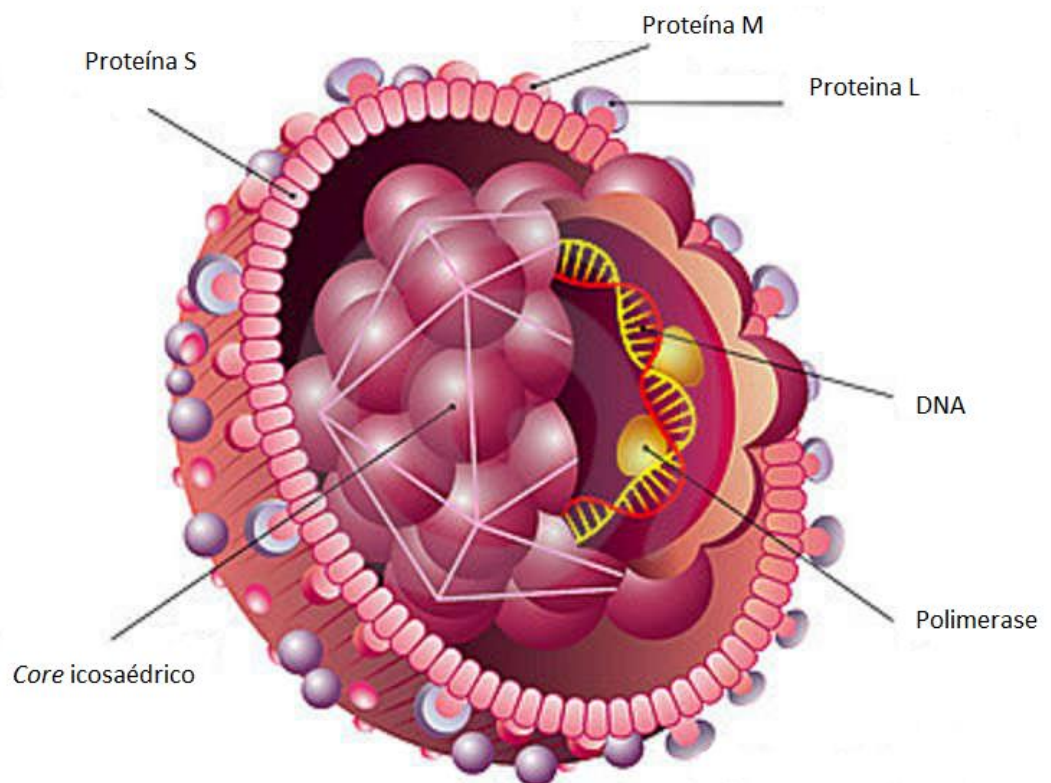


Figura 1: Representação esquemática da partícula de Dane

Fonte: <http://thumbs.dreamstime.com/x/hepatitis-b-virus-22144156.jpg> (modificada)

Além do vírion podem ser encontradas, no soro do paciente infectado, outras duas partículas subvirais, filamentosas e esféricas, com cerca de 20-22 nm de diâmetro. Essas partículas são desprovidas de genoma, apresentam apenas o HBsAg e lipídios derivados do hospedeiro, por isso não são infecciosas (Figura 2) (Ganem & Prince 2004, Bruss 2007, Liang 2009, Gerlich 2013).

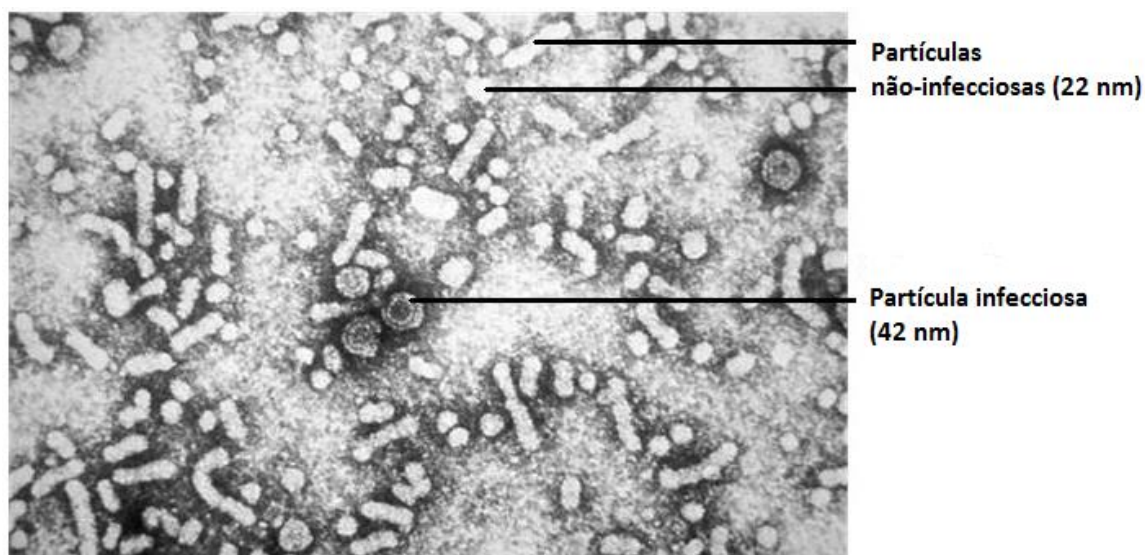


Figura 2: Microscopia eletrônica mostrando as partículas completas e subvirais do HBV
Fonte: <http://anaemaurobioifes.files.wordpress.com/2011/02/nova-imagem-4.png>

1.2.3 Estrutura do genoma

O HBV possui um genoma constituído por DNA circular de fita parcialmente dupla, com aproximadamente 3200 pares de base (Pb) e peso molecular de 3,2 kilobases (Kb). As fitas não são simétricas, uma é completa e a outra, incompleta, de tamanho variável. A fita completa é de polaridade negativa e complementar ao RNA pré-genômico viral. Já a fita incompleta tem polaridade positiva (Figura 3) (Kidd-Ljunggren et al. 2002, Doo & Ghany 2010).

O material genético do HBV está organizado em quatro regiões de leitura aberta (*Open Reading Frame* - ORF), denominadas de pré-S/S, pré-C/C, P e X que são parcialmente sobrepostas, caracterizando a natureza compacta do genoma, e codificam proteínas estruturais e não estruturais que são essenciais para a replicação e montagem do vírus (Rapicetta et al. 2002, Locarnini & Omata 2006, Liang 2009, Saeed et al. 2014). Além disso, são descritos outros dois elementos funcionalmente importantes, as duas sequências de repetições diretas (*DR – Direct Repeats*), com 11 nucleotídeos, denominadas DR1 e DR2. Essas, se localizam próximas às extremidades 5' de cada fita e são necessárias para a síntese de DNA durante a replicação. Ainda, são descritos dois elementos estimuladores *Enh I* e *Enh II* que regulam a transcrição (Figura 3) (Ganem & Varmus 1987, Yee 1989, Seeger & Manson 2015).

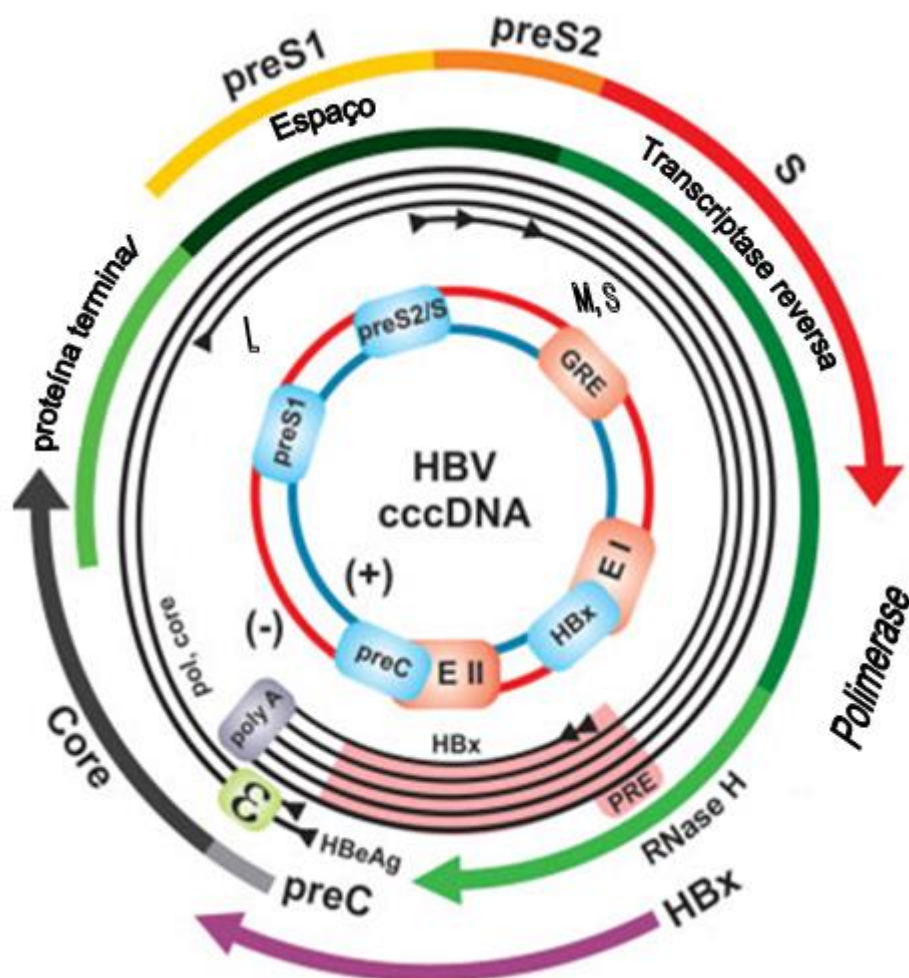


Figura 3: Representação esquemática da organização genômica do HBV

Fonte: Glebe e Bremer (2013) (modificada)

O genoma dá origem a quatro RNAs mensageiros que são designados pelos seus respectivos comprimentos: um pregenômico, de 3,5 kb, que serve como molde para a transcrição reversa e tradução das proteínas do *core*, pré-*core* e polimerase viral e os outros três subgenômicos com 2,4 kb, 2,1 kb e 0,7 kb, necessários para a tradução das proteínas do envelope e da proteína X (Seeger & Mason 2000, Locarnini 2004, Doo & Ghany 2010).

Fase de leitura aberta pré-S/S

A ORF pré-S/S contém 389 ou 400 códons, dependendo do genótipo, e codifica três diferentes proteínas que compõem o envelope viral, denominadas L, M e S (Figura 1) que compartilham a mesma parte carboxi-terminal, mas têm diferentes extensões amino-terminal. A proteína L é codificada a partir do códon de iniciação na região pré-S1 (108

ou 119 aa), seguida da pré-S2 (55 aa) e S (226 aa). A proteína M é sintetizada a partir do códon de iniciação na pré-S2 e S. Já a proteína S é codificada pela região S, comum às três proteínas (Bruss 2007, Pollicino et al. 2012, Glebe & Bremer 2013).

Em relação às suas funções, a proteína L é importante para a montagem viral, infecciosidade e contém o sítio de reconhecimento para a ligação aos hepatócitos (Neurath et al. 1986, Klingmuller & Schaller 1993, Holliger 2007). A proteína M também está relacionada à adsorção do vírus à célula hospedeira, envolvendo um receptor que se liga à albumina (Thung & Gerber 1984, Dash et al. 1991). E por último, a proteína S que além de induzir resposta imunológica, os anticorpos protetores anti-HBs, é importante para a classificação do HBV em subtipos e genótipos (Hollinger 2007).

Fase de leitura aberta pré-C/C

A ORF pré-C/C codifica duas proteínas, a partir dos seus dois códons de iniciação. Assim, quando a tradução inicia na região *core*, é sintetizada a proteína estrutural do capsídeo chamada HBcAg. Já a tradução a partir da região pré-*core*, gera um polipeptídeo que é translocado para o retículo endoplasmático, onde é clivado e dá origem ao HBeAg, uma proteína solúvel (Garcia et al. 1988, Milich & Liang 2003, Glebe & Bremer 2013).

Durante a replicação, o HBcAg está localizado dentro do hepatócito do hospedeiro. Assim, ele não é detectável no soro, porém induz resposta imune específica, com a produção de anticorpos (anti-HBc) das classes M e G independentes de células T (Milich & McLachlan 1986). O HBeAg não faz parte da estrutura do vírion, porém é secretado na circulação sanguínea do paciente infectado, e tem sido considerado um marcador indicativo de alta infecciosidade. Quando o HBeAg soroconverte para anti-HBe, geralmente ocorre a redução da replicação (Garcia et al. 1988, Okamoto et al. 1990, Kay & Zoulim 2007).

Fase de leitura aberta P

A ORF P, a mais extensa, mede cerca de 80% do genoma e sobrepõe às outras ORFs. Ela dá origem a uma proteína multifuncional (polimerase viral), com cerca de 800 aa, envolvida na síntese de DNA e encapsidação do RNA. A polimerase é traduzida a partir de um códon de iniciação interno no RNA pré-genômico e está organizada em quatro domínios: (a) domínio amino terminal, que codifica a proteína terminal (TP) envolvida na encapsidação e iniciação da síntese do DNA de cadeia negativa; (b) a região

espaçadora, que parece favorecer a adaptação viral frente a pressões imunológicas, bem como proporciona flexibilidade para mudanças conformacionais; (c) o domínio da transcriptase reversa que codifica a DNA-polimerase RNA-dependente que catalisa a síntese do genoma e (d) o domínio carboxi-terminal, responsável por codificar a ribonuclease H que degrada o RNA pré-genômico e facilita a replicação (Bartenschlager & Shaller 1992, Ngui et al. 1999, Locarnini et al. 2003, Beck & Nassal 2007, Chen et al. 2013a).

O domínio da transcriptase reversa é subdividido em sete subdomínios designados de A a G. No subdomínio C existe um motivo chamado YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato). Tem sido descrito que o uso prolongado de alguns antivirais análogos de nucleosídeo/nucleotídeo, principalmente a lamivudina, pode gerar mutações neste motivo, as quais conferem resistência ao antiviral, bem como reduzem a eficiência da replicação *in vitro* do HBV (Liu & Schinazi 2002, Delaney et al. 2003, Lai et al. 2003, Doo & Ghany 2010).

Fase de leitura aberta X

A ORF X é altamente conservada e a menor do genoma. Essa região codifica uma proteína chamada HBx, composta de 154 aa, a qual interfere na regulação de cerca de 1000 genes (Zhang et al. 2014b). Esta proteína está presente apenas em vírus que infectam mamíferos, e é uma reguladora multifuncional, modulando uma variedade de processos pela interação direta ou indireta com os fatores virais e do hospedeiro. Nos hepatócitos infectados, a referida proteína é encontrada em níveis altos no citoplasma e níveis baixos no núcleo. O HBx modula a transcrição, a tradução de sinal, a progressão do ciclo celular, as vias de degradação de proteína e apoptose (Cross et al. 1993, Zhang et al. 2005, Tang et al. 2006, van Hemert et al. 2011). Além disso, estudos realizados com ratos transgênicos relacionam o HBx à patogênese do carcinoma hepatocelular (Ayub et al. 2013, Shen et al. 2013, Xu et al. 2013).

1.3 Variabilidade Genética do HBV

1.3.1 Subtipos

O primeiro relato da variabilidade do HBsAg ocorreu em 1971, quando Le Bouvier descreveu dois determinantes mutuamente exclusivos (*d* e *y*) e, ainda, um determinante comum *a*, localizado entre os aminoácidos 124 a 147 da região S (Le Bouvier 1971 apud Kidd-Ljunggren et al. 2002).

No ano seguinte, Bancroft e colaboradores descreveram dois determinantes adicionais, *w* e *r*, definindo assim, quatro subtipos principais: *adw*, *adr*, *ayw* e *ayr* (Bancroft et al. 1972). Posteriormente, na década de 80, um estudo com portadores crônicos do HBV provenientes de vários países identificou um total de nove subtipos: *adw2*, *adw4*, *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *adrq+*, *adrq-* e *ayr* (Courocé-Pauty et al.1983). Ainda, em 2002, foi descrito mais um subtipo, denominado de *adw3* (Arauz-Ruiz et al. 2002, Norder et al. 2004).

Os subtipos representam algumas mutações na região S do HBV. O determinante *d* é caracterizado pela presença de um resíduo de lisina na posição 122, enquanto o *y* possui arginina, nessa mesma posição. A presença de lisina e arginina na posição 160 caracteriza os determinantes *w* e *r*, respectivamente. Para o determinante *w*, subespecificidades são ainda observadas, de acordo com alterações na posição 127 (prolina *w1/w2*, treonina *w3* ou leucina *w4*). Os demais determinantes são devido a mudanças de aminoácidos nas posições 144, 145, 158, 159, 177 e 178 (Okamoto et al. 1987b, Norder et al. 1992a, Kidd-Ljunggren et al. 2002).

Não obstante a importância histórica da subtipagem isolada do HBV (técnica de imunodifusão) para caracterizar o vírus e esclarecer aspectos da transmissão nosocomial/intrafamiliar, ultimamente, os subtipos têm sido investigados a partir de técnicas mais desenvolvidas, como por exemplo, o sequenciamento do genoma viral. Assim, a detecção das mutações, específicas dos subtipos, presentes em alguns resíduos de aminoácidos, tem sido avaliada em conjunto com os genótipos, para identificação de escape imune (Faleye et al. 2015).

1.3.2 Genótipos

Para os vírus, o termo genótipo representa uma sequência genômica que se estabiliza após um longo período de tempo e possui uma replicação competente (Kramvis et al. 2005). Em relação ao HBV, os genótipos indicam a divergência de mais de 7,5% na sequência completa do genoma ou de 4% na região S (Kurbanov et al. 2010, Kramvis et al. 2014).

Em 1988, Okamoto e colaboradores descreveram os quatro primeiros genótipos, denominados de A a D (Okamoto et al. 1988). Ao longo dos anos, após a realização de outros estudos, foram descritos os genótipos E e F (Norder et al. 1992b), G (Stuyver et al. 2000) e H (Arauz-Ruiz et al. 2002). Além desses, foram propostos dois novos genótipos:

I e J. O I foi identificado em 2008, em pacientes do Vietnã (Huy et al. 2008), e o J, encontrado em um paciente no Japão (Tatematsu et al. 2009).

Os genótipos do HBV são distribuídos mundialmente e, na maioria das regiões geográficas, há predominância de mais de um deles. Isto, aliado às superinfecções e múltiplas exposições tornam as co-infecções entre os diferentes genótipos muito comuns (Kramvis et al. 2005). Por exemplo, a co-infecção dos genótipos A e E foi relatada no sul da França (Hannoun et al. 2002), de B e C em Taiwan (Kao et al. 2001) e do genótipo F com outros genótipos na Venezuela (Blitz et al. 1998). Ainda, a infecção com o genótipo G parece ser comumente associada ao genótipo A (Kato et al. 2002a, Kato et al. 2002b, van der Kuyl et al. 2013). Adicionalmente, recombinantes dos genótipos A/D (Owiredu et al. 2001), B/C (Bowyer & Sim 2000, Sugauchi et al. 2002), C/D (Cui et al. 2002), D/C (Ghosh et al. 2013) F/G (Araujo et al. 2013) e A/C/G (Su et al. 2014) também têm sido relatados.

Estudos associam os genótipos do HBV a uma série de interferências nas características clínicas e virológicas, como na influência da carga viral, nos padrões mutacionais nas regiões promotoras *pré-core* e *core* que regulam a soroconversão de HBeAg, nos padrões mutacionais na região S que estão relacionados ao escape imune e vacinal, na gravidade da doença hepática e na resposta à terapias antivirais (Mahtabet et al. 2008, McMahon 2009, Araújo et al. 2011, Kao 2011, Lin & Kau 2011, Croagh et al. 2015, Urone et al. 2015).

1.3.3 Subgenótipos

O critério utilizado para a classificação dos subgenótipos é a existência de uma divergência intragenotípica, de 4% a 7,5%, na sequência completa do genoma. Quando esta diferença é menor que 4% é chamado de “*clade*” e caracteriza a divisão entre subgenótipos (Cao 2009, Kurbanov et al. 2010, Shi et al. 2013, Kramvis et al. 2014).

Até o momento, os genótipos A, B, C, D, F e I têm sido divididos em subgenótipos (Pourkarim et al. 2014). Para o A foram descritos os subgenótipos (A1-A7) (Hannoun et al. 2005, Kurbanov et al. 2005, Olinger et al. 2006, Pourkarim et al. 2010a, Hubschen et al. 2011), B (B1-B9) (Nagasaki et al. 2006, Sakamoto et al. 2006, 2007, Nurainy et al. 2008, Mulyanto et al. 2009), C (C1-C16) (Sugauchi et al. 2001, Norder et al. 2004, Sakamoto et al. 2006, Cavinta et al. 2009a, 2009b, Mulyanto et al. 2009, 2010, 2011, 2012, Schaefer et al. 2009, Utsumi et al. 2009), D (D1-D9) (Norder et al. 2004, Banerjee et al. 2006, Meldal et al. 2009, Abdou Chekaraou et al. 2010, Ghosh et al. 2013)

e F (F1-F4) (Mbayed et al. 2001, Devesa et al. 2004, Huy et al. 2006). Quanto ao genótipo I, embora tenha sido um dos últimos propostos, já foi relatada a existência de dois subgenótipos (I1 e I2) (Olinger et al. 2008).

1.3.4 Mutações no genoma

Enquanto os genótipos são considerados formas estáveis do vírus, resultante de mudanças aleatórias ao longo do tempo, em geral, os mutantes surgem em indivíduos que fazem o uso de medicamentos ou naturalmente, no curso da hepatite B crônica, induzida pela pressão do sistema imune. Entretanto, mutações nas sequências de nucleotídeos do HBV podem ocorrer em qualquer estágio da infecção e em todos os genes virais e elementos regulatórios. Isto ocorre devido à falta de atividade de revisão da enzima transcriptase reversa, o que leva a uma taxa estimada de substituição de nucleotídeos de $1,4$ a $3,2 \times 10^{-5}$ substituições por sítio por ano. Além disso, a taxa de mutação do HBV é 10 vezes mais elevada do que em outros vírus de DNA (Okamoto et al. 1987a, Locarnini 2004, Weber 2005, Svicher et al. 2011).

Mutações na região S

A hipervariabilidade genômica pode ser vista como um mecanismo de defesa que permite que o HBV escape das pressões de seleção geradas pelas terapias antivirais, vacinas e sistema imune do hospedeiro (Hollinger 2007, Domingo et al. 2012).

Desta forma, as mutações no gene S são consideradas umas das mais importantes, pois o HBsAg contém um determinante “a”, crucial para a ligação aos anticorpos neutralizantes, incluindo aqueles induzidos pela vacina. Assim, mutações nesse determinante podem levar a uma mudança conformacional do HBsAg e, por conseguinte, reduzir a afinidade de ligação aos anticorpos neutralizantes, o que pode prejudicar a resposta vacinal, bem como a detecção deste antígeno por imunoenaios que utilizam anticorpos monoclonais contra o vírus do tipo selvagem (Seddigh-Tonekaboni et al. 2000, Zuckerman & Zuckerman 2003, Weber 2005, Kwei et al. 2013).

As mutações mais prevalentes nessa região originam substituições de aminoácidos dentro do determinante “a” tais como, sG145R (troca de glicina por arginina, na posição 145), que está fortemente associada ao escape vacinal. Ainda, já foram documentadas as variantes sD144A, sP142S, sK141E, sQ129H, sI/T126N/A, sT131I, e sM133L que afetam a estrutura do HBsAg (Carman et al. 1990, Locarnini & Omata 2006, Ma & Wang 2012, Rodriguez-Frias et al. 2013). Além disso, em muitos casos de infecção oculta pelo

HBV, tem sido encontrada a mutação sY100C, porém ainda permanece inconclusivo sobre o envolvimento desta, na gênese desse perfil (Gutiérrez et al. 2004, Araújo et al. 2008, Motta-Castro et al. 2008, Mello et al. 2011).

Mutação na região C

Existem dois grandes grupos de mutações que podem ocorrer na ORF C durante a infecção crônica, que resultam no bloqueio ou redução da expressão de HBeAg. O primeiro grupo afeta a região pré-*core*, sendo a mutação G1896A uma das mais comuns. Ela causa a interrupção da tradução do HBeAg pela introdução de um códon de parada prematuro nesta região, evitando assim a sua síntese. É frequentemente detectada em pacientes com hepatite crônica/HBeAg negativo (Funk et al. 2002, Revill & Locarnini 2005, Shi et al. 2012, Kamijo et al. 2015)

O outro grupo de mutações afeta a região promotora basal do *core* (PBC). A dupla mutação A1762T/G1764A é a mais relatada e age interrompendo a transcrição de mRNA pré-*core*, mas não afeta seriamente o RNA pregenômico viral, por isso só há a diminuição da quantidade de HBeAg (Okamoto et al. 1994, Locarnini 2004, Tacke et al. 2004, Ren et al. 2010).

