

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM

MICHELE DIAS DA SILVA OLIVEIRA

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE B (HBV) E AVALIAÇÃO DA SOROCONVERSÃO À
VACINA BUTANG® EM ADOLESCENTES DA PERIFERIA DA
REGIÃO METROPOLITANA DE GOIÂNIA, GOIÁS**

**GOIÂNIA
2005**

MICHELE DIAS DA SILVA OLIVEIRA

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE B (HBV) E AVALIAÇÃO DA SOROCONVERSÃO À
VACINA BUTANG® EM ADOLESCENTES DA PERIFERIA DA
REGIÃO METROPOLITANA DE GOIÂNIA, GOIÁS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação – Nível Mestrado – da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Cuidado em Enfermagem

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar em Saúde e Enfermagem

Orientador: Profa. Dra. Sheila Araújo Teles

**GOIÂNIA
2005**

MICHELE DIAS DA SILVA OLIVEIRA

**ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE B (HBV) E AVALIAÇÃO DA SOROCONVERSÃO À
VACINA BUTANG® EM ADOLESCENTES DA PERIFERIA DA
REGIÃO METROPOLITANA DE GOIÂNIA, GOIÁS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação – Nível Mestrado – da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Defendido e aprovado em _____ de _____ de _____, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes examinadores:

Profa. Dra. Sheila Araujo Teles (presidente)

Instituição: Universidade Federal de Goiás - Faculdade de Enfermagem

Assinatura:

Profa Dra. Regina Maria Bringel Martins

Instituição: Universidade Federal de Goiás - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública

Assinatura:

Dra. Clara Fumiko Tachibana Yoshida

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz

Assinatura:

*Aos meus queridos pais José Eustáquio
e Fátima pela presença constante em
minha vida;*

*Ao meu esposo Denes, pela
cumplicidade e compreensão nas horas
mais difíceis dessa trajetória.*

AGRADECIMENTOS

- A Deus por permitir que meu sonho se tornasse em realidade;
- À minha estimada orientadora Profa. Dra. Sheila Araújo Teles, por tornar-me melhor como profissional e pessoa, através de seus exemplos de competência, sabedoria e fortaleza;
- A Profa. Dra. Regina Maria Bringel Martins pela receptividade, contribuição, disponibilidade e incentivo durante todo o processo;
- Ao Prof. Dr. Marcelo Medeiros e Profa. Dra. Anaclara Ferreira Veiga Tipple, pelas sugestões que muito acrescentaram a este estudo;
- A Profa. Dra. Denise Bouttelet Munari, coordenadora da Pós-graduação Stricto Sensu da FEN/UFG, pelo seu trabalho de excelência;
- Ao bolsista de iniciação científica Marcos André de Matos, pelo companheirismo e auxílio nas coletas de sangue, execução das entrevistas e vacinação dos adolescentes;
- As graduandas Valéria Pagoto e Pricilla Diniz pela disponibilidade durante todo o trabalho de campo;
- Aos integrantes do grupo de pesquisa do Laboratório de Virologia do IPTSP: Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, Doutorandas Márcia Alves Dias e Renata Carneiro Ferreira, Mestrandas Aline G. Kozlowski, Nádia R. S. Reis, Biomédico Ágabo Macedo da Costa e Silva e, bolsistas de iniciação científica Viviane R. Tavares, Laura B. do Nascimento e Nara R. Freitas, pelo auxílio incondicional no trabalho de campo e realização dos exames sorológicos e moleculares;
- À enfermeira Núria Neres do Vale, coordenadora da Vigilância epidemiológica de Aparecida de Goiânia, por fornecer a vacina recombinante Butang[®] contra a hepatite B;
- A biomédica Izolina Maria Xavier Rodrigues do Hospital das Clínicas/UFG, pela realização da análise quantitativa do anti-HBs;
- As colegas de Pós-Graduação: Karina Machado Siqueira e Ângela Lima Pereira, pela amizade e companheirismo;

- A servidora técnica Célia Pereira de Castro, da FEN/UFG, pelo carinho e incentivo;
- Aos diretores das escolas Adeclides Aparecido da Silva e Elma Alves Dias, por autorizarem e facilitarem a realização deste estudo;
- Especialmente aos adolescentes e seus respectivos responsáveis, pela credibilidade e respeito a todos os profissionais e alunos envolvidos neste estudo.



“...ao mesmo tempo que a gente quer conhecer, quer sair correndo. Na mesma hora que a gente acha bonito, a gente já acha feio. Na mesma hora que a gente gosta, a gente já não gosta mais”.

Depoimento de adolescentes (CADETE, 1994).