Mutações na região pré-*core*/*core* tem sido fortemente associadas com hepatite fulminante e carcinoma hepatocelular (HCC). Muitas outras mutações nessa região já foram relatadas, como: T1753V, A1762T/G1764A, T1674C/G, T1766/A1768, G1899A, C2002T, A2159G, A2189C e G2203A/T (Guo et al. 2008, Liu et al. 2009, Yin et al. 2011, Zhang & Cao 2011), T1762/A1764 (Qu et al. 2011), G1613A e C1653T (Tatsukawa et al. 2011). Todas elas estão intimamente relacionadas ao HCC. Além disso, as mutações T1766 /A1768 foram associadas com hepatite fulminante e cirrose hepática (Baumert et al. 1996, Chen et al. 2007).

Mutações na região P

Geralmente, as mutações descritas na ORF P estão relacionadas à resistência aos fármacos antivirais. Assim, as substituições de metionina por valina ou isoleucina na posição 204 do motivo YMDD (rtM204V e rtM204I) estão associadas com resistência à lamivudina, sendo essa última encontrada geralmente em associação com a substituição rtL180M. Nessa região, existem outras mutações como a rtV173L e rtL80I/V que parecem não afetar a sensibilidade a este fármaco, porém contribuem para o aumento da

replicação dos mutantes (Stuyver et al. 2001, Delaney et al. 2003, Ghany & Liang 2007, Lee et al. 2014).

A resistência à telbivudina tem sido associada à mutação rtM204I. Já para o adefovir, normalmente a resistência está associada com o agrupamento de mutações em três regiões distintas da polimerase, como por exemplo, as mutações envolvendo os domínios A e D (rtI233V, rtN236T, rtP237H, rtN236T/D, rtV84M e rtS85A), o domínio B (rt A181V /T) e os interdomínios C-D (rtV214A e rtQ215S) (Ghany & Liang 2007, Rodriguez-Frias et al. 2013).

Quanto ao entecavir, dois padrões de resistência já foram reconhecidos: O primeiro padrão inclui: rtI169T + rtL180M + rtM204V + rtM250V e o segundo padrão: rtL180M + rtT184G + rtS202I + rtM204V. Já em relação ao tenofovir, a resistência tem sido relacionada à substituição rtA194T. Essa variante ainda tem mostrado uma redução na taxa de replicação *in vitro* em combinação com as variantes rtL180M e rtM204V (Sheldon et al. 2005, Delaney et al. 2006, Lok et al. 2007).

Mutações na região X

Várias substituições específicas foram relatadas, onde as regiões X e ENH II se sobrepõem, tais como: T1485, C1479, A1613, T1653, T1689, A1753, T1766, A1768 e A1776. Elas podem ser encontradas sozinhas ou em combinação e atuam alterando a função reguladora do PBC, diminuindo assim a expressão do HBeAg e facilitando a soroconversão. Além disso, algumas estão relacionadas ao desenvolvimento do HCC, assim como as mutações: HBx131, HBx130, HBx5, HBx94, HBx38, HBxA31, xI130M, xV131I, xF132Y e a dupla mutação T1762/A1764. Deleções na região distal carboxi-terminal também podem estar envolvidas na patogênese e indução de HCC (Yeh et al. 2000, Tu et al. 2001, Kew 2011, Lee et al. 2011, Ng & Lee 2011, Rodriguez-Frias et al. 2013).

1.4 Replicação do HBV

O processo replicativo do HBV, ilustrado na Figura 4, tem início com a adsorção do vírus à membrana dos hepatócitos, pela interação entre a proteína de superfície viral e os receptores presentes na membrana destas células. A interação inicia com o receptor HSPGs (*heparan-sulfate proteoglycans*), de baixa especificidade, seguida pelo receptor NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*) de alta-afinidade, identificado recentemente. Logo após a adsorção, o vírus penetra o citoplasma celular por endocitose.

Em seguida, o vírion tem a sua camada lipídica desmontada e ocorre a dissolução do nucleocapsídeo (Neurath et al. 1986, Locarnini et al. 2003, Glebe & Bremer 2013, Gerlich 2013).

Após o desnudamento, o genoma viral é transportado para o núcleo celular, onde é convertido em cccDNA (DNA circular covalentemente fechado) pela ação da polimerase viral. O cccDNA torna-se um microssoma viral e atua como modelo para duas classes de transcritos: subgenômicos e genômicos, mediado pela RNA polimerase II. Os transcritos subgenômicos funcionam como RNA mensageiro para a tradução das proteínas de superfície e HBx. Já os transcritos genômicos funcionam como RNA pré-genômico (pgRNA) que serve como mensageiro para tradução das proteínas do *core*, pré-*core* e a polimerase viral, além de atuar como molde para a produção da fita negativa do DNA a partir da transcriptase reversa (Ganem & Prince 2004, Locarnini & Omata 2006, Doo & Ghany 2010, Balmasova et al. 2014).

Depois de transcritos, todos os RNAs são enviados para o citoplasma, havendo tradução de suas respectivas proteínas. Em seguida, a polimerase viral se liga a uma estrutura denominada de *épsilon* (ϵ) no pgRNA, desencadeando a sua encapsidação pelas proteínas *core*. Posteriormente, a polimerase inicia a transcrição reversa transformando o pgRNA em uma fita negativa de DNA. Após a síntese completa, o pgRNA é degradado pela ribonuclease viral, e a segunda fita positiva de DNA, de tamanho variado, é sintetizada a partir da negativa. Finalmente, o genoma adquire sua forma circular (Locarnini et al. 2003, Ganem & Prince 2004, Locarnini & Omata 2006).

No final do processo de replicação o nucleocapsídeo viral imaturo pode se direcionar ao retículo endoplasmático para adquirir uma membrana lipídica com as proteínas do HBsAg, sendo então secretado pelos hepatócitos, ou pode retornar ao núcleo celular, havendo a conversão do material genético em cccDNA, ampliando assim o seu estoque (Beck & Nassal 2007, Liang 2009, Doo & Ghany 2010).

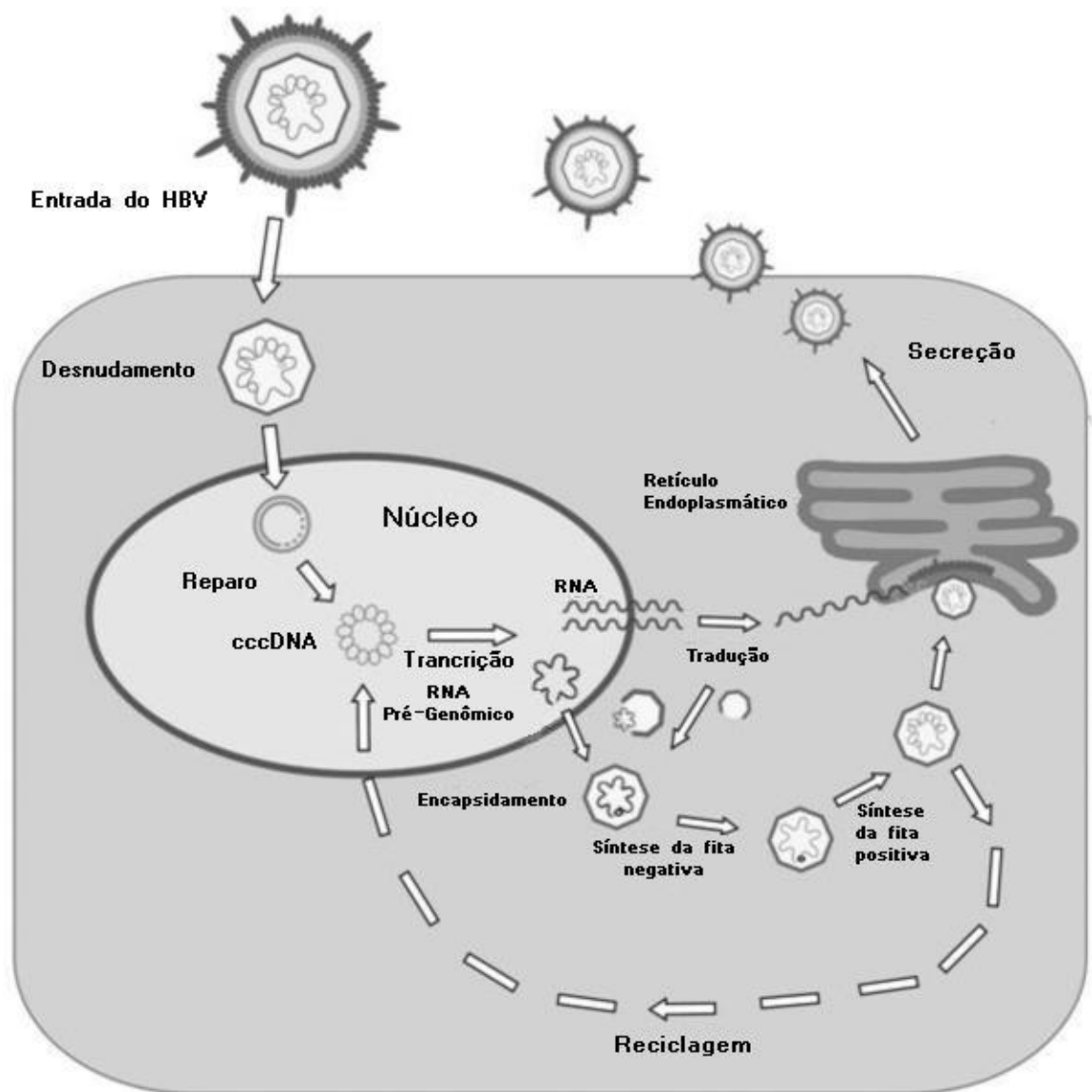


Figura 4: Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV (modificada)

Fonte: Bouchard & Navas-Martin (2011)

1.5 Aspectos Clínicos da Infecção pelo HBV

Dependendo dos fatores virais e do hospedeiro, a infecção pelo HBV pode apresentar um curso agudo com completa recuperação e imunidade de longa duração, um curso fulminante, caracterizado pela insuficiência hepática ou, ainda, persistir tornando-se uma infecção crônica (Chang 2007, Liaw & Chu 2009, Shi & Shi 2009).

As infecções agudas podem ser sintomáticas ou assintomáticas, sendo que a forma clássica compreende quatro fases, incluindo: (a) o período de incubação com uma média de duração de dois a três meses, podendo variar de um a seis meses após a exposição; (b)

fase clínica ou de apresentação dos sintomas prodrômicos, nos quais estão presentes o mal estar, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, febre, desconforto abdominal e sintomas semelhantes ao da gripe, tais como: coriza, fotofobia, cefaléia e mialgia; (c) fase ictérica que começa a aparecer dentro de 10 dias após o início dos sintomas e dura por um período médio de uma a duas semanas e, por último, (d) fase de resolução da infecção ou convalescença, que está associada à normalização dos valores das transaminases, remissão dos sintomas, sendo caracterizada pela eliminação viral e aparecimento do anti-HBs (Chang 2007, Elgouhari et al. 2008, Liang 2009, Shiffman 2010).

Menos de 1% dos pacientes com hepatite e icterícia desenvolvem hepatite aguda fulminante, que é caracterizada por sinais de insuficiência hepática, como coagulopatia, encefalopatia e edema cerebral. Esses pacientes requerem cuidados e monitoramento rigoroso, devido à necessidade, em muitos casos, de um transplante de fígado (Elgouhari et al. 2008, Deny & Zoulim 2010, Shiffman 2010).

Os recém-nascidos infectados pelo HBV têm um risco elevado de evoluir para a forma crônica da doença (cerca de 90-95%), enquanto que em adultos essa taxa é próxima de 5-10%. Na infecção crônica, ocorre a persistência da replicação viral e, conseqüentemente, é caracterizada pela detecção do HBsAg por um período superior a seis meses. O seu curso natural pode ser dividido em cinco fases: (1) imunotolerância, (2) fase HBeAg-positiva imunoreativa, (3) estado de portador inativo, (4) hepatite B crônica HBeAg-negativo e (5) HBsAg-negativo. Porém nem todos os pacientes experimentam todos os estágios, a duração de cada uma é variável, podendo ocorrer a reversão ou reativação das diferentes fases (Fonseca 2007, Aspinall et al. 2011, Locarnini et al. 2015).

A imunotolerância é a primeira fase da infecção, ocorre principalmente em indivíduos que adquirem o HBV durante a infância ou por transmissão vertical. Apesar de a replicação ser intensa durante essa fase, há uma indução de tolerância do sistema imune, que se limita apenas à produção de anticorpos anti-HBc. Como esses não atuam na neutralização viral, tanto a histologia hepática, quanto os níveis de aminotransferases permanecem normais ou levemente alterados, caracterizando geralmente uma infecção assintomática. São detectados os marcadores HBsAg, HBeAg e altos níveis de HBV-DNA no soro (Chang 2007, Shi & Shi 2009, Aspinall et al. 2011, Croagh & Lubel 2014).

A fase imunorreativa começa quando o sistema imune passa a reconhecer os epítomos virais expressos em hepatócitos infectados, iniciando uma resposta celular e, posteriormente humoral, que promovem uma necroinflamação hepática moderada ou

grave, com aumento ou flutuação dos níveis de alanina aminotransferase (ALT). Essa fase é caracterizada pela positividade para o HBeAg, embora os níveis de replicação sejam mais baixos em comparação com a fase de imunotolerância. Ainda, devido aos menores níveis de HBV-DNA no soro e à presença, às vezes, de anti-HBc IgM, essa fase pode ser confundida com a hepatite B aguda. Durante a fase imunorreativa, podem ocorrer complicações por descompensação hepática, evolução para cirrose e hepatocarcinoma ou há soroconversão para anti-HBe, embora reativações posteriores possam acontecer (Liaw & Chu 2009, Nunes & Lacet 2009, Aspinall et al. 2011, EASL 2012).

A fase de portador inativo é marcada pela soroconversão de HBeAg para anti-HBe e se caracteriza por níveis baixos ou indetectáveis de HBV-DNA (inferior a 2000 UI/mL), ALT normais (≤ 40 UI/mL) e pouca ou nenhuma necroinflamação na biópsia hepática. A maioria dos pacientes nessa fase tem um resultado favorável em longo prazo, com risco baixo de desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. Entretanto, é necessário um acompanhamento durante toda a vida, pois pode haver tanto a soroconversão de HBsAg para anti-HBs, quanto a progressão, geralmente, para a forma crônica HBeAg-negativa (Hsu et al. 2002, Elgouhari et al. 2008, McMahon 2010, Fuente et al. 2011, EASL 2012).

A fase da hepatite crônica HBeAg-negativa ou fase de reativação, ocorre devido à presença de mutações nas regiões pré-*core* ou *core*, que tornam as células infectadas incapazes de secretar o HBeAg ou diminuem os seus níveis de expressão, embora o vírus esteja se replicando ativamente. É caracterizada por níveis baixos de HBV-DNA e danos hepáticos mais exacerbados em comparação com a fase imunotolerante, além de uma elevação intermitente ou persistente da ALT. Essa fase pode estar associada a baixas taxas de remissão da doença e tem alto risco de progressão para fibrose hepática, cirrose e HCC (Elgouhari et al. 2008, Shi & Shi 2009, EASL 2012).

A última fase conhecida como HBsAg-negativa, ou infecção oculta pelo HBV, é determinada pela presença de HBV-DNA no tecido hepático e/ou soro em indivíduos que são negativos para o HBsAg. Essa infecção pode ser soronegativa (anti-HBc e anti-HBs negativos) ou soropositiva (anti-HBc e/ou anti-HBs positivos) e suas implicações clínicas envolvem diferentes contextos, tais como: o risco potencial de transmissão do HBV em hemodiálises, transfusão sanguínea e transplante de órgãos; pode causar doença hepática criptogênica, reativação viral, contribuir para a progressão da doença hepática e HCC e, ainda, afetar a resposta à terapia antiviral em pacientes com hepatite C crônica (Fuente et

al. 2011, Nishikawa & Osaki 2013, Raimondo et al. 2013, Zobeiri 2013, Squadrito et al. 2014).

1.6 Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HBV

O diagnóstico da infecção pelo HBV e sua doença associada envolve a análise dos achados clínicos, bioquímicos, histológicos, sorológicos e moleculares. Os testes bioquímicos utilizados são os que monitoram os níveis de ALT (marcador da inflamação hepática), bilirrubina (para avaliar a função de excreção e conjugação hepática), valores de albumina e tempo de protombina (para avaliar a função de síntese do fígado). As biópsias hepáticas também podem ser realizadas para a graduação do comprometimento do processo inflamatório e da fibrose. Já os testes imunohistoquímicos são feitos para detectar a presença dos antígenos (HBsAg e HBcAg) no tecido e, ainda, podem ser utilizados alguns métodos não invasivos, como a ultrassonografia para verificar cirrose e indícios de hepatocarcinoma (Ferreira 2000, Liaw & Chu 2009, Woreta & Alqahtani 2014).

Rotineiramente, os testes sorológicos são os métodos mais utilizados no diagnóstico laboratorial da hepatite B, como o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* – Ensaio Imunoenzimático) para detecção dos marcadores do HBV: os antígenos (HBsAg e HBeAg), seus respectivos anticorpos (anti-HBs e anti-HBe), além do anti-HBc [(Fração IgM e Total (IgM+IgG)] encontrados no soro ou plasma.

Os testes moleculares são utilizados para confirmar a infecção, avaliar o nível de replicação, a necessidade de terapia específica e a reativação viral. Assim, alguns métodos podem ser empregados, como a reação em cadeia pela polimerase (PCR) e a PCR em tempo real que apresentam alta sensibilidade, especificidade e precisão para detectar e quantificar o HBV-DNA. Além destes, o sequenciamento do genoma (parcial/completo) tem ganhado espaço importante na caracterização viral e no diagnóstico da infecção pelo HBV (Krajden et al. 2005, Valsamakis 2007, Chevaliez & Pawlotsky 2009, Deny & Zoulim 2010).

O HBsAg é o primeiro marcador detectado no soro na infecção aguda. Essa detecção normalmente já pode ocorrer durante o período de incubação, entre uma a seis semanas antes das manifestações clínicas. Também, é possível a detecção do HBV-DNA no soro cerca de 10 a 20 dias antes do aparecimento desse antígeno, por técnicas moleculares sensíveis (Liaw & Chu 2009, Shiffman 2010). Embora a mensuração do HBV-DNA seja o padrão ouro para monitoramento da carga viral, os imunoenaios

quimioluminescentes de micropartículas totalmente automatizados, sensíveis e mais baratos que quantificam o HBsAg, tem sido recentemente utilizados para a monitoração da replicação viral (Lee & Ahn 2011, Cabezas-Fernandez & Cabeza-Barrera 2012, Bayliss et al. 2013).

O HBeAg aparece logo após o HBsAg, durante o período de incubação, e está presente muitas vezes no período prodrômico. O mesmo está associado a altos níveis de replicação viral e infecciosidade. A soroconversão de HBeAg para anti-HBe ocorre quando há uma diminuição da replicação viral, indicando, assim, o início da recuperação. (Liang 2009, Shiffman 2010, Te 2011).

Outro marcador identificado no soro é o anti-HBc, que aparece pouco antes da doença clínica. Durante a resposta imune contra a infecção são produzidos dois tipos de anticorpos contra o antígeno do *core*. Inicialmente, surge a fração IgM (anti-HBc IgM), um marcador de infecção aguda que permanece detectável por aproximadamente seis meses após a exposição, embora possa estar presente em alguns pacientes crônicos, particularmente nos períodos de reativação. Posteriormente, surge a fração IgG (anti-HBc IgG). Esse anticorpo surge durante a fase aguda, porém permanece detectável na maioria dos pacientes, pelo resto da vida, indicando a exposição ao vírus (Ferreira 2000, Chevaliez & Pawlotsky 2009, Shiffman 2010).

O anti-HBs geralmente é um marcador de imunidade de longa duração contra o HBV. A positividade para esse marcador pode representar vacinação, onde se espera título ≥ 10 UI/mL de anti-HBs (detectado isoladamente) ou, também, refletir uma infecção passada onde tanto o anti-HBs quanto o anti-HBc podem estar presentes (Bonino et al. 2010, Horvat 2011, Te 2011).

Na infecção crônica, em que o HBsAg persiste por mais de seis meses, instala-se um padrão sorológico inicial similar ao da infecção aguda, onde detecta-se além do HBsAg, o HBV-DNA, HBeAg e anti-HBc. Porém, os três primeiros tendem a continuar detectáveis no soro devido à persistência da replicação viral e muitas vezes com títulos elevados. Nesses casos, apesar da presença do HBeAg indicar alta replicação, sua ausência nem sempre caracteriza o contrário, devido a possibilidade de mutações nas regiões *pré-core*. Do mesmo modo, a presença de anti-HBe nem sempre significa soroconversão do HBeAg, devido às mesmas mutações (Fonseca 2007, Liang 2009).

Além do curso clínico agudo e crônico da doença, como citado anteriormente, alguns pacientes desenvolvem um quadro atípico conhecido como infecção oculta, em que o HBsAg não está detectável no soro pelos testes sorológicos, mesmo quando o

HBV-DNA é encontrado no soro ou fígado, por técnicas mais sensíveis e específicas (Raimondo et al. 2007, Fuente et al. 2011, Ocana et al. 2011, Candotti et al. 2012, Zobeiri 2013).

1.7 Tratamento da Hepatite B

A terapia utilizada para a hepatite B crônica visa à redução do risco de progressão da doença hepática para cirrose, hepatocarcinoma e, conseqüentemente, o óbito. Para isso, busca-se a supressão da replicação viral de maneira sustentada e a melhora do estado da doença do paciente, sendo a resposta ao tratamento avaliada de acordo com a diminuição dos níveis de HBV-DNA no soro, perda de HBeAg e HBsAg com ou sem soroconversão para seus respectivos anticorpos, normalização dos níveis séricos de ALT e diminuição da inflamação hepática (Chevaliez & Pawlotsky 2008, Chen et al. 2011, Halegoua-De Marzio & Hann 2014).

Atualmente, estão disponíveis duas classes de agentes antivirais para o tratamento da hepatite B crônica: interferons e análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos, que incluem a lamivudina, telbivudina, adefovir, entecavir e tenofovir (Ayoub & Keeffe 2011, EASL 2012, FDA 2015). No Brasil, todos esses são indicados e disponibilizados gratuitamente pelo Ministério da Saúde, com exceção do telbivudina (Brasil 2011b).

O interferon é administrado por injeção subcutânea e possui duas formulações: o interferon-alfa convencional, que foi o primeiro agente aprovado para o tratamento da hepatite B crônica, e o interferon-alfa peguilado, que vem sendo mais almejado em relação ao convencional, devido à melhoria de suas propriedades farmacocinéticas e sua facilidade de administração. O principal mecanismo de ação dos interferons é a imunomodulação, diminuindo a carga viral e aumentando as taxas de soroconversão para anti-HBe. Como efeitos colaterais, esses agentes desenvolvem sintomas semelhantes aos da gripe e de doenças autoimunes, disfunção da tireóide, mielosupressão, descompensação hepática e eventos neuropsiquiátricos (Liaw & Chu 2009, Yuen & Lai 2011, Lam et al. 2011, Halegoua-De Marzio & Hann 2014).

Os análogos nucleotídeos/nucleosídeos são medicamentos de ingestão oral que atuam inibindo a transcriptase reversa. Dos fármacos aprovados para o tratamento da hepatite B crônica, três são análogos a nucleosídeos (lamivudina, telbivudina e entecavir) e dois análogos a nucleotídeos (adefovir e tenofovir). Esses medicamentos são seguros e eficazes para a supressão viral, normalização de ALT e melhoria histológica. A lamivudina foi o primeiro dessa classe a ser disponibilizado, mas sua eficácia ao longo do

tempo de uso é diminuída significativamente, devido ao desenvolvimento de resistência. Entretanto, continua sendo bastante utilizada em países em desenvolvimento, devido à sua ampla disponibilidade e ao seu baixo custo em relação a outros antivirais (Ferreira 2000, Leung 2002, Gluud & Gluud 2009, Fung et al. 2011, Lam et al. 2011). Em outros países, a telbivudina tem sido mais indicada para o tratamento da hepatite B do que a lamivudina, tanto por ter uma melhor resposta antiviral, quanto pela menor taxa de desenvolvimento de resistência. Entretanto, produzem efeitos adversos que devem ser monitorados (Zhao et al 2010, Jiang & Zhao 2013).

O tenofovir, adefovir e entecavir são muito utilizados como terapia de escape, para pacientes com resistência à lamivudina. Podem ser administrados como monoterapia ou combinações (adefovir + lamivudina e adefovir + entecavir) (Zhao et al. 2012, Chao & Hu 2013, Lian et al. 2013, Tang et al. 2014). O entecavir e tenofovir são os agentes antivirais mais potentes e possuem uma elevada barreira à resistência (Yuen & Lai 2011, Tana & Hoofnagle 2013, Delaney 2013). O entecavir, também, é bem tolerado, seguro e altamente efetivo em pacientes com comorbidades, como a diabetes (Buti et al. 2015).

1.8 Epidemiologia da Infecção pelo HBV

1.8.1 Transmissão

Apesar do HBV ser encontrado em vários fluidos corpóreos, apenas o sangue e sêmen têm demonstrado infecciosidade (Hou et al. 2005, Trepó et al. 2014). Assim, o vírus pode ser transmitido por rotas distintas, incluindo a parenteral, sexual e vertical. A predominância dessas vias varia nas regiões geográficas, de acordo com os padrões de endemicidade. Desta forma, nas áreas de alta endemicidade a maioria das infecções é adquirida no período perinatal ou horizontalmente, durante a infância. Nas áreas de endemicidade intermediária, a transmissão na infância geralmente ocorre também por via vertical ou horizontal, porém, para as demais faixas etárias, predominam a via sexual e parenteral. Nas áreas de baixa endemicidade, a transmissão é principalmente devido às vias sexual e parenteral (Alter 2003, Shepard et al. 2006, Valsamakis 2007, Carey 2009).

A transmissão parenteral do HBV ocorre por exposição da pele e membranas mucosas a sangue ou outros fluidos e objetos contaminados. Esse tipo de transmissão envolve, principalmente, o uso de drogas injetáveis (UDI), transfusões sanguíneas, procedimentos de hemodiálise, acupuntura, tatuagens, *piercing* e exposição ocupacional em profissionais da saúde. Em relação à transfusão sanguínea, apesar da implementação de triagem sorológica para seleção dos doadores, em alguns países, a transmissão ainda é

possível, considerando os casos de portadores de infecção oculta, onde o paciente é assintomático e HBsAg negativo (Hou et al. 2005, Liaw & Chu 2009, Kwon & Lee 2011).

A transmissão sexual do HBV é um grande problema, principalmente em certos grupos populacionais, como homens que fazem sexo com homens (HSH), UDI, presidiários e profissionais do sexo, pois está associada à múltiplos parceiros sexuais, relação sexual desprotegida, tempo de atividade sexual e história de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) (Alter 2003, Atkins & Nolan 2005).

A transmissão vertical ocorre da mãe infectada para o filho, ainda no útero ou durante o parto. O risco de infecção é bem maior quando a mãe é HBeAg positiva. Entretanto, já foi demonstrado que o aleitamento materno não é um importante fator de risco. Nos casos de crianças nascidas de mães HBsAg positivas que não se infectaram durante o período perinatal, o risco de adquirir a infecção pode permanecer alto durante a infância, quando há presença de irmãos na família com positividade para o antígeno de superfície (Hurie et al. 1992, Shepard et al. 2006, Kwon & Lee 2011, Chen et al. 2013b, Tegegne et al. 2014, Zhang et al. 2014a).

Ainda, a transmissão intrafamiliar pode ocorrer e envolve a propagação do vírus entre membros de uma família por contato interpessoal, não sexual, durante um longo período de tempo. Essa transmissão está fortemente associada ao compartilhamento de objetos de uso pessoal, e sugere-se que seja pelo contato direto ou indireto oral, da mucosa ou percutânea (Alter 2003, Chakravarty et al. 2005, Doganci et al. 2005, Mu et al. 2011, Castilho et al. 2012, Hatami et al. 2013, Mansour-Ghanaei et al. 2013, Demirturk & Demirdal 2014).

1.8.2 Prevalência da infecção pelo HBV

A hepatite B continua sendo um grande problema de saúde para a sociedade, com distribuição global. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 2 bilhões de pessoas no mundo apresentam marcador sorológico de exposição para o HBV e 240 milhões são portadores crônicos, com alto risco de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular. Além disso, morrem, anualmente, cerca de 780.000 pessoas devido às consequências das formas aguda ou crônica da doença (OMS 2015b, Gunardi et al. 2014).

A distribuição da infecção pelo HBV varia muito em todo o mundo, por isso a OMS classifica os países nos três níveis de endemicidade, de acordo com a prevalência

do HBsAg: (a) Áreas de alta endemicidade, regiões que possuem uma taxa de positividade a este marcador ($\geq 8\%$), como as repúblicas da Ásia central, sudeste asiático, África subsaariana e bacia do Amazonas; (b) Endemicidade intermediária, quando a taxa de infecção varia entre 2 e 7% como o Oriente Médio, alguns países do leste Europeu e da bacia do Mediterrâneo; e (c) Áreas de baixa endemicidade (índices de HBsAg $< 2\%$), como é o caso dos Estados Unidos, norte da Europa, Austrália e partes da América do Sul (André 2000, OMS 2002, Lavanchy 2004, Hou et al. 2005, Dehesa-Violante & Nunez-Nateras 2007, Elgouhari et al. 2008, Hwang & Cheung 2011, Franco et al. 2012).

Países da América do Norte, como Estados Unidos e Canadá, apresentam baixas prevalências variando de 0,3 % e 0,5-1,0%, respectivamente. Já o México e parte da América Central entre 1,0-2,0%, exceto para Honduras, República Dominicana e Haiti, onde há maior prevalência (3-4%). Na América do Sul, a taxa é de 8% na população nativa da Bacia Amazônica Ocidental (Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela) e 0,5-1,0 % no Chile, Uruguai, Paraguai e Argentina. (Te & Jesen 2010, Hwang & Cheung 2011).

Estudos mais recentes mostram prevalência alta de HBsAg (15,3%) no Vietnã (sudeste asiático), prevalência intermediária-baixa (2,2%) na Líbia (norte da África) e baixa (0,58%) em Bahrein (Oriente Médio) (Daw et al. 2014, Janahi 2014, Son Huy et al. 2015).

Apesar desses índices descritos, Ott e colaboradores publicaram um estudo, sobre as taxas de prevalências mundiais do HBV, reclassificando, ainda, a endemicidade intermediária em baixa e alta. Assim, verificaram que, de forma geral, entre o período de 1990 a 2005, houve diminuição na maioria das regiões, como na área central da África subsaariana, nas partes tropical e central da América Latina, sudeste da Ásia e Europa central. Entretanto, o número de casos absolutos de portadores do HBsAg aumentou de 223 para 240 milhões devido ao crescimento da população. Além da endemicidade, esse estudo analisou também a prevalência de acordo com faixas etárias específicas, mostrando as variações conforme as regiões demográficas (Figuras 5 e 6) (Ott et al. 2012).

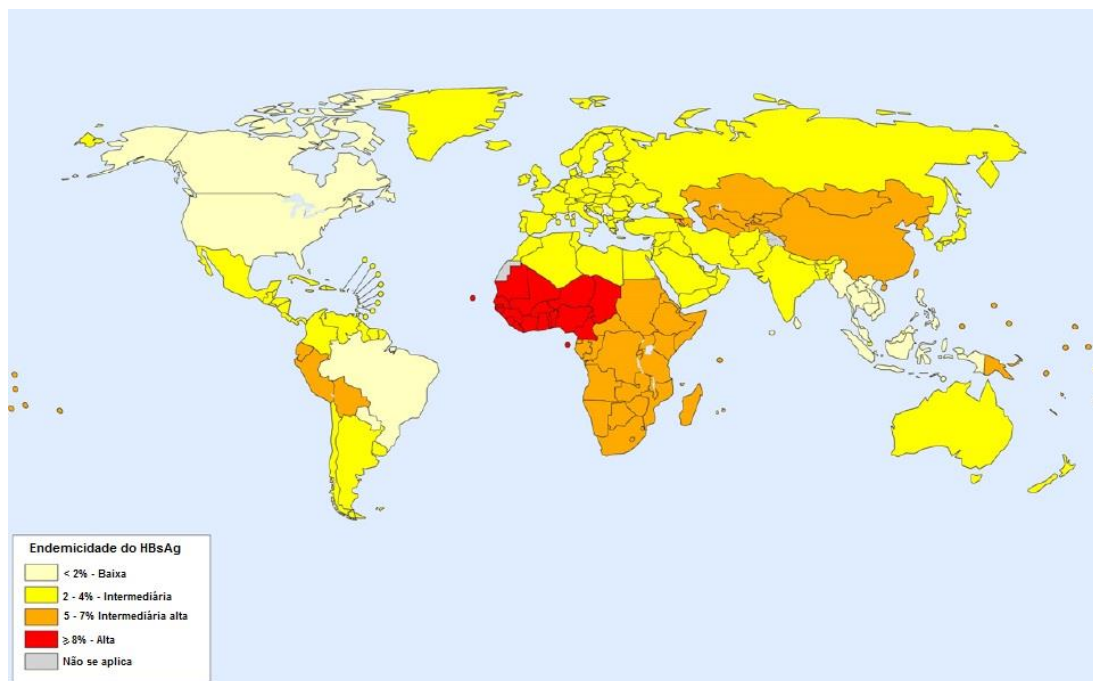


Figura 5: Prevalência da infecção pelo HBV em crianças de 5-9 anos, 2005

Fonte: Ott et al. (2012) (modificada)

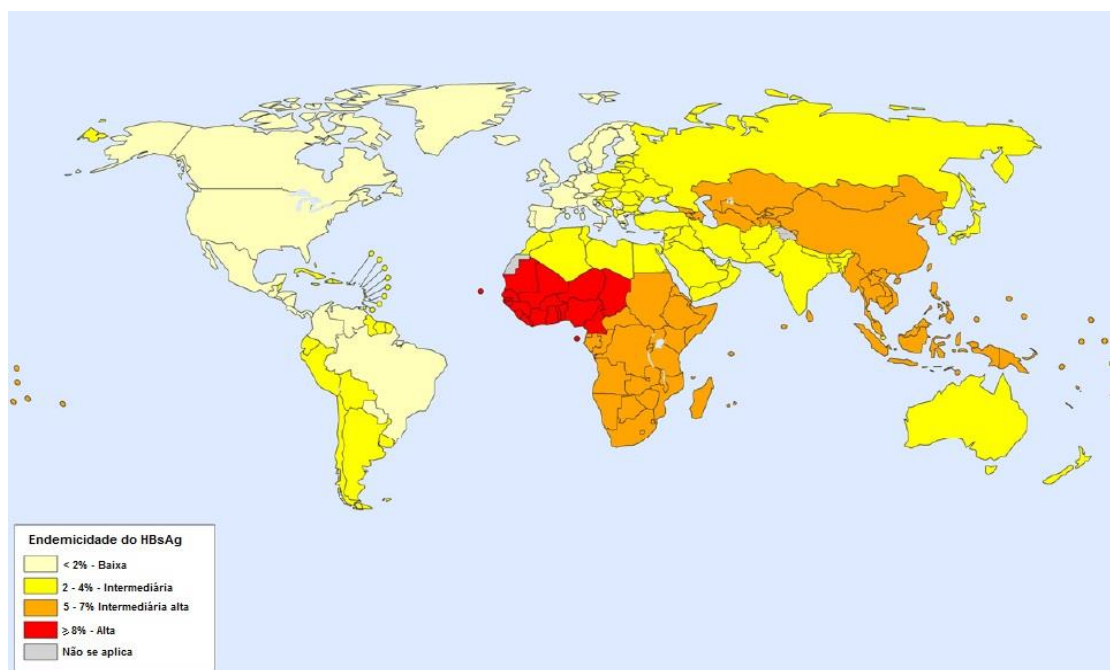


Figura 6: Prevalência da infecção pelo HBV em adultos de 19-49 anos, 2005

Fonte: Ott et al. (2012) (modificada)

No Brasil, as pesquisas mostraram padrões diversificados para a prevalência do HBV (Clemens et al. 2000, Viana et al. 2005, Pereira et al. 2009, Lindenberg et al. 2013). Segundo o inquérito de base populacional para as infecções pelos vírus das hepatites A, B e C, no qual incluíram as 26 capitais e o Distrito federal, entre o período de 2005 e 2009, verificou-se que a prevalência global foi de 11,6% (IC 95%; 10,7-12,4) para o marcador de exposição (anti-HBc) e 0,60% (IC 95%; 0,41-0,78) para o HBsAg. Nas pesquisas de base populacional realizadas em cada região, foram encontradas prevalências para os marcadores anti-HBc e HBsAg de 10,9% e 0,63% na Região Norte entre 2008 e 2009; de 9,13% e 0,42% no Nordeste entre 2005 e 2006; de 6,33% e 0,31% no Sudeste entre 2007 e 2008 e de 9,59% e 0,48% no Sul nesse mesmo período, já no Centro-Oeste as taxas foram de 4,30% e 0,31% entre 2005 e 2006, respectivamente. Assim, de acordo com esses dados, o conjunto das capitais brasileiras é classificado como de baixa endemicidade (Pereira et al. 2009, Brasil 2010a).

No estado de Goiás, vários estudos sobre a infecção pelo HBV têm sido realizados em grupos populacionais específicos. Assim, os índices de prevalência para o HBsAg têm variado de 0% a 14,5%, e a prevalência global (HBsAg + Anti-HBc) de 5,9% a 63,4%. Estes estudos estão listados no Quadro 1.

Quadro 1 - Estudos sobre a prevalência da infecção pelo HBV realizados no Estado de Goiás de 1990 a 2014

Referência	População	N	Prevalência	
			HBsAg (%)	Global (%)
Cardoso et al. 1990	Feminina	475	-	6,1
Martelli et al. 1990	Prisioneiros	201	-	26,4
Martelli et al. 1990	Primodoadores	1033	-	12,8
Rosa et al. 1992	Pacientes com hanseníase em tratamento ambulatorial	83	4,8	16,9
Rosa et al. 1992	Pacientes com hanseníase institucionalizados	171	8,8	50,5
Azevedo et al. 1994	Profissionais da área da saúde	625	2,3	23,4
Porto et al. 1994	Meninos de/na rua	496	2	13,5
Cardoso et al. 1996	Gestantes	1459	0,5	7,5
Borges et al. 1997	Pacientes em diálise	175	13,7	63,4
Teles et al. 1998	Pacientes em hemodiálise	282	12	56,7
Bastos 2000	Pacientes com doenças falciformes	63	0	12,7
Lopes et al. 2001	Profissionais de hemodiálise	152	0,7	24,3
Silva et al. 2002	Indivíduos com suspeita clínica de hepatite	1396	14,5	50,7
Teles et al. 2002	Pacientes em hemodiálise		5,8	-
Carneiro & Daher 2003	Anestesiologistas	90	0	8,9
Costa 2004	Idosos residentes em asilos	195	0,5	32,3
Souza et al. 2004	Portadores de doença mental	433	1,6	22,4
Tavares et al. 2004	Hemofílicos	102	1,1	43,7
Silva et al. 2005	Profissionais de laboratório	648	0,7	24,1
Ferreira et al. 2006	Pacientes em hemodiálise do Estado de Goiás		2,4	-
Oliveira et al. 2006	Adolescentes de baixa renda	664	0,6	5,9
Ferreira et al. 2009	Usuários de drogas não injetáveis	852	1,0	14,0
Matos et al. 2009	Comunidade de afrodescendentes	878	1,8	35,4
Anjos et al. 2011	Doadores de sangue pela primeira vez	984	0,3	6,9
Aires et al. 2012	Pacientes com tuberculose	402	3,2	25,6
Barros et al. 2013	Presidiárias	148	0,7	18,9
Morais 2013	Portadores de doenças mentais	333	0,9	12,9
Marinho et al. 2014	Catadores de materiais recicláveis	431	0,7	12,8

1.8.3 Distribuição de genótipos e subgenótipos

A maioria dos genótipos e subgenótipos possuem distribuição geográfica distinta. No entanto, o genótipo A tem distribuição mundial, sendo o A1 encontrado em regiões do sul e leste da África, na Ásia e nas Américas; A2 na Europa e na África (especialmente na África do Sul) e o A3 em países da África ocidental. O A4, A5 e A6 estão presentes na África subsaariana, e o mais novo subgenótipo, A7 é encontrado em Camarões na África central. Os genótipos B e C são prevalentes na região do pacífico asiático. O subgenótipo B1 circula no Japão, B2-B5 e B7-B9 no leste da Ásia, enquanto B6 em populações indígenas que vivem nas regiões árticas. O subgenótipos C1-C16 são encontrados, principalmente, na região leste e sudoeste da Ásia (Norder et al. 2004, Kay & Zoulin 2007, McMahon 2009, Pourkarim et al. 2010b, Hubschen et al. 2011, Shi et al. 2013).

O genótipo D e seus subgenótipos apresentam uma distribuição mundial, sendo prevalente na Europa Oriental, na região do Mediterrâneo incluindo o norte da África, Rússia, Oriente Médio, o subcontinente indiano e em todo Ártico. O genótipo E é restrito à África ocidental e central. Já o F, incluindo F1 a F4, prevalece na América central e América do sul, sendo mais encontrado em países como Alasca, Costa Rica, El Salvador, Argentina, Chile, Brasil e Venezuela. O genótipo G tem sido encontrado na França, Alemanha, EUA e México, enquanto que o H tem sido relatado em Nicarágua, Califórnia e México. Os genótipos I e J, como já referido anteriormente, foram isolados no Vietnã/Laos e no Japão, respectivamente (Norder et al. 2004, McMahon 2009, Tatematsu et al. 2009, Yu et al. 2010, Kao 2011, Lin & Kao 2011, Forbi et al. 2013, Liu & Kao 2013, Roman & Panduro 2013).

No Brasil, já foram encontrados os genótipos A, B, C, D, F, G e H. A presença dos mesmos reflete a mistura de raças e culturas do país. Dentre esses, o genótipo A (subgenótipos A1 e A2) é o mais prevalente, seguido pelos genótipos D e F. Nas comunidades indígenas brasileiras, o genótipo F é o que predomina (Araújo et al. 2004, Motta-Castro et al. 2005, Mello et al. 2007, Motta-Castro et al. 2008, Ferreira et al. 2009, Santos et al. 2010, Alvarado-Mora et al. 2011, Bertolini et al. 2012, Castilho et al. 2012, Dias et al. 2012, Nabuco et al. 2012, Alvarado-Mora & Pinho 2013, Mello et al. 2013, Moura et al. 2013, Crispim et al. 2014).

1.9 Prevenção e Controle da Infecção pelo HBV

Duas estratégias importantes que reduzem a propagação viral são utilizadas atualmente. Uma delas diz respeito às medidas de prevenção da transmissão, que inclui o aconselhamento à redução dos comportamentos de risco, prevenção da exposição ao sangue e fluídos corpóreos, o rastreamento sorológico de mulheres gestantes e dos doadores de sangue, plasma, órgãos, tecidos e sêmen. A outra estratégia é a imunização, podendo ser ativa por meio de vacinas, ou passiva com administração de imunoglobulina humana anti-hepatite B (HBIG) para casos específicos de exposição (Alter 2003, Hou et al. 2005, Liaw & Chu 2009, Franco et al. 2012, Brooks et al. 2013).

Em 1982, foi disponibilizada, comercialmente, a primeira vacina contra a hepatite B. Essa era uma vacina derivada de plasma de portadores do HBV. No entanto, ao longo dos anos, a mesma foi substituída por vacinas que utilizam a tecnologia de DNA recombinante, que são produzidas pela expressão do HBsAg em leveduras (Zanetti et al. 2008, OMS 2009, Aspinall et al. 2011, Franco et al. 2012).

Em 1992, a OMS recomendou a inclusão da vacina contra a hepatite B nos programas de imunização infantil de rotina para todos os países. Nesse mesmo ano, o Brasil incorporou a vacina, porém apenas para campanhas realizadas nas regiões consideradas endêmicas e alguns grupos populacionais como bombeiros, policiais e profissionais da área da saúde. Somente, a partir de 1999, que a mesma passou a fazer parte do Programa Nacional de Imunização, incluindo crianças menores de um ano em todo o País. Em 2001, sua oferta foi ampliada para menores de 20 anos, em 2011, para até 24 anos e, em 2012, para 25 a 29 anos, sendo que recentemente (em 2013) a vacina foi disponibilizada para toda a população brasileira até 49 anos de idade. No Brasil, uma nova formulação da vacina contra a hepatite B foi introduzida em 2012, sendo pentavalente, com prevenção para difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e meningites causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b. A administração é realizada em crianças com idade inferior a sete anos e tem como objetivo minimizar o número de injeções em um só momento (Brasil 2003, Luna et al. 2009, Brasil 2010b, Brasil 2012b, Brasil 2013b, Brasil 2013c, Domingues & Teixeira 2013).

No País, atualmente, além de considerar as idades específicas, a vacina está disponibilizada para alguns grupos em risco independentemente da faixa etária, incluindo as vítimas de abuso sexual, populações indígenas, usuários de hemodiálise, politransfundidos, hemofílicos, usuários de drogas, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, coletadores de lixo hospitalar e domiciliar, bombeiros e policiais

militares, civis e rodoviários envolvidos em atividade de resgate, além de doadores de sangue (Brasil 2005, Brasil 2008, Brasil 2009, Brasil 2014).

O Instituto Butantan tem produzido a vacina contra hepatite B e a mesma vem sendo amplamente utilizada desde 2003 (Brasil 2013b, Luna et al. 2009). A imunização com a vacina monovalente é feita em três doses, seguindo o intervalo de um mês entre a primeira e a segunda dose, e de seis meses entre a primeira e a terceira dose (0, 1 e 6). A aplicação pode ser realizada por via intramuscular, no vasto lateral da coxa, em crianças menores de 2 anos, na região deltóide em adultos e crianças acima de 2 anos e na ventroglútea para qualquer faixa etária. Para os recém-nascidos, atualmente, recomenda-se a forma pentavalente, sendo que a primeira dose deve ser aplicada, preferencialmente, nas primeiras 12 horas de vida, seguindo com o esquema de doses aos 2, 4 e 6 meses de idade (Brasil 2005, Brasil 2008, Junqueira et al. 2010, Brasil 2012b).

Vacinas contra a hepatite B produzem uma boa imunogenicidade, são seguras e eficazes, com respostas de anticorpos superiores a 10 mUI/mL. Entretanto, existem casos em que, após a conclusão do esquema vacinal, os níveis de anticorpos desejados não são atingidos, devido a fatores associados, como o aumento da idade e insuficiência renal. Ainda, outros fatores como obesidade, tabagismo, diabetes e infecção pelo HIV tem sido associados à menor resposta vacinal contra a hepatite B. Para esses não respondedores é necessária revacinação e monitoramento dos níveis de anticorpos (Hou et al. 2005, Kwon & Lee 2011, Romano et al. 2011, Han et al. 2012, Brooks et al. 2013).

A imunização passiva é realizada pela administração da HBIG, obtida a partir de plasma de doadores que foram submetidos recentemente à vacinação contra a hepatite B e que contenha altas concentrações de anticorpos. É indicada para pessoas que não foram vacinadas, após exposição nos seguintes casos: exposição perinatal, vítimas de acidentes com material biológico com casos HBsAg positivos ou suspeitos, vítimas de abuso sexual, imunossuprimidos após exposição de risco, mesmo que previamente vacinados e após transplante hepático a fim de reduzir o risco de recorrência da infecção pelo HBV (Brasil 2006, Brasil 2008, Liaw & Chu 2009, Kwon & Lee 2011).

1.10 Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e Hepatite B

A diabetes é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente, ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida, acarretando no aumento da concentração de glicose na corrente sanguínea que, ao longo do tempo, conduz a graves lesões nos sistemas corpóreos, particularmente

em nervos e vasos sanguíneos. Essa doença se apresenta em dois tipos: a diabetes tipo 1, resultante da destruição autoimune (celular-mediada) das células beta pancreáticas e é caracterizada pela ausência de produção de insulina, e a diabetes tipo 2, que é causada pelo uso ineficiente de insulina pelo organismo, devido à produção deficiente desse hormônio ou por defeitos na sua secreção, resultado na maioria das vezes, da obesidade e do sedentarismo. Essa é a forma mais comum, abrangendo cerca de 90% dos casos de diabetes na população mundial (OMS 2015a, ADA 2014).

Aproximadamente 347 milhões de pessoas no mundo têm diabetes e mais de 80% das mortes por essa doença ocorrem em países de baixa e média renda. Além disso, a OMS estima que a diabetes será a sétima principal causa de morte em 2030. No Brasil, dados do inquérito telefônico da vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas mostram que a prevalência da diabetes na população acima de 18 anos aumentou de 5,3% para 5,6%, entre 2006 e 2011. Em relação a resultados regionais, Goiânia tem um dos menores índices, com prevalência de 4,1% (Brasil 2013a, OMS 2015a).

Estudos sobre o HBV em indivíduos com diabetes têm apresentado grande relevância clínica, visto que muitas pesquisas mostram que a diabetes está associada à doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), incluindo a sua forma mais grave, esteatose hepática não alcoólica. Essa doença é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, com ou sem inflamação, fibrose e cirrose na ausência de consumo de álcool. Assim como na hepatite B, a DHGNA altera os níveis de enzimas hepáticas, fato este que, se não avaliado com cautela, pode mascarar a doença hepática de etiologia viral deixando-a sem o correto diagnóstico nesses indivíduos (Forlani et al. 2008, Luxmi et al. 2008, Fraser et al. 2009, Villegas et al. 2011, Kostapanos et al. 2013, Park et al. 2013). Ainda, outras investigações realizadas mostram que os indivíduos diabéticos infectados com o HBV apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doença hepática crônica, progressão para cirrose e cncer hepático quando comparados com aqueles que não se infectaram (El-Serag et al. 2004, Gao et al. 2010, Li et al. 2012, Kao et al. 2012, Gao et al. 2013, Zheng et al. 2013).

Surtos de hepatite B têm sido frequentemente documentados em diabéticos no mundo. Nesses casos, a transmissão viral ocorreu devido à falta de cuidados em procedimentos realizados rotineiramente, como a administração de insulina e o monitoramento de níveis de glicose mediante coleta de sangue capilar em que o compartilhamento de dispositivos perfurocortantes ou dos aparelhos glicosímetros são bastante observados (Lanini et al. 2009, Thompson & Perz 2009, Counard et al. 2010,

Bender et al. 2012, Schaffzin et al. 2012, Schillie et al. 2012b, CDC 2013, Diercke et al. 2015).

Em relação à vacina contra a hepatite B, sabe-se que a sua eficácia diminui progressivamente com o avançar da idade, bem como com a presença de obesidade e outras condições comórbidas. Sendo assim, tem-se verificado que crianças e adultos jovens diabéticos têm níveis altos de soroconversão à vacina, com respostas semelhantes às das mesmas faixas etárias sem a doença. Já os adultos e idosos diabéticos apresentam uma resposta reduzida à vacinação, sendo que nos idosos o prejuízo é ainda maior, particularmente naqueles com doenças renais. Uma das hipóteses para essa deficiência imunológica é que embora os diabéticos tenham uma resposta imune humoral adequada, sua resposta celular deficiente pode explicar a produção de anticorpos menos robusta após a vacinação. Por isso, é necessário avaliar a necessidade de esquemas especiais e doses de reforço para esse grupo de pessoas (Alavian et al. 2010, CDC 2011, Leuridan et al. 2011, Younossi & Stepanova 2011, Schillie et al. 2012a, Janbakhsh et al. 2013, Rezaee-Zavareh & Einollahi 2014).

Desta forma, recentemente, o *Centers for Disease Control And Prevent* (CDC) reconheceu o grupo de pacientes com diabetes *mellitus* como uma população em risco para a aquisição do HBV e publicou um documento que recomenda a vacinação contra este vírus em indivíduos adultos com DM (19 a 59 anos) (CDC 2011).

As investigações sobre o HBV em pacientes diabéticos, realizadas em alguns países, têm mostrado variações na prevalência do HBsAg de 0,4% a 20%. Sendo que, na África foram encontradas prevalências de 20% na Nigéria (Onyekwere et al. 2002), de 5,5% em Gana (Ephraim et al. 2014) e de 3,7% na Etiópia (Mekonnen et al. 2014). Na Itália, em dois estudos realizados, índices de 7,1% (Sangiorgio et al. 2000) e 1,65% (Soverini et al. 2011) foram observados. Na Turquia, os índices estimados foram de 5,3% (Okan et al. 2002), 5,1% (Gulcan et al. 2008) e 3,8% (Korkmaz et al. 2015). Já na Espanha foi encontrada a menor prevalência (0,4%) (Esparza-Martin et al. 2013).

Em relação à prevalência global da infecção pelo HBV, existem dados referentes a dois estudos, sendo um realizado nos Estados Unidos (Schillie et al. 2012b) e outro na Espanha (Esparza-Martin et al. 2013), com prevalências de 8,2% e 10,6%, respectivamente.

2 JUSTIFICATIVA

A hepatite B e a diabetes *mellitus*, são doenças que, devido à alta morbimortalidade, representam sérios problemas para a saúde pública. Estima-se que um terço da população mundial já entrou em contato com o vírus da hepatite B, sendo que aproximadamente 240 milhões estão cronicamente infectados (Lai et al. 2003, Ott et al. 2012). Dentre as doenças não transmissíveis, a DM é considerada a quinta maior causa de morte no mundo. O Brasil é o quarto país com maior número de pessoas com diabetes, sendo que, em 2013, havia 11,9 milhões de pessoas com a doença (Freitas & Garcia 2012, Almeida-Pititto et al. 2015, OMS 2015a).

A importância da infecção pelo HBV em pacientes diabéticos tem característica histórica, sendo documentados surtos relacionados ao uso de insulina desde o ano de 1922, época em que a identificação da partícula viral ainda era motivo de intensa preocupação (Flaum et al. 1926). No entanto, com o passar dos anos, nota-se que apesar de todos os avanços no que se refere à compreensão dos mecanismos de transmissão do HBV e, conseqüentemente, das medidas de prevenção, verifica-se que até os dias atuais são relatados surtos de hepatite B em pacientes com DM, sendo que a transmissão viral persiste associada aos procedimentos de administração de insulina ou a dosagem da glicemia (Lanini et al. 2009, CDC 2011, Bender et al. 2012, Schillie et al. 2012b, CDC 2013, Diercke et al. 2015).

O sinergismo entre a hepatite B e a diabetes *mellitus* tipo 2 é, de acordo com vários estudos, uma condição que pode piorar o prognóstico do paciente, pois gera o maior risco de desenvolvimento de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (Hassan et al. 2002, El-Serag et al. 2006, Gao et al. 2010, Ko et al. 2012, Li et al. 2012, Zheng et al. 2013, Dyson et al. 2014, Fu et al. 2015). Ainda, estudo recente, tem demonstrado que a presença de infecção por HBV em pacientes com diabetes *mellitus* está associada também ao desenvolvimento de colangiocarcinomas, incluindo o colangiocarcinoma intra-hepático (ICC) (Lee et al. 2015).

Ademais, investigações realizadas em outros países indicam que os indivíduos com DM apresentam baixa resposta vacinal contra hepatite B, o que requer doses de reforço (Alavian & Tabatabaei 2010, Leuridan & Van Damme 2011, Younossi & Stepanova, 2011, Schillie et al. 2012a) e, apesar do CDC já ter recomendado a vacinação

para esses pacientes, observa-se que, no Brasil, nenhum protocolo específico foi adotado (CDC 2011).

Assim, embora haja relevância dos aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados à infecção pelo HBV envolvendo essa população, verifica-se que até o presente momento, são inexistentes os dados relacionados a essa temática em nosso País. Portanto, esta investigação foi realizada com intuito de conhecer a situação soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-Goiás, pois acredita-se que estas informações contribuirão para o melhor direcionamento das políticas públicas de saúde dirigidas à prevenção e controle da hepatite B neste grupo populacional.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- ♦ O presente estudo tem como objetivo geral investigar o perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-Goiás.

3.2 Objetivos Específicos

- ♦ Estimar a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia-GO;
- ♦ Analisar os fatores associados à infecção pelo HBV nesta população;
- ♦ Investigar o índice de cobertura vacinal contra hepatite B na população estudada, considerando o marcador anti-HBs.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento e Local do Estudo

Estudo observacional de corte transversal realizado em unidades do Programa Saúde da Família (PSF), localizadas em quatro setores residenciais da cidade de Goiânia: Dom Fernando, Santo Hilário, Leste Universitário e Vila Pedroso, e ainda, no ambulatório de endocrinologia do Hospital das Clínicas (HC/UFG).

Após reuniões com os representantes da Secretaria Municipal de Saúde, os mesmos indicaram estes locais para o recrutamento, uma vez que tais unidades possuíam maior fluxo de atendimento do programa “Hiperdia”, que foi criado pelo Ministério da Saúde especificamente para acompanhar indivíduos diabéticos e hipertensos. Já o HC/UFG foi escolhido por ser um local de referência para o acompanhamento destes pacientes.

4.2 Amostra do Estudo

Para o cálculo amostral, foi considerado um nível de significância de 95% ($p < 0,05$), poder estatístico de 80% ($\beta=20\%$), prevalência de 5,3 % (Pereira et al. 2009), precisão de 5% e efeito de desenho de 1,5. Deste modo, no mínimo, 505 pessoas seriam necessárias para compor a amostra. Porém, durante o recrutamento, foram acrescentados 20% para fins de compensação de perdas.

No total, 622 pacientes cadastrados nas unidades de saúde foram convidados e 17 recusaram a participação, justificando falta de interesse em fazer parte da pesquisa ou já ter feito, recentemente, os mesmos testes sorológicos que seriam realizados no estudo. Desta forma, obteve-se um número de 605 indivíduos para o estudo.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Ter o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e possuir o cadastro para acompanhamento no serviço público de saúde;
- Ter idade igual ou superior a 18 anos.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Ter diabetes *mellitus* tipo 1;
- Ter idade inferior a 18 anos.

4.3 Coleta de Dados e Amostras Sanguíneas

Nas unidades de PSF, inicialmente, foram realizadas reuniões com os profissionais de saúde e agentes comunitários. Sendo então programados os dias de atendimento dos pacientes com diabetes *mellitus*, quando foram realizadas algumas atividades como o café da manhã dietético, verificação de pressão arterial e hemoglicoteste (HGT), além de educação em saúde sobre as hepatites virais e atividades relacionadas à pesquisa.

Durante o período de julho/2013 a agosto/2014, os pacientes foram convidados para participar do estudo e, aqueles que aceitaram fazer parte da pesquisa, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Todos os indivíduos foram entrevistados utilizando-se um questionário estruturado (Apêndice B) sobre dados sociodemográficos (idade, sexo, cor/raça, naturalidade, estado civil, escolaridade, profissão e renda familiar), possíveis fatores associados à infecção pelo HBV (uso de drogas ilícitas, consumo de álcool, história de transfusão sanguínea, tatuagem/*piercing*, antecedentes de cirurgia, acupuntura, compartilhamento de objetos perfuro-cortante e de uso pessoal, compartilhamento de frasco de insulina ou aparelho de hemoglicoteste, tratamento dentário, hemodiálise, história de hepatite na família, número de parceiros sexuais, relação com parceiros do mesmo sexo, uso de preservativos, relato de doenças sexualmente transmissíveis e história de prisão), além de vacinação prévia contra hepatite B.

Após a entrevista, uma equipe previamente treinada realizou a coleta sanguínea, por punção venosa, sendo obtidos aproximadamente 10 mL de sangue de cada participante. O material foi transportado para o Laboratório de Virologia (IPTSP/UFG), onde foi centrifugado, separado em duas alíquotas e armazenado a -20°C até a realização dos testes sorológicos.

4.4 Testes Sorológicos

Todas as amostras foram triadas para a detecção dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc Total e anti-HBs pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando-se reagentes comerciais. Assim, as etapas de cada procedimento foram realizadas seguindo as instruções do fabricante e estão descritas, resumidamente, a seguir.

4.4.1 Detecção do HBsAg

A detecção do HBsAg foi realizada empregando-se reagentes comerciais (Hepanostika HBsAg Ultra, Biomérieux-França), que consiste em um ELISA baseado no princípio sandwich. Em uma microplaca previamente sensibilizada com anticorpos (anti-HBs monoclonais), os diluentes das amostras, as amostras e os controles (negativo e positivo) foram colocados em suas respectivas câmaras. A placa foi incubada a 37°C, durante 60 minutos e, logo após, foi adicionado o conjugado (anti-HBs marcado com peroxidase de rábano-HRP). Novamente, outra incubação foi feita (37°C por 60 minutos), a placa foi lavada com tampão fosfato e acrescentado o substrato/cromógeno (peróxido de uréia/tetrametilbenzidina - TMB). Após nova incubação (30 minutos à temperatura ambiente), a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico.

Conforme as instruções do fabricante, a leitura espectrofotométrica da reação foi realizada em filtro duplo de 450 nm e 630nm. Foram consideradas positivas as amostras que apresentaram valores de absorvâncias maiores ou iguais ao valor do *cut-off*, obtido pela média das absorvâncias dos controles negativos + 0,040.

4.4.2 Detecção do anti-HBc total

A detecção do marcador anti-HBc total foi realizada utilizando-se reagentes comerciais (Hepanostika anti-HBc Uni-Form, Biomerieux-Holanda). O princípio da reação baseou-se na inibição competitiva e as placas foram revestidas com o HBcAg. Assim, as amostras e os controles (positivo e negativo) foram incubados juntamente com o conjugado (anticorpo anti-HBc humano marcado com HRP) durante 90 minutos a 37°C e, em seguida, a placa foi lavada com o tampão fosfato. Posteriormente, adicionou-se o substrato (peróxido de uréia/TMB) e, após a segunda incubação (30 minutos à temperatura ambiente), a reação foi interrompida com o ácido sulfúrico.

A leitura espectrofotométrica foi realizada em filtro simples de 450 nm. O valor do *cut-off* foi obtido pela fórmula: $0,25 (CNx + 3CPx)$, onde “CNx” corresponde ao valor médio das absorvâncias dos controles negativos e “CPx” ao dos controles positivos. Assim, foram consideradas amostras positivas, aquelas que apresentaram absorvância menor ou igual ao valor do *cut-off*.

4.4.3 Detecção do anti-HBs

A detecção do anti-HBs foi realizada pelo método imunoenzimático tipo *sandwich*, não competitivo. Para isso, foram utilizadas microplacas revestidas com

HBsAg humano (DiaSorin S. p. A. Anti-HBs, Itália). Assim, o tampão de incubação, os controles negativos, calibradores (soro/plasma humano com concentrações crescentes de anti-HBs e conservantes) e as amostras dos pacientes foram adicionados às suas respectivas câmaras. Inicialmente, a placa foi incubada durante 2 horas a 37 °C e, em seguida, foi lavada. Após a adição do conjugado (HBsAg humano marcado com HRP), a placa foi incubada novamente (1 hora a 37°C). Depois da lavagem, a mistura substrato/cromógeno (peróxido de hidrogênio/derivado de TMB em solução tampão de citrato) foi adicionada, sendo a placa mais uma vez incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, a reação foi bloqueada pela ação do ácido sulfúrico e a leitura realizada em filtro duplo de 450 nm e 630 nm.

O valor do *cut-off* foi obtido pela média do calibrador 1. Assim, foram consideradas amostras negativas, aquelas que apresentaram absorvância menor ao valor do *cut-off* e positivas quando os valores foram iguais ou maiores que o valor do *cut-off*.

4.5 Análise dos Dados

Inicialmente, os dados obtidos nas entrevistas e os resultados dos testes sorológicos foram digitados em microcomputador no programa estatístico SPSS (CDC) e, em seguida, os dados foram analisados no programa STATA 13.1. As prevalências foram calculadas com intervalo de confiança de 95%. Para investigar as variáveis associadas à infecção pelo HBV, foi estimada a razão de prevalência (RP) de indivíduos expostos ao vírus (anti-HBc positivos) associada às variáveis pesquisadas. Após essa análise preliminar, todas as variáveis com o valor de $p < 0,20$ foram incluídas em um modelo de Regressão de Poisson (Intervalo de Confiança de 95%). Ainda, os testes de qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados quando apropriados e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.6 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás - UFG, Protocolo nº 029/2013 (Anexo I) e a autorização de cada participante foi realizada, como já referido, por meio da assinatura do TCLE (Apêndices A).

Os resultados dos testes sorológicos foram entregues para cada participante da pesquisa, bem como para o médico responsável pelo paciente na respectiva unidade de saúde, afim de que fossem realizados os procedimentos de orientação/acompanhamento

dos indivíduos expostos e suscetíveis ao HBV na Estratégia Saúde da Família e no HC/UFG.

5 RESULTADOS

5.1 Características Sociodemográficas da População

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos 605 indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia, Goiás. A média de idade da população foi de 62,1 anos (desvio padrão = 11,3) e houve predomínio do sexo feminino, representando 68,3% da população estudada. A maioria dos participantes se autodeclarou de cor parda (49,9%), casada ou unida consensualmente (57,4%).

Quanto à escolaridade, 51,6% relataram menos de cinco anos de estudo, 27% referiram de cinco a nove anos e 21,4% estudaram por mais de dez anos. No que diz respeito à renda familiar, 8,6% declararam receber até 720,00 reais por mês, 38,5% de 721,00 a 1440,00, 31,2% de 1441,00 a 2160,00, e 21,7% possuíam renda mensal acima de 2161,00 reais.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 605 indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia, Goiás, 2013-2014

Característica	N	%
Idade (Média 62,1 dp:11,3)		
<50 anos	82	13,6
50-59 anos	166	27,6
60-69 anos	204	33,9
≥ 70 anos	150	24,9
SI 3		
Sexo		
Feminino	413	68,3
Masculino	192	31,7
Cor da pele (autodeclarada)		
Branca	186	31,3
Amarela/asiática	31	5,2
Parda	297	49,9
Preta	72	12,1
Indígena	9	1,5
SI 10		
Estado civil		
Solteiro	66	10,9
União Consensual/Casado	347	57,4
Viúvo	114	18,9
Separado	77	12,8
SI 1		
Escolaridade		
<5	311	51,6
5-9	163	27,0
≥10	129	21,4
SI 2		
Renda Familiar		
≤720,00	51	8,6
721,00-1440,00	229	38,5
1441,00-2160,00	186	31,2
≥ 2161,00	129	21,7
SI 10		

SI: Sem informação

5.2 Marcadores Sorológicos do HBV em Portadores de Diabetes *Mellitus* Tipo 2 em Goiânia-Goiás

Os marcadores sorológicos para o HBV foram pesquisados nas 605 amostras de soro provenientes dos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (Tabela 2). Assim, o anti-HBc foi detectado isoladamente em 3,47% (IC 95%: 2,21 - 5,34) dos indivíduos estudados e, quando associado ao anti-HBs, o índice foi de 14,38% (IC 95%: 11,73 - 17,48), resultando em uma prevalência global de infecção pelo HBV de 17,85% (IC 95%: 14,92 - 21,19). Apesar do considerável índice de exposição ao HBV, nenhum paciente estudado apresentou positividade ao marcador de infecção ativa (HBsAg).

Em 63 (10,41%; IC 95%: 8,15 - 13,19) diabéticos, verificou-se positividade isolada para o marcador anti-HBs, sugerindo vacinação prévia contra hepatite B. Já a suscetibilidade ao HBV, caracterizada pela ausência de qualquer marcador, foi observada em 71,7% dos diabéticos (IC 95%: 67,93 - 75,25).

Tabela 2 - Prevalência dos marcadores sorológicos do HBV em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, Goiânia-Goiás

Marcadores	Positivo		IC 95%
	N	%	
Anti-HBc isolado	21	3,47	2,21 - 5,34
Anti-HBc /Anti-HBs	87	14,38	11,73 - 17,48
Prevalência global	108	17,85	14,92 - 21,19
Anti-HBs isolado	63	10,41	8,15 - 13,19
Ausência de marcador	434	71,73	67,93 - 75,25

IC: intervalo de confiança

5.3 Variáveis Associadas à Infecção pelo Vírus da Hepatite B

A Tabela 3 apresenta a análise univariada dos potenciais fatores associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia. Dentre as variáveis analisadas, a idade, sexo masculino, compartilhamento de objetos perfuro-cortantes, compartilhamento do frasco de insulina, uso de bebida alcoólica,

antecedentes de prisão, sexo pago, múltiplos parceiros sexuais e DST mostraram-se estatisticamente associadas à positividade ao HBV.

Assim, todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$, foram incluídas no modelo de regressão logística (Tabela 4). Portanto, dentre os fatores analisados, apenas cinco permaneceram como preditores independentemente associados à exposição pelo HBV: idade (RP: 1,86; IC 95%: 1,23 - 2,82), compartilhamento do frasco de insulina (RP: 2,56; IC 95%: 1,41 - 4,65), uso de bebida alcoólica (RP: 3,26; IC 95%: 1,39 - 7,63), sexo pago (RP: 1,99; IC 95%: 1,16 - 3,41) e múltiplos parceiros sexuais [2 a 5 parceiros (RP: 1,73; IC 95%: 1,08 - 2,77) e >5 parceiros (RP: 2,14; IC 95%: 1,11 - 4,11)].

Tabela 3 - Análise univariada dos potenciais fatores associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, Goiânia-Goiás

Variável	HBV Pos/Total	(%)	RP* (IC 95%)**	P
Idade				
≤ 60 anos	29/216	13,4	1,0	
>60 anos	79/323	24,5	1,82 (1,23-2,69)	0,001
Sexo				
Feminino	59/370	15,9	1,0	
Masculino	49/172	28,5	1,78 (1,28-2,49)	0,001
Escolaridade				
≥10 anos	21/112	18,8	1,0	
5-9 anos	30/148	20,3	0,99 (0,67-1,47)	0,983
<5 anos	57/280	20,4	0,92 (0,58-1,44)	0,720
Renda				
>2161,00	19/109	17,4	1,0	
1441,00-2160,00	33/165	20,0	0,80 (0,45-1,40)	0,440
720,00-1440,00	41/209	19,6	0,81 (0,45-1,45)	0,493
≤ 720,00	12/49	24,5	0,71 (0,37-1,34)	0,298
Hepatite na família				
Não	75/381	19,7	1,0	
Sim	24/130	18,5	0,93 (0,61-1,41)	0,762
Transfusão				
Não	84/405	20,7	1,0	
Sim	24/133	18,0	0,87 (0,57-1,31)	0,505
Acupuntura				
Não	97/481	20,2	1,0	
Sim	11/59	18,6	0,92 (0,52-1,62)	0,784
Tatuagem e/ou piercing				
Não	106/520	20,4	1,0	
Sim	2/20	10,0	0,49 (0,13-1,84)	0,293
Dentista prático				
Não	76/387	19,6	1,0	
Sim	31/140	22,1	1,12 (0,77-1,63)	0,526
Hemodiálise				
Não	101/514	19,6	1,0	
Sim	6/26	23,1	1,17 (0,56-2,42)	0,663
Compartilhamento de objetos de uso pessoal				
Não	42/211	19,9	1,0	
Sim	66/329	20,1	1,00 (0,71-1,42)	0,965
Compartilhamento de objetos pérfuro-cortantes				
Não	101/522	19,3	1,0	
Sim	6/16	37,5	1,93 (1,00-3,73)	0,048
Compartilhamento do aparelho de HGT				
Não	4/23	17,4	1,0	
Sim	104/519	20,0	1,15 (0,46-2,85)	0,760
Compartilhamento do frasco de insulina				
Não	31/215	14,4	1,0	
Sim	9/25	36,0	2,49 (1,34-4,62)	0,004

RP: Razão Prevalência; **IC: intervalo de confiança de 95%; HGT: Hemoglicoteste

Tabela 3 - Análise univariada dos potenciais fatores associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes mellitus tipo 2, Goiânia-Goiás (continuação)

Variável	HBV Pos/Total	(%)	RP* (IC 95%)**	P
Uso de drogas				
Não	107/533	20,1	1,0	
Sim	1/8	12,5	0,62 (0,98-3,93)	0,614
Uso de bebida alcoólica				
Ocasionalmente	103/535	19,3	1,0	
Todos os dias	4/6	66,7	3,46 (1,91-6,26)	0,000
Antecedentes de prisão				
Não	96/510	18,8	1,0	
Sim	12/32	36,5	1,99 (1,22-3,22)	0,005
Relação sexual com parceiro do mesmo sexo				
Não	102/520	19,6	1,0	
Sim	1/6	16,7	0,84 (0,14-5,13)	0,859
Sexo pago				
Não	67/444	15,0	1,0	
Sim	37/86	43,0	2,85 (2,05-3,96)	0,000
Número de parceiros				
≤1	27/237	11,4	1,0	
2-5	46/211	21,8	1,91 (1,23-2,96)	0,004
>5	26/70	37,1	3,26 (2,04-5,20)	0,000
Uso de preservativo na última relação sexual				
Não	17/73	23,3	1,0	
Sim	84/451	18,6	0,79 (0,50-1,26)	0,340
DST				
Não	72/416	17,3	1,0	
Sim	36/122	29,5	1,70 (1,20-2,40)	0,002

RP: Razão Prevalência; **IC: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores de risco associados à exposição ao HBV (anti-HBc) em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, Goiânia-Goiás

Variável	RP não Ajustado* (IC 95%)**	RP Ajustado (IC 95%)	P
Idade^a			
≤ 60 anos	1,0	1,0	
>60 anos	1,82 (1,23-2,69)	1,86 (1,23-2,82)	0,003
Sexo^a			
Feminino	1,0	1,0	
Masculino	1,78 (1,28-2,49)	0,83 (0,52-1,33)	0,460
Compartilhamento de objetos pérfuro-cortantes^b			
Não	1,0	1,0	
Sim	1,93 (1,00-3,73)	1,98 (0,72-5,46)	0,183
Compartilhamento do frasco de insulina^b			
Não	1,0	1,0	
Sim	2,49 (1,34-4,62)	2,56 (1,41-4,65)	0,002
Uso de bebida alcoólica^a			
Ocasionalmente	1,0	1,0	
Todos os dias	3,46 (1,91-6,26)	3,26 (1,39-7,63)	0,006
Antecedentes de prisão^a			
Não	1,0	1,0	
Sim	1,99 (1,22-3,22)	1,10 (0,64-1,89)	0,718
Sexo pago^a			
Não	1,0	1,0	
Sim	2,85 (2,05-3,96)	1,99 (1,16-3,41)	0,011
Número de parceiros^a			
≤1	1,0	1,0	
2-5	1,91 (1,23-2,96)	1,73 (1,08-2,77)	0,022
>5	3,26 (2,04-5,20)	2,14 (1,11-4,11)	0,021
DST^a			
Não	1,0	1,0	
Sim	1,70 (1,20-2,40)	1,14 (0,77-1,68)	0,510

*Razão de prevalência não ajustada; ** Intervalo de confiança 95%; ^a ajustado por sexo, idade, Uso de Bebida Alcoólica; sexo pago, DST, antecedentes de prisão e número de parceiros, ^b ajustado por sexo, idade, compartilhamento de objetos pérfuro-cortantes, compartilhamento do frasco de insulina; HGT: Hemoglicoteste.

6 DISCUSSÃO

A infecção pelo HBV no contexto da diabetes *mellitus* é considerada um evento relevante, haja vista que o sinergismo entre tais doenças acarreta no pior prognóstico do paciente, elevando ainda mais o risco para o carcinoma hepatocelular (Yuan et al. 2004, Ko et al. 2012, Li et al. 2012, Zheng et al. 2013, Dyson et al. 2014, Fu et al. 2015). Apesar disso, investigações referentes a este assunto são escassas e, no Brasil, não existiam dados sobre a epidemiologia da infecção pelo HBV em indivíduos portadores dessa doença, o que destaca este estudo, como o primeiro realizado em nosso País acerca deste tema.

Ao analisar as características sociodemográficas dos portadores de DM 2 do presente estudo, observou-se uma elevada média de idade (62,1 anos) e predomínio de indivíduos do sexo feminino. Estes dados são consistentes com os publicados em outros estudos envolvendo a população diabética do Brasil (Bosi et al. 2009, Lyra et al. 2010, Freitas & Garcia 2012, Borges et al. 2014, Soverini et al. 2011). Tais características reforçam a particularidade da diabetes *mellitus* tipo 2, como uma doença de curso silencioso, geralmente diagnosticada após os 40 anos de idade, e mais comum em idosos e indivíduos do sexo feminino (Brasil 2013a).

Em relação ao estado civil, 57,4% dos indivíduos do presente estudo eram casados ou relataram união consensual, dados que também foram concordantes com outras pesquisas conduzidas no Brasil, com pacientes diabéticos (Silva et al. 2007, Groff et al. 2011, Almeida & Cárdenas 2013).

Praticamente metade da população estudada identificou-se como parda (49,9%). Dado condizente ao encontrado por Almeida & Cárdenas (2013), no qual também houve predomínio desta cor da pele. Além disso, o senso realizado pelo IBGE (2010) mostrou que 43,1% da população brasileira se autodeclarou como parda e, quando feita a estratificação por Unidade da Federação, verificou-se que esta proporção foi de 50% no estado de Goiás. Desta forma, a frequência do autorrelato da cor parda do presente estudo se aproximou do verificado na população brasileira e goianiense. Em contraposição, outras investigações realizadas em São Paulo, na população diabética, mostraram predomínio da cor branca (Bosi et al. 2009, Silva et al. 2007). Essas divergências refletem as características regionais e a origem miscigenada da população do País.

No presente estudo, 78,6% dos portadores de DM 2 relataram ter cursado apenas o ensino fundamental. Este é um dado preocupante, visto que grande parte dos pacientes diabéticos realizam o autocuidado e, neste cenário, o baixo grau de escolaridade é um importante indicador socioeconômico, pois é uma condição que pode interferir no acesso às informações e gerar menores oportunidades de aprendizagem relacionadas aos assuntos da saúde. Poucos anos de estudo também foram verificados nessa mesma população por outros autores (Chen et al. 2006, Bosi et al. 2009, Lyra 2010, Modeneze et al. 2012). Em relação à renda, verificou-se que 78,3% dos indivíduos recebiam de um a três salários mínimos e 21,7% tinham renda superior a três salários. Outros estudos realizados com diabéticos de São Paulo (Silva et al. 2007, Bossi et al. 2009) mostraram dados semelhantes aos da presente pesquisa.

A prevalência global da infecção pelo HBV estimada no presente estudo foi de 17,85% (IC 95%: 14,92 - 21,19). Já que os dados nacionais sobre a hepatite B em portadores de diabetes *mellitus* são inexistentes, para efeito de comparação é interessante considerar que este índice foi ligeiramente superior ao observado em um inquérito de base populacional que incluiu indivíduos de todas as Regiões do Brasil (11,6%; IC 95%: 10,7 - 12,4), bem como ao verificado para a região Centro-Oeste nesse mesmo inquérito (12,7%; IC 95%: 10,9 - 14,5) (Brasil 2010a).

Basicamente, a maior parte dos estudos relacionados à infecção pelo HBV em pacientes diabéticos mostraram resultados referentes à triagem sorológica isolada para o HBsAg, ou quando associaram a pesquisa do anti-HBc, era apenas para considerar a situação de possível infecção crônica. Assim, no âmbito internacional, apenas dois estudos publicaram dados relativos à prevalência global da infecção pelo HBV na referida população, sendo a taxa verificada em pacientes dos Estados Unidos de 8,2% (IC 95%: 6,8-9,8) (Schillie et al. 2012b) e na Espanha de 10,6% (IC 95%: 8,1 -13,7) (Esparza-Martin et al. 2013), portanto, também inferiores a verificada no presente estudo. É importante ressaltar que os Estados Unidos e Espanha são países desenvolvidos e classificados como regiões de baixa endemicidade para o HBV (Ott et al. 2012). Além disso, os Estados Unidos têm realizado vigilância acerca da hepatite B em pacientes diabéticos e incentiva estratégias de prevenção específicas para essa população (CDC, 2011).

Por outro lado, considerando o HBsAg, apesar das investigações em diabéticos de outras partes do mundo demonstrarem taxas de prevalência de 0,4% a 20% (Sangiorgio et al. 2000, Okan et al. 2002, Onyekwere et al. 2002, Gulcan et al. 2008, Soverini et al.

2011, Esparza-Martin et al. 2013, Ephraim et al. 2014, Mekonnen et al. 2014, Korkmaz et al. 2015), na presente investigação, nenhum indivíduo apresentou positividade para este marcador. E, embora haja na literatura a descrição de algumas possibilidades para falhas na detecção sorológica do HBsAg, considera-se que a ocorrência de falso negativos seja pouco provável, uma vez que foi utilizado um teste ultrasensível neste estudo. Além disso, este resultado está em consonância com os resultados do inquérito de base populacional, ressaltando que ao analisar o conjunto das capitais brasileiras, prevalências baixas do HBsAg são estimadas para o nosso País (0,37%; IC 95%: 0,25 - 0,50) (Brasil 2010a) e Região Centro-Oeste (0,47%; IC 95%: 0,13 - 0,81) (Pereira et al. 2009).

Neste estudo, 20 pacientes (3,47%) apresentaram positividade isolada para o marcador anti-HBc. Tem sido descrito que este perfil pode ser associado a títulos baixos de HBsAg ou à não resposta a este antígeno, presença de imunocomplexos (HBsAg/anti-HBs), hepatite fulminante ou imunossupressão (Badur & Akgun 2001, Pondé 2013). O referido perfil tem sido frequentemente encontrado em indivíduos saudáveis e alguns grupos específicos como pacientes HIV positivos, usuários de drogas injetáveis, mulheres grávidas e pacientes coinfectados com HBV e HCV (Koo et al. 2009, Pondé et al. 2010, Muselman et al. 2014). Alguns estudos tem demonstrado que, de fato, pacientes diabéticos podem apresentar títulos baixos ou ausência do anti-HBs pois, a imunossupressão é uma característica desta doença. Sabe-se que a hiperglicemia e a diminuição da insulina interferem na resposta imunológica, agindo diretamente na função celular dos macrófagos e linfócitos e alterando a função quimiotática, a fagocitose e a apresentação de antígenos (Saiki et al 1980, Moutschen et al 1992, Chang et al 1995). Entretanto, apesar disso, a escassez de pesquisas relacionas à pesquisa de anti-HBc nesta população, dificulta a comparação destes dados, bem como uma análise mais conclusiva sobre esta questão. Além disso, seria necessário o seguimento destes pacientes para elucidar este achado.

Na presente pesquisa, o marcador anti-HBs foi encontrado isoladamente em 10,41% (IC 95%: 8,15 - 13,19) dos indivíduos, sugerindo uma cobertura vacinal muito baixa contra a hepatite B. Além disso, 71,7% (IC 95%: 67,93 - 75,25) da população não apresentaram os marcadores sorológicos, caracterizando um alto índice de suscetibilidade ao HBV. Como já referido, atualmente no Brasil, a vacina contra a hepatite B encontra-se disponível no serviço público de saúde para toda a população até 49 anos de idade, bem como para os grupos considerados de risco em qualquer faixa etária (Brasil 2013c, Brasil 2014). Entretanto, o grupo de portadores de diabetes *mellitus* ainda não foi contemplado,

apesar de ser esta a recomendação do CDC (CDC 2011), e isso provavelmente contribuiu para os resultados deste estudo. Estes dados evidenciam a necessidade de intensificação nas estratégias de prevenção como a educação em saúde e vacinação.

Por outro lado, em uma investigação realizada nos Estados Unidos, no período entre 1999 e 2008, observou-se que, embora tenha havido um aumento nas taxas de vacinação de diabéticos de 15,2% para 22,4%, ainda assim, a cobertura vacinal permaneceu baixa (Younossi & Stepanova 2011), sugerindo menor resposta vacinal comparada à verificada em grupos de indivíduos sem a doença (Alavian et al. 2010, Schillie et al. 2012a, Janbakhsh et al. 2013). Desta forma, infere-se que mais estudos são necessários para melhor compreensão destes aspectos e, também, para reunir dados contundentes, que sirvam de subsídios para a implementação de estratégias adequadas.

Após a realização da análise multivariada, verificou-se que idade superior a 60 anos apresentou associação estatística com o marcador de exposição ao HBV (RP:1,86; IC 95%: 1,23 - 2,82; $p=0,003$). A importância do aumento da idade para aquisição da hepatite B tem sido reportada por outros autores (Lewis-Ximenez et al. 2002, Braga et al. 2005, Bertolini et al. 2006, Pereira et al. 2009, Aires et al. 2012, Marinho et al. 2014). Isto sugere que a exposição ao vírus está relacionada aos comportamentos de risco incorporados ao longo da vida do indivíduo, principalmente relacionados à transmissão sexual e parenteral, o que destaca a relevância da distribuição da vacina para indivíduos de todas as faixas etárias. No que se refere aos indivíduos portadores de DM 2, essa expansão seria o ideal, visto que geralmente essa doença tem um diagnóstico tardio (por volta dos 40 anos) (Brasil 2013a) e, após a definição do mesmo, os indivíduos passarão a realizar vários procedimentos de autocuidado, em que se não forem adotadas as medidas de biossegurança, apresentam risco potencial de exposição parenteral ao HBV (aparelhos de HGT, uso de lancetas e administração de insulina).

O uso de bebida alcoólica também foi considerado um fator associado à positividade para o HBV em diabéticos de Goiânia (RP: 3,26; IC 95%: 1,39-7,63; $p=0,006$). Sabe-se que ação psicoativa do álcool produz alterações no sistema nervoso central e causa modificações no comportamento do usuário, o que pode levar à diminuição da percepção de risco e resultar em práticas sexuais inseguras, bem como uso de outros tipos de drogas (Chiao et al. 2006, Reuben 2007, Mincis 2008, Scott-Sheldon 2009, Saggurti et al. 2010). Ainda, o uso de álcool em diabéticos, no contexto na infecção pelo HBV é muito preocupante, uma vez que está bem definido que esses fatores, isoladamente, já podem causar lesão hepática, então é possível que haja resultados mais

graves ainda, se houver o sinergismo entre os três fatores (Hassan et al. 2002, Gao et al. 2013, Zheng et al. 2013, Fu et al. 2015).

A atividade sexual de risco tem sido apontada como uma das principais causas de disseminação do HBV, principalmente nos países de endemicidade baixa e intermediária (Alter 2003, Ferreira & Silveira 2004, Hou et al. 2005, Pereira et al. 2009, Kao 2011). De fato, a via sexual parece ser um importante modo de transmissão da hepatite B nos pacientes diabéticos estudados em Goiânia-GO, situação esta demonstrada pela associação estatística verificada entre alguns fatores e a infecção pelo HBV, como o “sexo pago” (RP: 1,99; IC 95%: 1,16-3,41; $p=0,011$) e múltiplos parceiros sexuais [2 a 5 parceiros (RP: 1,73; IC 95%: 1,08-2,77; $p=0,022$) e >5 (RP: 2,14; IC 95%: 1,11-4,11; $p=0,021$).

Considerando a categoria das variáveis relacionadas aos cuidados específicos para diabetes, verificou-se que, no presente estudo, o compartilhamento do frasco de insulina foi um fator preditor para infecção pelo HBV (RP: 2,56; IC 95%: 1,41- 4,65; $p=0,002$). A possibilidade deste tipo de transmissão parenteral tem sido descrita na literatura e vários autores têm mostrado que a contaminação dos frascos de medicamentos multidoses pode ocorrer, devido a sua utilização por várias pessoas, sendo este um mecanismo eficaz para a disseminação viral (CDC 2003, Dolan et al. 2010, Schaefer et al. 2010).

Ainda, embora o compartilhamento de aparelho de HGT não tenha sido associado à infecção pelo HBV, 20% dos portadores de diabetes investigados, reagentes ao anti-HBc, informaram o uso compartilhado desse dispositivo. Esta prática foi investigada por pesquisadores como Thompson e Perz (2009), Bender et al. (2012) e Schaffzin et al. (2012). Eles sugeriram que a transmissão do vírus de pessoa a pessoa, pode ocorrer pelo compartilhamento de glicosímetro, possivelmente, devido a violações das práticas de segurança recomendadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*), que orienta uma devida limpeza e desinfecção antes de cada utilização deste dispositivo (Perz & Fiore 2006, FDA 2013). Isto é importante, pois o HBV possui certa resistência e permanece infeccioso por até sete dias em superfícies de ambientes e objetos inanimados (Bond et al. 1981).

Enfim, o presente estudo mostra uma prevalência global da infecção pelo HBV ligeiramente superior à estimada para a população adulta do Brasil e Região Centro-Oeste (Brasil 2010a), um baixo índice de imunização contra hepatite B e, ainda, um elevado número de diabéticos susceptíveis a esta infecção. Estes dados são preocupantes e, aliados aos fatores de risco identificados na população estudada, demonstram a

necessidade de intensificação de medidas preventivas, no que se refere à educação em saúde, bem como o desenvolvimento de estratégias específicas para vacinação dos portadores de DM 2 de nossa região.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite B em portadores de DM 2 em Goiânia-GO (17,85%; IC 95%: 14,92 - 21,19) foi ligeiramente superior à encontrada no grupo de 20 a 69 anos no inquérito de base populacional no Brasil.
- Após análise multivariada, idade, compartilhamento do frasco de insulina, uso de bebida alcoólica, sexo pago e múltiplos parceiros sexuais mantiveram-se associados a infecção pelo vírus da hepatite B, o que demonstra a importância das vias de transmissão sexual e parenteral para a população estudada.
- Apenas 10,41% (IC 95%: 8,15 – 13,19) dos pacientes com DM apresentaram positividade isolada ao marcador anti-HBs, indicando, assim, um índice baixo de imunização contra hepatite B nesta população.

8 REFERÊNCIAS

Abdou Chekaraou M, Brichler S, Mansour W, Le Gal F, Garba A, Dény P, Gordien E. A novel hepatitis B virus (HBV) subgenotype D (D8) strain, resulting from recombination between genotypes D and E, is circulating in Niger along with HBV/E strains. *J Gen Virol* 91(Pt 6): 1609-20, 2010.

ADA - American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37(1): S81-90, 2014.

Aires RS, Matos MA, Lopes CL, Teles SA, Kozlowski AG, Silva AM, Filho JA, Lago BV, Mello FC, Martins RM. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J Clin Virol* 54(4): 327-31, 2012.

Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: A meta-analysis of current literature. *Vaccine* 28(22): 3773-7, 2010.

Almeida ANF, Cárdenas AMC. Caracterização epidemiológica de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 de uma Unidade Básica de Saúde de Macapá - AP - Brasil. *Rev Ciênc Amazôn* 1(1): 74, 2013.

Almeida-Pititto B, Dias ML, de Moraes AC, Ferreira SR, Franco DR, Eliaschewitz FG. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8: 17-28, 2015.

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 39(1): S64-69, 2003.

Alvarado-Mora MV, Botelho L, Gomes-Gouvêa MS, de Souza VF, Nascimento MC, Pannuti CS, Carrilho FJ, Pinho JR. Detection of Hepatitis B virus subgenotype A1 in a Quilombo community from Maranhão, Brazil. *Virol J* 8: 415, 2011.

Alvarado-Mora MV, Pinho JR. Distribution of HBV genotypes in Latin America. *Antivir Ther* 18: 459-65, 2013.

André F. Hepatitis B epidemiology in Asia, The Middle East and Africa. *Vaccine* 18(1): S20-22, 2000.

Anjos GRLC, Martins RMB, Carneiro MAS, Brunini SM, Teles SA. Epidemiology of hepatitis B virus infection in first-time blood donors in the southwestern region of Goiás, central Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 33(1) 2011.

Araujo NM, Araujo OC, Silva EM, Villela-Nogueira CA, Nabuco LC, Parana R, Bessone F, Gomes SA, Trego C, Kay A. Identification of novel recombinants of hepatitis B virus genotypes F and G in human immunodeficiency virus-positive patients from Argentina and Brazil. *J Gen Virol* 94(1): 150-8, 2013.

Araújo NM, Branco-Vieira M, Silva ACM, Pilotto JH, Grinsztejn B, Almeida AJ, Trego C, Gomes AS. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients: Evaluation of biochemical, virological and molecular parameters. *Hepatol Res* 38: 1194-1203, 2008.

Araujo NM, Mello FC, Yoshida CF, Niel C, Gomes SA. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. *Arch Virol* 149(7): 1383-95, 2004.

- Araújo NM, Waizbort R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. *Infect Genet Evol* 11(6): 1199-207, 2011.
- Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 83: 2059-2073, 2002.
- Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)* 61: 531-540, 2011.
- Atkins M, Nolan M. Sexual transmission of hepatitis B. *Curr Opin Infect Dis* 18(1): 67-72, 2005.
- Ayoub WS, Keefe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 34(10): 1145-58, 2011.
- Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV Induced HCC: Major Risk Factors from Genetic to Molecular Level. *BioMed Research International* 2013: 1-14, 2013.
- Azevedo MSP, Cardoso DDP, Martins RMB, Daher RR; Camarota SCT, Barbosa AJ. Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia – Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop* 27(3): 157-62, 1994.
- Badur S, Akgün A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* (3): 229-37, 2001.
- Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z, Gao CL. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 20(39): 14156-71, 2014.
- Bancroft WH, Mundon FK, Russell PK. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J Immunol* 109: 842-848, 1972.
- Banerjee A, Kurbanov F, Datta S, Chandra PK, Tanaka Y, Mizokami M, Chakravarty R. Phylogenetic relatedness and genetic diversity of hepatitis B virus isolates in Eastern India. *J Med Virol* 78(9): 1164-74, 2006.
- Barros LA, Pessoni GC, Teles SA, Souza SM, Matos MA, Martins RM, Del-Rios NH, Matos MA, Carneiro MA. Epidemiology of the viral hepatitis B and C in female prisoners of Metropolitan Regional Prison Complex in the State of Goiás, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 46(1): 24-9, 2013.
- Bartenschlager R, Schaller H. Hepadnaviral assembly is initiated by polymerase binding to the encapsidation signal in the viral RNA genome. *EMBO J* 11(9): 3413-20, 1992.
- Bastos CC. Estudo soropidemiológico para o vírus da hepatite B, hepatite C e da imunodeficiência humana em pacientes com doenças falciformes. Dissertação de mestrado – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG) 79 p, 2000.
- Baumert TF, Rogers SA, Hasegawa K, Liang TJ. Two core promoter mutations identified in a hepatitis B virus strain associated with fulminant hepatitis result in enhanced viral replication. *J Clin Invest* 98(10): 2268-76, 1996.

Bayliss J, Nguyen T, Lesmana CR, Bowden S, Revill P. Advances in the molecular diagnosis of hepatitis B infection: providing insight into the next generation of disease. *Semin Liver Dis* 33(2): 113-21, 2013.

Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 13(1): 48-64, 2007.

Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 14: 617-632, 2000.

Bender TJ, Wise ME, Utah O, Moorman AC, Sharapov U, Drobeniuc J, Khudyakov Y, Fricchione M, White-Comstock MB, Thompson ND, Patel PR. Outbreak of hepatitis B virus infections associated with assisted monitoring of blood glucose in an assisted living facility-Virginia, 2010. *PLoS One* 7(12): e50012, 2012.

Bertolini DA, Gomes-Gouvêa MS, Guedes de Carvalho-Mello IM, Saraceni CP, Sitnik R, Grazziotin FG, Laurino JP, Fagundes NJ, Carrilho FJ, Pinho JR. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil. *Infect Genet Evol* 12(6): 1295-304, 2012.

Bertolini DA, Pinho JR, Saraceni CP, Moreira RC, Granato CF, Carrilho FJ. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Paraná State, Brazil. *Braz J Med Biol Re* 39(8):1083-90, 2006.

Bigger JW. Jaundice in syphilitics under treatment. *Lancet I*: 457, 1943.

Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, Porto L, Atencio R, Araujo M, Costa L, Monsalve DC, Torres JR, Fields HA, Lambert S, Van Geyt C, Norder H, Magnus LO, Echevarría JM, Stuyver L. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 36: 648-51, 1998.

Blumberg BS, Alten HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 191: 541, 1965.

Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med* 66: 924-931, 1967.

Blumberg BS, London WT, Sutnick AI. Relation of Australia Antigen to virus of hepatitis. *The Bulletin of Pathology*, 1969.

Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet I*:550-551, 1981.

Bonino F, Piratvisuth T, Brunetto MR, Liaw YF. Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. *Antivir Ther* 15(3): 35-44, 2010.

Borges AMT, Azevedo MSP, Martins RMB, Carneiro MAS, Naghettini A, Daher RR, Cardoso DDP. Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia – Goiás. *Rev Patol Trop* 26(1): 9-16, 1997.

Borges NB, Ferraz MB, Chacra AR. The cost of type 2 diabetes in Brazil: evaluation of a diabetes care center in the city of São Paulo, Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 6(1): 122, 2014.

Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, Diogo TM, Torquato MT, Oishi J, Leal AM. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population of 30 to 79 years of the city of São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53(6):726-32, 2009.

Bouchard MJ, Navas-Martin S. Hepatitis B and C virus hepatocarcinogenesis: Lessons learned and future challenges. *Cancer Letters*, 305: 123–143, 2011.

Bowyer SM, Sim JG. Relationships within and between genotypes of hepatitis B virus at points across the genome: footprints of recombination in certain isolates. *J Gen Virol* 81: 379-92, 2000.

Braga WS, Silva EB, Souza RA, Tosta CE. Seroprevalence of hepatitis B and malaria infection in Lábrea, Brazilian western Amazon: estimates of coinfection rates. *Rev Soc Bras Med Trop* 38(3):218-23, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. A B C D E das Hepatites Virais para Agentes Comunitários de Saúde. Brasília – DF, 2009.

Brasil. Ministério da saúde. Cadernos de atenção básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Diabetes Mellitus. Brasília-DF, 2013a.

Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>. Acesso em: 29 de junho de 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites a, b e c nas capitais do Brasil, 2010a.

Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites Virais: o Brasil está atento, 3ª edição. Brasília – DF, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 3ª edição. Brasília – DF, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Avaliação do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus no Brasil. Brasília, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações - 30 anos. Brasília - DF, 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Manual de aconselhamento em Hepatites Virais. Brasília -DF, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Programa Nacional de Imunizações - 40 anos. Brasília-DF, 2013b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Técnica conjunta nº:02/2013/CGPNI/DEVEP e CGDHRV/DST - AIDS/SVS/MS. "Ampliação da oferta da vacina da hepatite B para a faixa etária de 30 a 49 anos, 2013c. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/1372685606_11%20Nota%20Tecnica%20N%C2%BA%20022013%20-%20vacina%20hepatite%20B%2030%20a%2049%20anos.pdf Acesso em 18 de junho de 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília - DF, 2011b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota técnica nº 89/2010CGPNIDEVEP/SMS/MS. “Ampliação da oferta da

vacina hepatite B para faixa etária de 20 a 29 anos de idade,” 2010b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/legislacao/2012/51047>> Acesso em 18 de agosto 2014.

Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Departamento De Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral Do Programa Nacional De Imunizações. Informe Técnico Da Introdução Da Vacina Pentavalente - Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae tipo b (conjugada). Brasília – DF, 2012b.

Brooks J, Gelson W, Rushbrook SM. Therapeutic advances in the management of chronic hepatitis B infection. *Ther Adv Chronic Dis* 4(4): 157-66, 2013.

Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis. *World J Gastroenterol* 13(1): 65-73, 2007.

Buti M, Morillas RM, Pérez J, Prieto M, Solà R, Palau A, Diago M, Bonet L, Gallego A, García-Samaniego J, Testillano M, Rodríguez M, Castellano G, Gutiérrez ML, Delgado M, Mas A, Romero-Gómez M, Calleja JL, González-Guirado A, Arenas JJ, García-Buey L, Andrade R, Gila A; ORIENTE-2 study group. Entecavir has high efficacy and safety in white patients with chronic hepatitis B and comorbidities. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27(1): 46-54, 2015.

Cabezas-Fernandez M, Cabeza-Barrera M. Introduction of an automated system for the diagnosis and quantification of hepatitis B and hepatitis C viruses. *Open Virol J* 6: 122-34, 2012.

Candotti D, Lin CK, Belkhir D, Sakuldamrongpanich T, Biswas S, Lin S, Teo D, Ayob Y, Allain JP. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. *Gut* (20): 1-10, 2012.

Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World J Gastroenterol* 15(46): 5761-9, 2009.

Cardoso DDP, Azevedo MP P, Martins RMB; Barbosa AJ, Camarota SCT. Soroprevalencia para infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em população feminina de área urbana de Goiânia-Go. *Rev patol trop* 19(2): 135-41, 1990.

Cardoso DDP, Faria EL, Azevedo MSP, Queiroz DAO, Martins RMB, Souza TT, Daher RR, Martelli CMT. Soroepidemiologia para o vírus da hepatite B (VHB) em gestantes/parturientes e sua transmissão para recém-nascidos em Goiânia-GO. *Rev Soc Bras Med Trop* 29(4): 349-53, 1996.

Carey WD. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleve Clin J Med* 76(3): S2-5, 2009.

Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, Zuckerman AJ, Thomas HC. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336(8711): 325-9, 1990.

Carneiro AF, Daher RR. Soroprevalencia do Vírus e Hepatite B em Anestesiologistas. *Rev Bras Anesthesiol* 53(5): 672-679, 2003.

Castilho Mda C, Oliveira CM, Gimaque JB, Leão JD, Braga WS. Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus infection in isolated villages in the Western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 87(4): 768-74, 2012.

Cavinta L, Cao G, Schaefer S. Description of a new hepatitis B virus C6 subgenotype found in the Papua province of Indonesia and suggested renaming of a tentative C6 subgenotype found in the Philippines as subgenotype C7. *J Clin Microbiol* 47(9): 3068-9, 2009a.

Cavinta L, Sun J, May A, Yin J, von Meltzer M, Radtke M, Barzaga NG, Cao G, Schaefer S. A new isolate of hepatitis B virus from the Philippines possibly representing a new subgenotype C6. *J Med Virol* 81(6): 983-7, 2009b.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: transmission of HBV among assisted-living-facility residents - Virginia, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62(19): 389, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60: 1709-1711, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of hepatitis B and C viruses in outpatient settings- New York, Oklahoma, and Nebraska, 2000-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52(38): 901-6, 2003.

Chakravarty R, Chowdhury A, Chaudhuri S, Santra A, Neogi M, Rajendran K, Panda CK, Chakravarty M. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. *Public Health* 119(7): 647-54, 2005.

Chang FY, Shaio MF. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 28(2): 137-46, 1995.

Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 12(3): 160-167, 2007.

Chao DC, Hu KQ. Update on rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Drug Des Devel Ther* 7: 777-88, 2013.

Chen CH, Hung CH, Lee CM, Hu TH, Wang JH, Wang JC, Lu SN, Changchien CS. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 133(5): 1466-74, 2007.

Chen EQ, Zhou TY, Liu L, Liu C, Lei M, Tang H. A comparison of treatment with adefovir and entecavir for chronic hepatitis B in China: The 2-year results of a prospective study: Adefovir versus Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Hepat Mon* 11(1): 27-31, 2011.

Chen HF, Li CY, Chen P, See TT, Lee HY. Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients. *J Chin Med Assoc* 69(4): 146-52, 2006.

Chen P, Gan Y, Han N, Fang W, Li J, Zhao F, Hu K, Rayner S. Computational Evolutionary Analysis of the Overlapped Surface (S) and Polymerase (P) Region in Hepatitis B Virus Indicates the Spacer Domain in P Is Crucial for Survival. *PLoS One* 8(4): e60098, 2013a.

Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, Hu Y. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *PLoS One* 8(1): e55303, 2013b.

Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22(6): 1031-48, 2008.

Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 8(1): 7-12, 2009.

Chiao C, Morisky DE, Rosenberg R, Ksobiech K, Malow R. The relationship between HIV/Sexually Transmitted Infection risk and alcohol use during commercial sex episodes: results

from the study of female commercial sex workers in the Philippines. *Subst Use Misuse* 41(10-12):1509-33, 2006.

Clemens SAN, Da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R. Soroprevalencia para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 33(1): 1-10, 2000.

Costa EFA. Análise da soroprevalência para as infecções pelos vírus das hepatites B e C em idosos residentes em asilos no município de Goiânia. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical- IPTSP/UFG 106p, 2004.

Counard CA, Perz JF, Linchangco PC, Christiansen D, Ganova-Raeva L, Xia G, Jones S, Vernon MO. Acute Hepatitis B outbreaks related to fingerstick blood glucose monitoring in two assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 58(2): 306-11, 2010.

Couroucé-Pauty AM, Plançon A, Soulier JP. Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox Sang* 44(4): 197-211, 1983.

Crispim MA, Fraiji NA, Campello SC, Schrieffer NA, Stefani MM, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis* 14: 94, 2014.

Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* 7(3): 289-303, 2015.

Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol* 20(30): 10395-404, 2014.

Cross JC, Wen P, Rutter WJ. Transactivation by hepatitis B virus X protein is promiscuous and dependent on mitogen-activated cellular serine/threonine kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1; 90(17): 8078-82, 1993.

Cui C, Shi J, Hui L, Xi H, Zhuoma, Quni, Tsedan, Hu G. The dominant hepatitis B virus genotype identified in Tibet is a C/D hybrid. *J Gen Virol* 83: 2773-7, 2002.

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

Dash S, Rao KVS, Joshi B, Nayak NC, Panda SK. Significance of natural polymerized albumin and its receptor on hepatitis B infection of hepatocytes. *Hepatol* 13: 134-142, 1991.

Daw MA, El-Bouzedi A; In association with Libyan Study Group of Hepatitis & HIV. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C infection in Libya: results from a national population based survey. *BMC Infect Dis* 14: 17, 2014.

Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res* 38(6): 606-11, 2007.

Delaney IV WE, Yang H, Westland CE, Das K, Arnold E, Gibbs CS, Miller MD, Xiong S. The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. *J Virol* 77(21): 11833-41, 2003.

Delaney IV WE. Molecular virology of chronic hepatitis B and C: parallels, contrasts and impact on drug development and treatment outcome. *Antiviral Res* 99(1): 34-48, 2013.

- Delaney WE, Ray AS, Yang H, Qi X, Xiong S, Zhu Y, Miller MD. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 2471-2477, 2006.
- Demirturk N, Demirdal T. Inactive hepatitis B surface antigen carriers and intrafamilial transmission: results of a 10-year study. *Clin Mol Hepatol* 20(1): 56-60, 2014.
- Dény P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathol Biol (Paris)*. 58(4): 245-53, 2010.
- Devesa M, Rodríguez C, León G, Liprandi F, Pujol FH. Clade analysis and surface antigen polymorphism of hepatitis B virus American genotypes. *J Med Virol* 72(3): 377-84, 2004.
- Dias AL, Oliveira CM, Castilho Mda C, Silva Mdo S, Braga WS. Molecular characterization of the hepatitis B virus in autochthonous and endogenous populations in the Western Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 45(1): 9-12, 2012.
- Diercke M, Monazahian M, Petermann H, Gerlich WH, Schüttler CG, Wend U, Dehnert M, Dreesman J. Hepatitis B outbreak in a nursing home associated with reusable lancet devices for blood glucose monitoring, Northern Germany 2010. *J Med Virol* 87(4): 583-8, 2015.
- Doganci T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 11(3): 418-20, 2005.
- Dolan SA, Felizardo G, Barnes S, Cox TR, Patrick M, Ward KS, Arias KM. APIC position paper: safe injection, infusion, and medication vial practices in health care. *Am J Infect Control* 38(3): 167-72, 2010.
- Domingo E, Sheldon J, Perales C. Viral quasispecies evolution. *Microbiol Mol Biol Rev* 76(2): 159-216, 2012.
- Domingues CMAS, Teixeira AMS. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiol Serv Saúde* 22(1): 9-27, 2013.
- Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis* 14:397-408, 2010.
- Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, Aslam T, Patanwala I, Gaggar S, Cole M, Sumpter K, Stewart S, Rose J, Hudson M, Manas D, Reeves HL. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 60(1): 110-7, 2014.
- EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 57(1): 167-85, 2012.
- Elgouhari HM, Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: Understanding its epidemiology, course, and diagnosis. *Cleve Clin J Med* 75(12): 881-889, 2008.
- El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(3): 369-80, 2006.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126: 460-8, 2004.

Ephraim R, Nsiah P, Osakunor D, Adoba P, Sakyi S, Anto E. Seroprevalence of Hepatitis B and C Viral Infections among Type 2 Diabetics: A Cross-sectional Study in the Cape Coast Metropolis. *Ann Med Health Sci Res* 4(5): 719-22, 2014.

Esparza-Martín N, Hernández-Betancor A, Suria-González S, Batista-García F, Braillard-Pocard P, Sánchez-Santana AY, Guerra-Rodríguez R, Ramírez-Puga A, Checa-Andrés MD. Serology for hepatitis B and C, HIV and syphilis in the initial evaluation of diabetes patients referred for an external nephrology consultation. *Nefrologia* 33(1): 124-7, 2013.

Faleye TO, Adewumi MO, Ifeora IM, Omoruyi EC, Bakarey SA, Akere A, Awokunle F, Ajibola HO, Makanjuola DO, Adeniji JA. Detection of hepatitis B virus isolates with mutations associated with immune escape mutants among pregnant women in Ibadan, southwestern Nigeria. *Springerplus* 4:43, 2015.

Ferreira, CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol* 7(4): 473-487, 2004.

Ferreira MS. Diagnosis and treatment of hepatitis B. *Rev Soc Bras Med Trop* 33(4): 389-400, 2000.

Ferreira RC, Rodrigues FP, Teles SA, Lopes CL, Motta-Castro AR, Novais AC, Souto FJ, Martins RM. Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. *J Med Virol* 81(4): 602-9, 2009.

Ferreira RC, Teles SA, Dias MA, Tavares VR, Silva SA, Gomes SA, Yoshida CF, Martins RM. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(6): 689-92, 2006.

Flaum A, Malmros H, Persson E. Eine nosocomiale Ikterusepidemie. *Acta Med Scand* 16: 544-53, 1926.

Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B. *Rev Soc Bras Med Trop* 40(6): 672-677, 2007.

Fonseca JCF. Histórico das hepatites virais. *Rev Soc Bras Med Trop* 43(3): 322-330, 2010.

Food and Drug Administration (FDA). Fingerstick devices to obtain blood specimens, initial communication: risk of transmitting bloodborne pathogens. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm224135.htm>. Acesso em 06 de junho de 2015.

Food and Drug Administration (FDA). Hepatitis B and C Treatments. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HepatitisBC/ucm408658.htm>. Acesso em 29 de junho de 2015.

Forbi JC, Ben-Ayed Y, Xia GL, Vaughan G, Drobeniuc J, Switzer WM, Khudyakov YE. Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries. *J Clin Virol* 58(1): 59-66, 2013.

Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Orrasch M, Scaldaferri L, Di Bartolo P, Melandri P, Dei Cas A, Zavaroni I, Marchesini G. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 31: 146-152, 2008.

Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 4(3): 74-80, 2012.

Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 32(4): 741-50, 2009.

Freeman G. Epidemiology and incubation period of jaundice following yellow fever vaccination. *Am J Trop Med Hyg* 26:15-32, 1946.

Freitas J. Hepatites víricas perspectiva histórica, 2003. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/2373824/HEPATITES-VIRICAS-perspectiva-historica>. Acesso em: 24 de julho de 2013.

Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 21(1): 7-19, 2012.

Fuente RA, Gutiérrez ML, Garcia-Samaniego J, Fernández-Rodríguez C, Lledó JL, Castellano G. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 17(12): 1543-8, 2011.

Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 66(12): 2715-25, 2011.

Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*. 9(1): 52-61, 2002.

Fu SC, Huang YW, Wang TC, Hu JT, Chen DS, Yang SS. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with new onset diabetes: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 41(11): 1200-9, 2015.

Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350: 1118-1129, 2004.

Ganem D, Varmus HE. The molecular biology of the hepatitis B viruses. *Annu Rev Biochem* 56: 651-693, 1987.

Gao C, Fang L, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Potential role of diabetes mellitus in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a cross-sectional case-control study from Chinese patients with HBV infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 12(4): 385-93, 2013.

Gao C, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma: comparison of Chinese patients with and without HBV-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 16(35): 4467-75, 2010.

Garcia PD, Ou J, Rutter WJ, Walter P. Targeting of precore protein of hepatitis B virus to the endoplasmic reticulum membrane: after signal peptide cleavage translocation can be aborted and the product released into the cytoplasm. *J Cell Biol* 106: 1093-1104, 1988.

Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virol J* 10: 239, 2013.

Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 132(4): 1574-85, 2007.

Ghosh S, Banerjee P, Deny P, Mondal RK, Nandi M, Roychoudhury A, Das K, Banerjee S, Santra A, Zoulim F, Chowdhury A, Datta S. New HBV subgenotype D9, a novel D/C recombinant, identified in patients with chronic HBeAg-negative infection in Eastern India. *J Viral Hepat* 20(3): 209-18, 2013.

Giles JP, McCollum RW, Berndstrom LW Jr, Krugman S. Relation of Australia/SH Antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *N Engl J Med* 281(3):119-22, 1969.

Glebe D, Bremer CM. The Molecular Virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 33: 103-112, 2013.

Gluud L, Gluud C. Meta-analyses on viral hepatitis. *Infect Dis Clin* 315-330, 2009.

Groff DP, Simões PWTA, Fagundes ALSC. Adesão ao tratamento dos pacientes diabéticos tipo II usuários da estratégia saúde da família situada no bairro Metrópol de Criciúma, SC. *Arq Catarin Med* 40(3), 2011.

Gulcan A, Gulcan E, Toker A, Bulut I, Akcan Y. Evaluation of risk factors and seroprevalence of hepatitis B and C in diabetic patients in Kutahya, Turkey. *J Investig Med* 56(6): 858-63, 2008.

Gunardi H, Zaimi LF, Soedjatmiko, Turyadi, Harahap AR, Muljono DH. Current Prevalence of Hepatitis B Infection among Parturient Women in Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indones* 46(1): 3-9, 2014.

Guo X, Jin Y, Qian G, Tu H. Sequential accumulation of the mutations in core promoter of hepatitis B virus is associated with the development of hepatocellular carcinoma in Qidong, China. *J Hepatol* 49(5): 718-25, 2008.

Gutiérrez C, Devesa M, Loureiro CL, Leon G, Liprandi F and Pujol FH. Molecular and serological evaluation of surface antigen negative hepatitis B virus infection in blood donors from Venezuela. *J Med Virol* 73(2): 200-207, 2004.

Halegoua-De Marzio D, Hann HW. Then and now: the progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World J Gastroenterol* 20(2): 401-13, 2014.

Han K, Shao X, Zheng H, Wu C, Zhu J, Zheng X, Zhang Y. Revaccination of non- and low-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule. *Hum Vaccin Immunother* 8(12): 1845-9, 2012.

Hannoun C, Krogsgaard K, Horal P, Lindh M. Genotype mixtures of hepatitis B virus in patients treated with interferon. *J Infect Dis* 186: 752-9, 2002.

Hannoun C, Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Phylogeny of African complete genomes reveals a West African genotype A subtype of hepatitis B virus and relatedness between Somali and Asian A1 sequences. *J Gen Virol* 86: 2163-2167, 2005.

Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 36(5): 1206-13, 2002.

Hatami H, Salehi M, Sanei E, Khosravi S, Alavian SM. Intra-familial Transmission of Hepatitis B virus Infection in Zahedan. *Iran Red Crescent Med J* 15(1): 4-8, 2013.

- He B, Fan Q, Yang F, Hu T, Qiu W, Feng Y, Li Z, Li Y, Zhang F, Guo H, Zou X, Tu C. Hepatitis virus in long-fingered bats, Myanmar. *Emerg Infect Dis.* 19(4): 638-40, 2013.
- Hollinger FB. Hepatitis B virus genetic diversity and its impact on diagnostic assays. *J Viral Hepat* 14(1): 11-15, 2007.
- Horvat RT. Diagnostic and Clinical Relevance of HBV Mutations. *Lab Med* 42(8): 488-496, 2011.
- Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2: 50-57, 2005.
- Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 35(6): 1522-7, 2002.
- Hubschen J M, Mbah P O, Forbi J C, Otegbayo J A, Olinger C M, Charpentier E, Muller C P. Detection of a new subgenotype of hepatitis B virus genotype A in Cameroon but not in neighbouring Nigeria. *Clin Microbiol Infect* 17: 88-94, 2011.
- Hurie MB, Mast EE, Davis JP. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States-born children of Hmong refugees. *Pediatrics* 89(2): 269-73, 1992.
- Huy TT, Ushijima H, Sata T, Abe K. Genomic characterization of HBV genotype F in Bolivia: genotype F subgenotypes correlate with geographic distribution and T(1858) variant. *Arch Virol* 151(3): 589-97, 2006.
- Huy TTT, Ngoc TT, Abe K. New Complex Recombinant Genotype of Hepatitis B Virus Identified in Vietnam. *J Virol* 82(11): 5657-5663, 2008.
- Hwang EW, Cheung R. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. *N A J Med Sci* 4(1): 7-13, 2011.
- IBGE. Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Rio de Janeiro 2010.
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses), Master Species List version 3 (MSL29) 2014a. Disponível em: http://www.ictvonline.org/proposals/2014.001aV.A.v1.Orthohepadnavirus_sp.pdf. Acesso em: 30 de junho de 2015.
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). Master Species List version 3 (MSL29), 2014b. Disponível em: [HTTP://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp](http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp). Acesso em: 30 de junho de 2015.
- Janahi EM. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in Bahrain, 2000 through 2010. *PLoS One* 9(2): e87599, 2014.
- Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayad B, Afsharian M, Rahimi M, Shahebrahimi K, Salari F. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Caspian J Intern Med* 4(1): 603-6, 2013.
- Jiang H, Wang J, Zhao W. Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(1): 11-8, 2013.

- Junqueira AL, Tavares VR, Martins RM, Frauzino KV, da Costa e Silva AM, Minamisava R, Teles SA. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into ventrogluteal vs. anterolateral thigh sites in infants: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 47(9): 1074-9, 2010.
- Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E. Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion. *World J Gastroenterol* 21(2): 541-8, 2015.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Acute exacerbations of chronic hepatitis B are rarely associated with superinfection of hepatitis B virus. *Hepatology* 34: 817-23, 2001.
- Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J Intern Med* 26(3): 255-61, 2011.
- Kao WH, Chiu SY, Yang KC, Chen HH. Diabetes, hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma: A case-control study in hepatitis endemic area. *Hepatol Res* 42(8): 774-81, 2012.
- Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 35: 922-929, 2002a.
- Kato H, Orito E, Gish RG, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol* 76(12): 6131-7, 2002b.
- Kay A, Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res* 127: 164-176, 2007.
- Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 26(1): 144-52, 2011.
- Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis Bviruses. *J Gen Virol* 83: 1267-1280, 2002.
- Klingmuller U, Schaller H. Hepadnavirus infection requires interaction between the viral pre-S domain and a specific hepatocellular receptor. *J Virol* 67: 7414-7422, 1993.
- Koo YX, Tan DS, Tan IB, Quek R, Tao M, Lim ST. "Anti-HBc alone" in human immunodeficiency virus-positive and immuno-suppressed lymphoma patients. *World J Gastroenterol* 15(30): 3834-5, 2009.
- Korkmaz H, Kesli R, Onder Pamuk B, Ipekci SH, Terzi Y, Kebapcilar L. Assessment of evidence for positive association and seroprevalence of hepatitis B and C in diabetic patients in a developing country. *J Investig Med* 63(2): 251-7, 2015.
- Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 5(9): 470-478, 2013.
- Ko WH, Chiu SY, Yang KC, Chen HH. Diabetes, hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma: A case-control study in hepatitis endemic area. *Hepatol Res* 42(8): 774-81, 2012.
- Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 16(2):65-72, 2005.

- Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *J Viral Hepat* 12(5): 456-464, 2005.
- Kuntz E, Kuntz HD. Principles and practice, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 369, 2002.
- Kurbanov F, Tanaka Y, Fujiwara K, Sugauchi F, Mbanya D, Zekeng L, Ndembu N, Ngansop C, Kaptue L, Miura T, Ido E, Hayami M, Ichimura H, Mizokami M. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon. *J Gen Virol* 86: 2047-2056, 2005.
- Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res* 40(1): 14-30, 2010.
- Kwei K, Tang X, Lok AS, Sureau C, Garcia T, Li J, Wands J, Tong S. Impaired virion secretion by hepatitis B virus immune escape mutants and its rescue by wild-type envelope proteins or a second-site mutation. *Journal de Virology* 87: 2352-2357, 2013.
- Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 17: 87-95, 2011.
- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 362(9401): 2089-94, 2003.
- Lam YF, Yuen MF, Seto WK, Lai CL. Current Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Efficacy and Safety. *Curr Hepat Rep* 10(4): 235-243, 2011.
- Lanford RE, Chavez D, Brasky KM, Burns RB, Rico-Hesse R. Isolation of a hepadnavirus from the woolly monkey, a New World primate. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 5757-5761, 1998.
- Lanini S, Vicenzo P, Lauria FN, Fusco FM, Nisii C, Ippolito G. Patient to patient transmission of hepatitis B virus: a systematic review of reports on outbreaks between 1992 and 2007. *BMC Medicine* 7:15, 2009.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11: 97-107, 2004.
- Le Bouvier GL. The heterogeneity of Australia antigen. *J Infect Dis* 123(6): 671-675, 1971, apud Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 83: 1267-1280, 2002.
- Lee AJ, Lee CH, Jeon CH. Analysis of reverse transcriptase gene mutations in the hepatitis B virus at a university hospital in Korea. *Ann Lab Med* 34(3): 230-4, 2014.
- Lee BS, Park EC, Park SW, Nam CM, Roh J. Hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, and their synergism for cholangiocarcinoma development: a case-control study in Korea. *World J Gastroenterol* 21(2): 502-10, 2015.
- Lee JH, Han KH, Lee JM, Park JH, Kim HS. Impact of hepatitis B virus (HBV) x gene mutations on hepatocellular carcinoma development in chronic HBV infection. *Clin Vaccine Immunol* 18(6): 914-21, 2011.
- Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol* 17(3): 283-9, 2011.

- Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 17(4): 409-14, 2002.
- Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 53:68-75, 2011.
- Lewis-Ximenez LL, do O KM, Ginuino CF, Silva JC, Schatzmayr HG, Stuver S, Yoshida CF. Risk factors for hepatitis B virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health*. 2: 26, 2002.
- Li Q, Li WW, Yang X, Fan WB, Yu JH, Xie SS, Liu L, Ma LX, Chen SJ, Kato N. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 131(5): 1197-202, 2012.
- Lian JS, Zeng LY, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 19(37): 6278-83, 2013.
- Liang TJ. Hepatitis B: The virus and Disease. *Hepatol* 49: S13-S21, 2009.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 373: 582-592, 2009.
- Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 126-130, 2011.
- Lindenberg Ade S1, Motta-Castro AR, Puga MA, Ortiz Tanaka TS, Torres MS, Fernandes-Fitts SM, Cunha RV. Decrease in hepatitis B prevalence among blood donors in Central-West Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 19(1): 7, 2013.
- Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis* 33(2): 97-102, 2013.
- Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, Cao G. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 101(15): 1066-82, 2009.
- Liu X, Schinazi RF. Hepatitis B virus resistance to lamivudine and its clinical implications. *Antivir Chem Chemother* 13(3): 143-55, 2002.
- Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol* 62: S76-S86, 2015.
- Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. *Semin Liver Dis* 23: 5-20, 2003.
- Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. *Liver International* 26: 11-22, 2006.
- Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 24: 3-10, 2004.
- Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatol* 46: 254-265, 2007.

- Lopes CLR, Martins RMB, Teles SA, Silva AS, Maggi PS, Yoshida CFT. Perfil soroepidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodialise de Goiânia-Goiás, Brasil Central. *Rev Soc Bras Med Trop* 34(6): 543-548, 2001.
- Luna EJ, Moraes JC, Silveira L, Salinas HS. Efficacy and safety of the Brazilian vaccine against hepatitis B in newborns. *Rev Saude Publica* 43(6):1014-20, 2009.
- Luxmi S, Sattar RA, Ara J. Association of non-alcoholic fatty liver with type 2 diabetes mellitus. *Association of Non Alcoholic Fatty Liver* 188-193, 2008.
- Lyra R, Silva Rdos S, Montenegro RM Jr, Matos MV, César NJ, Maurício-da-Silva L. Prevalence of diabetes and associated factors in an urban adult population of low educational level and income from the Brazilian Northeast wilderness. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54 (6): 560-566, 2010.
- Ma Q, Wang Y. Comprehensive analysis of the prevalence of hepatitis B virus escape mutations in the major hydrophilic region of surface antigen. *J Med Virol* 84(2): 198-206, 2012.
- MacCallum FO. Homologous serum hepatitis. *Lancet* 2: 691-692, 1947.
- Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 7(5): 457-64, 2008.
- Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Yaseri M, Soati F, Atrkar-Roushan Z. Intrafamilial spread of hepatitis B virus in Guilan Province-North of Iran. *Int J Mol Epidemiol Genet* 28; 4(4): 250-7, 2013.
- Marinho TA, Lopes CL, Teles SA, Matos MA, Matos MA, Kozłowski AG, Oliveira MP, Silva AM, Martins RM. Epidemiology of hepatitis B virus infection among recyclable waste collectors in central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 47(1): 18-23, 2014.
- Marion PL, Oshiro LS, Regnery DC, Scullard GH, Robinson WS. A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B of humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 2941-2945, 1980.
- Martelli CM, Andrade AL, Cardoso DDP, Sousa LC, Almeida e Silva S, Sousa MA, Zicker F. Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em prisioneiros e primodoadores de sangue. *Rev Saude Publica* 24: 270-276, 1990.
- Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J Virol* 36: 829-836, 1980.
- Matos MAD, Reis NR, Kosłowski AG, Teles SA, Motta-Castro ARC, Melo FCA, Gomes SA, Martins RMB. Epidemiological study of hepatitis A, B, and C in the largest Afro-Brazilian isolated community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103: 899-905, 2009.
- Mbayed VA, Barbini L, López JL, Campos RH. Phylogenetic analysis of the hepatitis B virus (HBV) genotype F including Argentine isolates. *Arch Virol* 146(9): 1803-10, 2001.
- McMahon BJ. Natural History of Chronic Hepatitis B. *Clin Liver Dis* 14: 381-396, 2010.
- McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 3: 334-342, 2009.

- Mekonnen D, Gebre-Selassie S, Fantaw S, Hunegnaw A, Mihret A. Prevalence of hepatitis B virus in patients with diabetes mellitus: a comparative cross sectional study at Woldiya General Hospital, Ethiopia. *Pan Afr Med J* 17: 40, 2014.
- Meldal BH, Moula NM, Barnes IH, Boukef K, Allain JP. A novel hepatitis B virus subgenotype, D7, in Tunisian blood donors. *J Gen Virol* 90: 1622-8, 2009.
- Mello FC, Araujo OC, Lago BV, Motta-Castro AR, Moraes MT, Gomes SA, Bello G, Araujo NM. Phylogeography and evolutionary history of hepatitis B virus genotype F in Brazil. *Virol J* 10: 236, 2013.
- Mello FCA, Martel N, Gomes SA, Araújo NM. Expression of Hepatitis B Virus Surface Antigen Containing Y100C Variant Frequently Detected in Occult HBV Infection. *Hepat Res Treat* 2011, 2011.
- Mello FCA, Souto FJD, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HSM, Franz HCF, Saraiva JCP, Virgolino HA, Motta-Castro AR, Melo MMM, Martins RMB, Gomes SA. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiol* 7: 103, 2007.
- Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 38: 1075-1086, 2003.
- Milich DR, McLachlan A. The nucleocapsid of hepatitis B virus is both a T-cellindependent and a T-cell-dependent antigen. *Science* 234: 1398-1401, 1986.
- Mincis M. Doença hepática induzida por drogas. In: Mincis M, editor, *Gastroenterologia e Hepatologia*, 4th Ed., São Paulo: Casa Lemos Editorial, 883-891, 2008.
- Modeneze DM, Vilarta R, Maciel ES, Sonati JG, Souza MESN, Boccaletto EMA. Nível de atividade física de portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em comunidade carente no Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)* 45(1):78-86, 2012.
- Moraes TC. Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em uma população institucionalizada portadora de doença mental. Dissertacao de mestrado – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG) 84 p, 2013.
- Motta-Castro AR, Martins RM, Araujo NM Niel C, Facholi GB, Lago BV, Mello FCA, Gomes SA. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in a isolated Afro-Brazilian community. *Arch Virol* 153: 2197-2205, 2008.
- Motta-Castro AR, Martins RMB, Yoshida CFT, Teles SA, Paniago AM, Lima KM, Gomes AS. Hepatitis B virus infection in isolated Afro-Brazilian communities. *J Med Virol* 77: 188-193, 2005.
- Moura IF, Lopes EP, Alvarado-Mora MV, Pinho JR, Carrilho FJ. Phylogenetic analysis and subgenotypic distribution of the hepatitis B virus in Recife, Brazil. *Infect Genet Evol* 14: 195-199, 2013.
- Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab* 18(3): 187-201, 1992.
- Mu SC, Wang GM, Jow GM, Chen BF. Impact of universal vaccination on intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 83(5): 783-90, 2011.

- Mulyanto, Depamede SN, Surayah K, Tjahyono AA, Jirintai, Nagashima S, Takahashi M, Okamoto H. Identification and characterization of novel hepatitis B virus subgenotype C10 in Nusa Tenggara, Indonesia. *Arch Virol* 155(5): 705-15, 2010.
- Mulyanto, Depamede SN, Surayah K, Tsuda F, Ichiyama K, Takahashi M, Okamoto H. A nationwide molecular epidemiological study on hepatitis B virus in Indonesia: identification of two novel subgenotypes, B8 and C7. *Arch Virol* 154(7): 1047-59, 2009.
- Mulyanto, Depamede SN, Wahyono A, Jirintai, Nagashima S, Takahashi M, Okamoto H. Analysis of the full-length genomes of novel hepatitis B virus subgenotypes C11 and C12 in Papua, Indonesia. *J Med Virol* 83(1): 54-64, 2011.
- Mulyanto, Pancawardani P, Depamede SN, Wahyono A, Jirintai S, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Identification of four novel subgenotypes (C13-C16) and two inter-genotypic recombinants (C12/G and C13/B3) of hepatitis B virus in Papua province, Indonesia. *Virus Res* 163(1): 129-40, 2012.
- Muselmani W, Habbal W, Monem F. Prevalence of "anti-HBc alone" among Syrian blood donors. *J Infect Dev Ctries* 8(8): 1013-5, 2014.
- Nabuco LC, Mello FC, Gomes Sde A, Perez RM, Soares JA, Coelho HS, Nogueira CA. Hepatitis B virus genotypes in Southeast Brazil and its relationship with histological features. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107(6):785-9, 2012.
- Nagasaki F, Niitsuma H, Cervantes JG, Chiba M, Hong S, Ojima T, Ueno Y, Bondoc E, Kobayashi K, Ishii M, Shimosegawa T. Analysis of the entire nucleotide sequence of hepatitis B virus genotype B in the Philippines reveals a new subgenotype of genotype B. *J Gen Virol* 87(5): 1175-80, 2006.
- Neurath AR, Kent SBH, Strick N, Parker N. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell* 46: 429-36, 1986.
- Ng SA, Lee C. Hepatitis B virus X gene and hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol* 46(8): 974-90, 2011.
- Ngui SL, Hallet R, Teo CG. Natural and iatrogenic variation in hepatitis B virus. *Rev Med Virol* 9(3): 183-209, 1999.
- Nishikawa H, Osaki Y. Clinical significance of occult hepatitis B infection in progression of liver disease and carcinogenesis. *J Cancer* 4(6): 473-80, 2013.
- Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, Robertson BH, Locarnini S, Magnius LO. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 47(6): 289-309, 2004.
- Norder H, CouroucéAM, Magnius LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol* 73(12): 3141-3145, 1992a.
- Norder H, Hammas B, Lofdahl S, Couroucé AM, Magnius LO. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 73(5): 1201-1208, 1992b.
- Nunes TSON, Lacet C. História natural da hepatite B crônica. *Rev Bras Clin Med* 7: 124-131, 2009.

Nurainy N, Muljono DH, Sudoyo H, Marzuki S. Genetic study of hepatitis B virus in Indonesia reveals a new subgenotype of genotype B in east Nusa Tenggara. *Arch Virol* 153(6): 1057-65, 2008.

Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 17(12): 1553-7, 2011.

Okamoto H, Imai M, Kametani M, Makamura T, Mayumi M. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus in a 54-year-old woman who contracted the infection through materno-fetal transmission. *Jpn J Exp Med* 57: 231-236, 1987a.

Okamoto H, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Site-directed mutagenesis of hepatitis B surface antigen sequence at codon 160 from arginine to lysine for conversion of subtypic determinant from r to w. *Biochem Biophys Res Commun* 148(1): 500-4, 1987b.

Okamoto H, Tsuda F, Akahane F, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 68: 8102-8110, 1994.

Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 69: 2575-2583, 1988.

Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, Yamanaka T, Miyazaki Y, Sugai Y, Tsuda F, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B Viruses with PrecoreRegion Defects Prevail in Persistently Infected Hosts along with Seroconversion to the Antibody against e Antigen. *J Virol* 64(3): 1298-1303, 1990.

Okan V, Araz M, Aktaran S, Karşligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 56(3): 175-7, 2002.

Olinger C M, Venard V, Njayou M, Oyefolu A O B, Maïga I, Kemp A J, Omilabu S A, le Faou A, Muller C P. Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B virus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations. *J Gen Virol* 87: 1163-1173, 2006.

Olinger CM, Jutavijittum P, Hübschen JM, Yousukh A, Samouny B, Thammavong T, Toriyama K, Muller CP. Possible new hepatitis B virus genotype, southeast Asia. *Emerg Infect Dis* 14(11):1777-80, 2008.

Oliveira MD, Martins RMB, Matos MA, Ferreira RC, Dias MA, Carneiro RC, Junqueira AL, Teles SA. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection and high rate of response to hepatitis B virus Butang vaccine in adolescents from low income families in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 251-256, 2006.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B, 2002 Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who_dscr_2002_2.pdf.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Diabetes, Fact Sheet n°312, 2015a. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Acesso em 21 de abril de 2015.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Hepatitis B. Fact sheet n°204, 2015b. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>> Acesso em: 08 de maio de 2014

OMS (Organização Mundial de Saúde). Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 84(40): 405-19, 2009.

Onyekwere CA, Anomneze EE, Wali SS. Prevalence of serological markers of chronic hepatitis B virus infection in diabetics in the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *Niger Postgrad Med J* 9(3): 129-33, 2002.

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 30(12): 2212-9, 2012.

Owiredu WK, Kramvis A, Kew MC. Hepatitis B virus DNA in serum of healthy black African adults positive for hepatitis B surface antibody alone: possible association with recombination between genotypes A and D. *J Med Virol* 64: 441-54, 2001.

Park TJ, Hwang JY, Go MJ, Lee HJ, Jang HB, Choi Y, Kang JH, Park KH, Choi MG, Song J, Kim BJ, Lee JY. Genome-wide association study of liver enzymes in Korean children. *Genomics Inform* 11(3): 149-54, 2013.

Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Ximenes RA. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 81(2): 240-247, 2009.

Perz JF, Fiore AE. Preventing the transmission of bloodborne viruses during glucose monitoring: lessons learned from recent outbreaks. *J Am Med Dir Assoc* 7(1):65-6, 2006.

Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A, Raffa G, Alibrandi A, Cutroneo G, Favaloro A, Maimone S, Squadrito G, Raimondo G. Impact of Hepatitis B Virus (HBV) PreS/S Genomic Variability on HBV Surface Antigen and HBV DNA Serum Levels. *Hepatology* 56(2): 434-443, 2012.

Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32(4): 461-76, 2013.

Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol* 155(2): 149-58, 2010.

Porto SO, Cardoso DDP, Queiroz DA, Rosa H, Andrade AL, Zicker F, Martelli CM. Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in central Brazil. *J Adolesc Health* 15(7): 577-81, 1994.

Pourkarim M R, Lemey P, Amini-Bavil-Olyaei S, Maes P, Van Ranst M. Novel hepatitis B virus subgenotype A6 in African–Belgian patients. *J Clin Virol* 47: 93-96, 2010a.

Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol* 20(23): 7152-68, 2014.

Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Lemey P, Maes P, Van Ranst M. Are hepatitis B virus "subgenotypes" defined accurately? *J Clin Virol* 47(4): 356-60, 2010b.

- Prince A M. An antigen detected in the blood during the incubation period of sérum hepatitis. *Proc Nat Acad Sci USA* 60: 814, 1968.
- Qu LS, Liu TT, Jin F, Guo YM, Chen TY, Ni ZP, Shen XZ. Combined pre-S deletion and core promoter mutations related to hepatocellular carcinoma: A nested case-control study in China. *Hepatol Res* 41(1): 54-63, 2011.
- Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol* 35(1): 39-52, 2013.
- Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46: 160-170, 2007.
- Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol* 67: 454-457, 2002.
- Ren X, Xu Z, Liu Y, Li X, Bai S, Ding N, Zhong Y, Wang L, Mao P, Zolium F, Xu D. Hepatitis B Virus genotype and basal core promoter/precore mutations are associated with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure without pre-existing liver cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis* 17: 887-895, 2010.
- Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 23: 283-291, 2007.
- Revill P, Locarnini S. HBV variants: clinical segnificance and public health implications. *Hep B Annual* 2: 74-92, 2005.
- Rezaee-Zavareh MS, Einollahi B. Hepatitis B vaccination: needs a revision. *Hepat Mon* 14(3): e17461, 2014.
- Rodriguez-Frias F, Buti M, Tabernero D, Homs M. Quasispecies structure, corerstone of hepatitis B virus infection: Mass sequencing approach. *World J Gastroenterol* 19(41): 6995-7023, 2013.
- Roman S, Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World J Gastroenterol* 19(33): 5446-53, 2013.
- Romano L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Dig Liver Dis* 43 (1): S2-7, 2011.
- Rosa H, Costa APVF, Ferraz ML, Pedroza SC, Andrade ANSS, Martelli CMT, Zicker F. Associacao entre hanseniaze e infeccao pelo virus da hepatite B. Estudo de prevalencia realizado em Goiania, Brasil Central. *Rev Inst Méd trop S. Paulo* 34(5), 1992.
- Saeed U, Waheed Y, Ashraf M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pac J Trop Dis* 4(2): 88-96, 2014.
- Saggurti N, Schensul SL, Singh R. Alcohol use, sexual risk behavior and STIs among married men in Mumbai, India. *AIDS Behav* 14: S40-7, 2010.
- Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. *Infect Immun* 28(1): 127-31, 1980.
- Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, Co J, Clavio J, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Quino A, Ueda R, Sollano J, Mizokami M. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *J Gen Virol* 87: 1873-82, 2006.

- Sakamoto T, Tanaka Y, Simonetti J, Osiowy C, Borresen ML, Koch A, Kurbanov F, Sugiyama M, Minuk GY, McMahon BJ, Joh T, Mizokami M. Classification of hepatitis B virus genotype B into 2 major types based on characterization of a novel subgenotype in Arctic indigenous populations. *J Infect Dis* 196(10): 1487-92, 2007.
- Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, Rubino C, Barone M, Lunetta M. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 48(2): 147-51, 2000.
- Santos AO, Alvarado-Mora MV, Botelho L, Vieira DS, Pinho JR, Carrilho FJ, Honda ER, Salcedo JM. Characterization of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients from Rondônia, Brazil. *Viol J* 7: 315, 2010.
- Schädler S, Hildt E. HBV Life Cycle: Entry and Morphogenesis. *Viruses* 1: 185-209, 2009.
- Schaefer MK, Shehab N, Perz JF. Calling it 'multidose' doesn't make it so: inappropriate sharing and contamination of parenteral medication vials. *Am J Infect Control* 38(7):580-1, 2010.
- Schaefer S, Magnus L, Norder H. Under construction: classification of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes. *Intervirology* 52(6): 323-5, 2009.
- Schaffzin JK, Southwick KL, Clement EJ, Konings F, Ganova-Raeva L, Xia G, Khudyakov Y, Johnson GS. Transmission of hepatitis B virus associated with assisted monitoring of blood glucose at an assisted living facility in New York State. *Am J Infect Control* 40: 726-31, 2012.
- Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 35(12): 2690-7, 2012a.
- Schillie SF, Xing J, Murphy TV, Hu DJ. Prevalence of hepatitis B virus infection among persons with diagnosed diabetes mellitus in the United States, 1999–2010. *J Viral Hepat.* 19(9): 674-6. 2012b.
- Schmid R. History de viral hepatitis: A tale of dogmas and misinterpretations. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 718-722, 2001.
- Scott-Sheldon LA, Carey MP, Venable PA, Senn TE, Coury-Doniger P, Urban MA. Alcohol consumption, drug use, and condom use among STD clinic patients. *J Stud Alcohol Drugs* 70(5):762-70, 2009.
- Seddigh-Tonekaboni S, Waters JA, Jeffers S, Gehrke R, Ofenloch B, Horsch A, Hess G, Thomas HC, Karayiannis P. Effect of variation in the common "a" determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 60: 113-121, 2000.
- Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *MicrobiolMolBiol Rev* 64(1): 51-68, 2000.
- Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 479-480: 672-86, 2015.
- Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, Nunez M, Mauss S, Lutz T, Klausen G, Locarnini S, Soriano V. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 10: 727-734, 2005.
- Shen L, Zhang X, Hu D, Feng T, Li H, Lu Y, Huang J. Hepatitis B virus X (HBx) play an anti-apoptosis role in hepatic progenitor cells by activating Wnt/b-catenin pathway. *Mol Cell Biochem* 383: 213-222, 2013.

Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 28: 112-25, 2006.

Shi M, Zhang Y, Zhang J, Liu W, Xing L. Hepatitis B virus genotypes, precore mutations, and basal core promoter mutations in HBV-infected Chinese patients with persistently normal alanine aminotransferase and low serum HBV-DNA levels. *Braz J Infect Dis* 16(1): 52-6, 2012.

Shi W, Zhang Z, Ling C, Zheng W, Zhu C, Carr MJ, Higgins D. Hepatitis B virus subgenotyping: History, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infection, genetics and Evolution* 16(2013): 355-361, 2013.

Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 15(25): 3099-105, 2009.

Shiffman ML. Management of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 4: 75-91, 2010.

Silva CO, Azevedo Mda S, Soares CM, Martins RMB, Ramos CH, Daher RR, Cardoso DDP. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in individuals with clinical evidence of hepatitis in Goiania, Goias. Detection of viral DNA and determination of subtypes. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 44: 331-334, 2002.

Silva PA, Fiaccadori FS, Borges AM, Silva SA, Daher RR, Martins RMB, Cardoso DDP. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiania, Goias. *Rev Soc Bras Med Trop* 38: 153-156, 2005.

Silva RCP, Simões MJS, Leite AA. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos com diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Ciênc. Farm Básica Apl* 28(1): 113-121, 2007.

Son Huy D, Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Van Nguyen N, Miyakawa Y, Tanaka J. High prevalences of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam. *Hepatol Res* 45(3):259-68, 2015.

Souza, MM, Barbosa MA, Borges AM, Daher RR, Martins RM, Cardoso DD. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em portadores de doença mental. *Rev Bras Psiquiatr* 26: 35-38, 2004.

Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G, Salamone F, Massarone M, La Mura V, Mazzotti A, Bruno A, Marchesini G. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol* 48(4): 337-43, 2011.

Sprengel R, Kaleta EF, Will H. Isolation and characterization of a hepatitis B virus endemic in herons. *J Virol* 62: 3832-3839, 1988.

Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection. *Ann Gastroenterol* 27(1):15-19, 2014.

Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt S, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 81: 67-74, 2000.

Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 33(3): 751-7, 2001.

Su H, Liu Y, Xu Z, Cheng S, Ye H, Xu Q, Liu Q, Tan S, Xu D, Liu Y. A novel complex A/C/G intergenotypic recombinant of hepatitis B virus isolated in southern China. *PLoS One* 9(1): e84005, 2014.

Sugauchi F, Mizokami M, Orito E, Ohno T, Kato H, Suzuki S, Kimura Y, Ueda R, Butterworth LA, Cooksley WG. A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 82: 883-92, 2001.

Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76: 5985-5992, 2002.

Summers J, Smolec JM, Snyder R. A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 4533-4537, 1978.

Svicher V, Cento V, Salpini R, Mercurio F, Fraune M, Beggel B, Han Y, Gori C, Wittkop L, Bertoli A, Micheli V, Gubertini G, Longo R, Romano S, Visca M, Gallinaro V, Marino N, Mazzotta F, De Sanctis GM, Fleury H, Trimoulet P, Angelico M, Cappiello G, Zhang XX, Verheyen J, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF. Role of hepatitis B virus genetic barrier in drug-resistance and immune-escape development. *Dig Liver Dis* 43(12): 975-83, 2011.

Tacke F, Gehrke C, Luedde T, Heim Albert, Manns MP and Trutwein C. Basal Core Promotor and Precore Mutations in the Hepatitis B Virus Genome Enhance Replication Efficacy of Lamivudine-Resistant Mutants. *J Virol* 78(16): 8524-35, 2004.

Tana MM, Hoofnagle JH. Scar undone: long-term therapy of hepatitis B. *Lancet* 381(9865): 433-4, 2013.

Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol.* 20(20): 6262-78, 2014.

Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S. Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci* 97(10): 977-983, 2006.

Tatematsu T, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A Genetic Variant of Hepatitis B virus Divergent from Known Human and Ape Genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 22(4): 10538-10547, 2009.

Tatsukawa M, Takaki A, Shiraha H, Koike K, Iwasaki Y, Kobashi H, Fujioka S, Sakaguchi K, Yamamoto K. Hepatitis B virus core promoter mutations G1613A and C1653T are significantly associated with hepatocellular carcinoma in genotype C HBV-infected patients. *BMC Cancer* 11: 458, 2011.

Tavares RS, Barbosa AP, Teles SA, Carneiro MAS, Lopes CLR, Silva AS, Yoshida CFT, Martins RMB. Infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos em Goiás: soroprevalência, fatores de risco associados e resposta vacinal. *Rev Bras Hematol Hemoter* 26(3): 183-188, 2004.

Te HS, Jesen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 14(1): 1-21, 2010.

Te HS. Diagnostic Approach to Hepatitis B Virus (HBV) Infection. *N A J Med Sci* 4(1): 27-34, 2011.

Tegegne D, Desta K, Tegbaru B, Tilahun T. Seroprevalence and transmission of Hepatitis B virus among delivering women and their new born in selected health facilities, Addis Ababa, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes* 7(1): 239, 2014.

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

Teles SA, Martins RMB, Silva AS, Gomes DMF, Cardoso DDP, Vanderborght BO, Yoshida CFT. Hepatitis B virus infection profile in Central Brazilian hemodialysis population. *Rev Inst Med trop S Paulo* 40(5), 1998.

Thompson ND, Perz JF. Eliminating the Blood: Ongoing Outbreaks of Hepatitis B Virus Infection and the Need for Innovative Glucose Monitoring Technologies. *J Diabetes Sci Technol* 3(2): 283-288, 2009.

Thung SN, Gerber MA. Polyalbumin receptors: their role in the attachment of hepatitis B virus to hepatocytes. *Semin Liver Dis* 4: 69-75, 1984.

Trepó C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 384(9959): 2053-63, 2014.

Tu H, Bonura C, Giannini C, Mouly H, Soussan P, Kew M, Paterlini-Bréchet P, Bréchet C, Kremsdorf D. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res* 61(21): 7803-10, 2001.

Urone N, Di Marco V, Cacopardo B, Craxì A, Ferraro D. Impact of HBV genotypes A and D genetic variability on infection evolution. *Infect Genet Evol* 33: 281-7, 2015.

Utsumi T, Lusida MI, Yano Y, Nugrahaputra VE, Amin M, Juniastuti, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H. Complete genome sequence and phylogenetic relatedness of hepatitis B virus isolates in Papua, Indonesia. *J Clin Microbiol* 47(6):1842-7, 2009.

Valsamakis A. Molecular Testing the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 20(3): 426-436, 2007.

van der Kuyl AC, Zorgdrager F, Hogema B, Bakker M, Jurriaans S, Back NK, Berkhout B, Zaaijer HL, Cornelissen M. High prevalence of hepatitis B virus dual infection with genotypes A and G in HIV-1 infected men in Amsterdam, the Netherlands, during 2000-2011. *BMC Infect Dis.* 14; 13:540, 2013.

Van Hemert FJ, Van de Klundert MAA, Lukashov VV, Kootstra NA, Berkhout B, Zaaijer HL. Protein X of hepatitis B virus: origin and structure similarity with the central domain of DNA glycosylase. *PLoS One* 6(8): e23392, 2011.

Viana S, Parana R, Moreira RC, Compri AC, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 73: 808-814, 2005.

Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Cai Q, Xu W, Li H, Fazio S, Linton MF, Raiford D, Zheng W, Shu XO. Liver enzymes, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in middle-aged, urban Chinese men. *Metab Syndr Relat Disord* 9(4):305-11, 2011.

Voegt H. Zur Aethiologie der Hepatitis epidemica. *Munch Med Wschr* 89: 76, 1942.

- Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol* 32: 102-112, 2005.
- Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am* 98(1): 1-16, 2014.
- Xu C, Zhou W, Wang Y, Qiao L. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 345(2): 216-22, 2013.
- Yee JK. A liver-specific enhancer in the core promoter region of human hepatitis B virus. *Science* 246(4930):658-61, 1989.
- Yeh CT, Shen CH, Tai DI, Chu CM, and Liaw YF. Identification and characterization of a prevalent hepatitis B virus X protein mutant in Taiwanese patients with hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 19: 5213-5220, 2000.
- Yin J, Xie J, Liu S, Zhang H, Han L, Lu W, Shen Q, Xu G, Dong H, Shen J, Zhang J, Han J, Wang L, Liu Y, Wang F, Zhao J, Zhang Q, Ni W, Wang H, Cao G. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 106(1): 81-92, 2011.
- Younossi ZM, Stepanova M. Changes in hepatitis A and B vaccination rates in adult patients with chronic liver diseases and diabetes in the U.S. population. *Hepatology* 54(4): 1167-78, 2011.
- Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 101(5): 1009-17, 2004.
- Yu H, Quan Yuan, Sheng-Xiang Ge, Hurng-Yi Wang, Ya-Li Zhang, Qing-Rui Chen, Jun Zhang, Pei-Jer Chen, Ning-Shao Xia. Molecular and Phylogenetic Analyses Suggest an Additional Hepatitis B Virus Genotype ‘‘I’’. *Plos One* 5(2): 92-97, 2010.
- Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 138-43, 2011.
- Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine* 26(49): 6266-73, 2008.
- Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, Zhou Y, Zhang L, Zhang H, Liu X. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr* 173(9): 1161-8, 2014a.
- Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon* 11(2): 86-91, 2011.
- Zhang X, Dong N, Zhang H, You J, Wang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on human telomerase reverse transcriptase expression and activity in hepatoma cells. *J Lab Clin Med* 145(2): 98-104, 2005.
- Zhang XD, Wang Y, Ye LH. Hepatitis B virus X protein accelerates the development of hepatoma. *Cancer Biol Med* 11(3): 182-90, 2014b.
- Zhao P, Wang C, Huang L, Xu D, Li T. Comparison of rescue strategies in lamivudine-resistant patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 96(2): 100-4, 2012.

Zhao S, Tang L, Fan X, Chen L, Zhou R, Dai X. *Virol J* 7: 211, 2010.

Zheng Z, Zhang C, Yan J, Ruan Y, Zhao X, San X, Mao Y, Sun Q, Zhang K, Fan Z. Diabetes mellitus is associated with hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study in hepatitis endemic area. *PLoS One* 8(12): e84776, 2013.

Zhou YJ. A virus possibly associated with hepatitis and hepatoma in ducks. *Shan Med J* 3: 641-644, 1980.

Zobeiri M. Occult hepatitis B: clinical viewpoint and management. *Hepat Res Treat* 2013: 259148, 2013.

Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Mutations of the surface protein of hepatitis B virus. *Antiviral Research* 60: 75-78, 2003.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo 1- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás – UFG, Protocolo nº 029/2013

Apêndice A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apêndice B- Questionário estruturado aplicado aos pacientes convidados



Goiânia, 25 de março de 2013.

PARECER CONSUBSTANCIADO
Protocolo nº 029/13

I – Identificação

-**Título:** *Investigação do perfil sorológico, epidemiológico e molecular da infecção pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia – Goiás.*

-**Pesquisadora responsável:** Márcia Alves Dias de Matos

-**Instituição onde será realizado o estudo:** Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG

-**Data de apresentação ao CEP/UFG:** 31/01/2013

-**Área Temática:** grupo III

Comentários do relator frente à Resolução CNS 196/96 e complementares em particular sobre:

II – Estrutura do Protocolo

Todos os documentos necessários constam no protocolo.

III – Projeto de pesquisa

a) Descrição sucinta das justificativas e objetivos do projeto.

Estudos sobre o HBV e HCV em pacientes com diabetes apresentam grande relevância clínica, uma vez que a diabetes está associada à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) que, assim como nas hepatites virais, altera os níveis das enzimas hepáticas. Apesar da relevância dos aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados à infecção pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com DM, até o presente momento, são escassos os dados relacionados a essa temática no Brasil. Dessa forma, o objetivo geral do presente trabalho é investigar o perfil epidemiológico e molecular da infecção pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia-Goiás. Especificamente pretende-se: Estimar a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e HCV em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia-GO; Analisar os fatores de risco associados à infecção pelo HBV e HCV nesta população; Identificar os genótipos do HBV e HCV circulantes nos pacientes diabéticos; Investigar o índice de cobertura vacinal contra hepatite B na população estudada.

b) Análise das questões éticas.

Os sujeitos da pesquisa serão aproximadamente 400 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 da cidade de Goiânia-Goiás. Segundo a pesquisadora os possíveis locais de acesso aos pacientes, dentre as unidades de atendimento de saúde pública e/ou da Atenção Básica Saúde da Família (UABSF) estão sendo mapeados. As unidades estão sendo contactadas e serão agendadas reuniões para esclarecimento do projeto de pesquisa, bem como para autorização da realização da pesquisa pelo representante legal da instituição. No entanto a pesquisadora ainda não possui a autorização das instituições.

c) Descrição clara do desenho e metodologias do projeto.

Comitê de Ética em Pesquisa/CEP
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/PRPPG-UFG, Caixa Postal: 131, Fone: (51) 3521-1215.
Campus Samambaia (Campus II) - CEP:74001-970, Goiânia – Goiás, Fone: (51-62) 3521-1215.
Email: cep.prppg.ufg@gmail.com



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



A coleta de dados (entrevistas e coleta de amostras de sangue) será realizada no período de período de abril/2013 a janeiro de 2014.

A pesquisa consiste em um estudo observacional, analítico, de corte transversal a ser realizado no período de abril/2013 a abril/2016.

Após informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, os indivíduos que se voluntariarem e consentirem em participar da investigação, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), serão entrevistados para obtenção de dados demográficos e fatores de risco associados à infecção pelo HBV/HCV. Será coletada uma amostra de sangue (10 mL), por punção venosa, utilizando agulha e seringa descartáveis. O sangue será transportado pela equipe, em caixa apropriada, até o Laboratório de Virologia (IPTSP/UFG), onde ocorrerá a centrifugação para obtenção dos soropelotas. Os soropelotas serão armazenados a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos e moleculares. Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos e moleculares serão digitados em um banco de dados no programa Epi-Info, desenvolvido pelo Centers for Disease Control and Prevention, Estados Unidos da América. Inicialmente, será estimado o risco de soropositividade ao HBV/HCV (Anti-HBc) associado aos fatores investigados. Os fatores estatisticamente significante ($p < 0,05$) serão submetidos à análise logística (SPSS versão 11.0 for Windows). Os testes de χ^2 , χ^2 para tendência e Exato de Fisher serão utilizados quando apropriados.

d) **Referência exclusiva aos critérios de participação (recrutamento, critérios de inclusão/exclusão, interrupção da pesquisa).**

Os critérios de inclusão dos sujeitos na pesquisa serão o fato de os sujeitos serem portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, terem idade superior a 18 anos e consentirem em participar do estudo mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Serão excluídos da pesquisa aqueles sujeitos que forem menores de 18 anos. O recrutamento dos pacientes será realizado nas unidades de saúde, por uma equipe de pesquisadores envolvidos no estudo, sendo que todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, serão convidados a participar da pesquisa. Após a informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, serão selecionados os indivíduos que se voluntariarem e consentirem em participar da investigação, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

e) **Identificação dos riscos e possíveis benefícios aos sujeitos.**

Em relação aos benefícios, segundo a pesquisadora, o projeto contribuirá o primeiro estudo brasileiro a realizar a análise sorológica, epidemiológica e molecular da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes diabéticos, e também, será o primeiro estudo sobre a hepatite C neste grupo populacional na região estudada. Ainda segundo a pesquisadora, essas informações são relevantes para o nosso País e para o Estado de Goiás e visam direcionar o diagnóstico, prevenção e controle das doenças virais nesta população.

f) **Adequação das condições para realização da pesquisa.**

Segundo a pesquisadora, o Laboratório de Virologia/IPTSP-UFG dispõe de infraestrutura, materiais e equipamentos necessários para a realização da pesquisa. Foram apresentados endereços eletrônicos dos currículos lattes da pesquisadora e de todos os demais pesquisadores participantes.

IV - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

a) **Avaliação do processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/PRPPG-UFG, Caixa Postal: 131, Edifício da Reitoria, Piso 1, Campus Samambaia (Campus II) - CEP: 74001-970, Goiânia - Goiás, Fone: (55-62) 3521-1215.
Email: cep.prppg.ufg@gmail.com



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



O recrutamento dos pacientes será realizado nas unidades de saúde, por uma equipe de pesquisadores envolvidos no estudo, sendo que todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 2, serão convidados a participar da pesquisa. Após informação prévia sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, farão parte da pesquisa os indivíduos que se voluntariarem e consentirem em participar da investigação, mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

b) Análise do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - o TCLE precisa ser revisado nos seguintes aspectos:

-Informar no TCLE que os sujeitos da pesquisa podem ligar a cobrar para a pesquisadora para esclarecer dúvidas sobre a pesquisa.

c) Verificação das garantias de privacidade e confidencialidade - estas previstas no TCLE.

V- Parecer do CEP: consideramos o Protocolo 029/13 Aprovado, s.n. de este Comitê.

OBSERVAÇÃO: INFORMAR NO TCLE QUE OS SUJEITOS DA PESQUISA PODEM LIGAR A COBRAR PARA A PESQUISADORA RESPONSÁVEL PELA PESQUISA PARA ESCLARECER POSSÍVEIS DÚVIDAS.

VI - Data da reunião: 25/03/13


Prof. João Batista de Souza
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Prof. João Batista de Souza
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/UFG

Apêndice A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário(a), de uma pesquisa. Meu nome é **Márcia Alves Dias de Matos**, sou a pesquisadora responsável, e minha área de atuação é Microbiologia/Virologia.

Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado(a) de forma alguma.

Em caso de dúvida **sobre a pesquisa**, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Profa. Márcia Alves Dias de Matos, Profa. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro nos telefones: (62) 3209-6129. Em casos de dúvidas **sobre os seus direitos** como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, nos telefones: 3521-1075 ou 3521-1076.

Investigação do perfil sorológico, epidemiológico e molecular da infecção pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2
TÍTULO: em Goiânia- Goiás

-Márcia Alves Dias de Matos (IPTSP/UFG)

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-6129

e-mail: marciaalvesdias@yahoo.com.br

- Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)

TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-6129

e-mail: megmar242@gmail.com

- Marcos André de Matos (FEN/UFG)

TELEFONE PARA CONTATO: (62) 3209-6280 (RAMAL 208)

e-mail: marcosdeminas@yahoo.com.br

PESQUISADORES PARTICIPANTES:

Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Sheila Araujo Teles (FEN/UFG)

Profa. Dra. Carmen Luci Rodrigues Lopes (FEN/UFG)

Ms. Laidilce Teles Zatta (SMS/GO)

Enf. Carmelita Gomes Rosa (SMS/GO)

Dra. Nádia Rúbia da Silva Reis (IPTSP/UFG)

Mestranda Juliana Menara S. Marques (IPTSP/UFG)

Biomédica Aline Garcia Kozlowski (SMS/GO)

Doutoranda Nativa Helena Alves Del-Rios (IPTSP/UFG)
Mestranda Lyriane Apolinário de Araújo (IPTSP/UFG)
Biomédico Ágabo Macedo C. Silva (IPTSP/UFG)
Graduanda Kamilla Nogueira Pimentel (IPTSP/UFG)
Graduanda Andrea Alves de Andrade (IPTSP/UFG)

OBJETIVO DO ESTUDO:

Para ampliar o conhecimento sobre as hepatites B e C em nossa região, nos propomos a realizar este estudo cujo objetivo geral é determinar a frequência destas viroses em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e conhecer sobre os vírus circulantes na população estudada.

CONDUÇÃO DO ESTUDO

Será realizada entrevista pela equipe, após consentimento dos participantes. O roteiro a ser utilizado é constituído de duas partes, a primeira se refere aos dados sócio-demográficos e, a segunda parte, sobre possíveis fatores de risco associados às infecções pelos vírus das hepatites B e C.

Após a entrevista, será coletada um pouco de sangue (10 mL), que será transportado para o Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, onde os soros serão congelados a -20 °C até a realização dos exames para diagnóstico das hepatites B e C.

RISCOS

Para a realização dos exames, uma amostra sanguínea será coletada por punção da veia cubital com seringa e agulha descartáveis, procedimento realizado rotineiramente e considerado de baixo risco, podendo ocasionar um ligeiro desconforto ou hematoma, o qual desaparece após poucos dias sem maiores danos.

BENEFÍCIOS

Os benefícios diretos com a participação neste estudo incluem o conhecimento sobre o estado de portador ou não do vírus da hepatite B e/ou vírus da hepatite C, bem como fornecer informações que visem medidas de prevenção e controle para estas infecções, que poderão ser adotadas a partir do desenvolvimento deste projeto. Todos os participantes receberão os resultados dos exames realizados. Os portadores desses vírus serão orientados quanto ao acompanhamento por médicos especialistas. Informamos, ainda, que este estudo não prevê o oferecimento de transporte ou outro tipo de auxílio financeiro aos participantes.

CONFIDENCIABILIDADE E PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO

A sua participação neste estudo se dará apenas no momento da entrevista. Se você concordar em participar, as informações obtidas relacionadas à sua pessoa serão registradas em formulários próprios. Os dados e resultados serão armazenados e analisados por computador na forma de códigos, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em segredo o tempo todo. Portanto, o seu nome não constará nos formulários ou em qualquer outro registro ou publicação. Ainda, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Nome e Assinatura do pesquisador _____

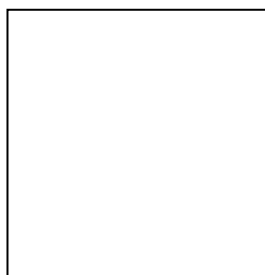
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG/ CPF/ n.º de prontuário/ n.º de matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo _____, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento, se for o caso).

Local e data: _____

Nome e Assinatura do sujeito: _____

Impressão digital:



ATENÇÃO: para pesquisas envolvendo portadores de perturbação mental ou doença mental e sujeitos em substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, cujo Termo de Consentimento será assinado por seus representantes legais:

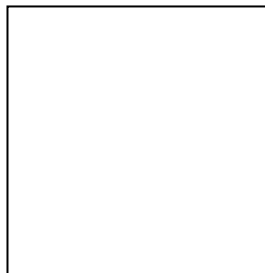
Eu, _____, RG/ CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo sua participação no estudo _____, como sujeito. Fui devidamente

informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) _____
sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e
benefícios decorrentes da sua participação. Foi-me garantido que posso retirar meu
consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou
interrupção do acompanhamento/ assistência/tratamento prestado ao sujeito pesquisado.

Local e data: _____

Nome e Assinatura do(a) Responsável: _____

Impressão Digital:



Apêndice B- Questionário estruturado aplicado aos pacientes convidados

Investigação do perfil sorológico, epidemiológico e molecular da infecção pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em Goiânia- Goiás

Data da coleta: __/__/____

INDEX:

1.	PSF: _____ Equipe: _____ ACS: _____ Prontuário: _____ Bairro: _____	
2.	Nome: _____	
3.	Endereço: _____ Telefone para contato: _____	
4.	Filiação (Nome da mãe): _____	
5.	Data de nascimento: __/__/____ Idade: _____	Idade ()
6.	Sexo: Fem (1) Masc (2)	Sexo ()
7.	Cor/Raça (IBGE): Branca (1) Amarela (2) Parda (3) Preta (4) Indígena (5)	Cor ()
8.	Naturalidade: _____	Nat ()
9.	Já morou em outra Cidade/Estado? _____ Quanto tempo? _____	Proc ()
10.	Estado civil: Solteiro (1) União Consensual/Casado (2) Viúvo (3) Separado (4)	EstCivil ()
11.	Grau de Instrução (anos): _____	GrauInstr ()
12.	Renda Familiar (reais): _____	RenFam ()
13.	Profissão: _____	Prof ()
14.	Teve icterícia ou hepatite? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Ict/Hepatite ()
15.	Diabetes na família? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Irmão (1) Pai (2) Mãe (3) Cônjuge (4) Filho(a) (5) Outro (6)	DiabetesFam () FamDiab ()
16.	Hepatite na família? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Irmão (1) Pai (2) Mãe (3) Cônjuge (4) Filho(a) (5) Outro (6)	HepatiteFam () Conthep ()
17.	Já recebeu transfusão sanguínea? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Número de transfusões? _____ Ano da primeira transfusão: _____	Transf () Ntransf () Período ()
18.	Já fez cirurgia? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Cirurg ()
19.	Já fez acupuntura? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Acup ()
20.	Tem alguma tatuagem e/ou “piercing”? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Tat/Pierc ()
21.	Tratamento dentário? Prático (1) Graduado (2) S/Trat (3) S/Inf (9)	TratDent ()
22.	Já fez ou faz hemodiálise? Não (0) Sim (1)	Hem ()

Onde? _____ Quanto tempo? _____	OndeHemod () TempHemod ()
23. Já usou drogas? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Tipo: Não injetável (1) Injetável (2) Qual? _____	Drog () TDrog ()
24. Já compartilhou objetos uso pessoal? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Qual? Alicate () Cortador de unhas () Barbeador () Outro_____	ObjPessoal () TipoObj ()
25. Já compartilhou objeto perfuro-cortante? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Seringa (1) Agulha (2) Lanceta (3) ()Outro_____	ObjCortDB () TipoObjDB ()
26. Onde você mede a glicose? _____	OndeMedeGli ()
27. Já compartilhou o aparelho de HGT? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Com quem? _____	HGT () CompHGT ()
28. Usa Insulina: Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	UsaINSU ()
29. Já compartilhou frasco de insulina? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Com quem? _____	Insulina () CompINSU ()
30. Onde você aplica a insulina? Casa (1) Posto de Saúde (2) Farmácia (3) Outros (4)	OndeAplica ()
31. Nas últimas 4 semanas você tomou alguma bebida alcoólica? Não bebo (1) Bebo todos os dias(2) Bebo pelo menos uma vez na semana (3) Bebo menos de 1 vez por mês (4)	BebAlcoólic ()
32. Já foi preso? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Número de vezes: _____	Preso () Vezespreso ()
33. Tem ou teve atividade sexual? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Nº de parceiros? _____ últimos seis meses? _____	AtvSex () NParc () NParc6m ()
34. Já teve relação sexual com parceiro do mesmo sexo? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	Parcmsexo ()
35. Faz uso de preservativo? Sempre (1) Ocasionalmente(2) Nunca(3)	UsoPres ()
36. Fez uso de preservativo na última relação sexual? Não (0) Sim (1) S/Inf (9)	PresUltRel ()
37. Já teve alguma DST? Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Qual? _____	DST ()
38. Vacina contra Hepatite B: Não (0) Sim (1) S/Inf (9) Caso afirmativo nº doses _____ Relato (1) Cartão (2)	Vac () Doses () RelCart ()
Resultados dos testes laboratoriais (Realizados antes desta pesquisa) :	
Anti-HIV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHIVSUS ()
HBV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	HBVSUS ()
HBV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	HBVSUS ()
HBsAg: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	HBsAgSUS ()
Anti-HBc Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHBcSUS ()

Anti-HBs: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHBsSUS ()
Anti-HCV: Não reagente (0) Reagente (1) S/Inf (9)	AntiHCVSUS ()
TGO: _____	
TGP: _____	
Observações: _____	



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE JULIANA MENARA DE SOUZA MARQUES - Aos quinze dias do mês de julho do ano de 2015 (15/07/2015), às 08:30 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. MARCIA ALVES DIAS DE MATOS, MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO e REGINA MARIA BRINGEL MARTINS, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“Investigação soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em Goiânia, Goiás”**, em nível de **MESTRADO**, de autoria de **JULIANA MENARA DE SOUZA MARQUES**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora, Profa. Dra. MARCIA ALVES DIAS DE MATOS, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1271/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Marcia Alves Dias de Matos

Prof. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

Prof. Dra. Regina Maria Bringel Martins

Aprovada / Reprovada

Aprovada
Aprovada
Aprovada

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata Habilitada, (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 10 h 45 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, JOSÉ CLEMENTINO DE OLIVEIRA NETO, secretário do Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Assinatura

Profa. Dra. Marcia Alves Dias de Matos (IPTSP/UFG)

Prof. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)

Prof. Dra. Regina Maria Bringel Martins (IPTSP/UFG)

Secretário da Pós-Graduação:

Marcia Alves Dias de Matos
Megmar
Regina Maria Bringel Martins
José Clementino de Oliveira Neto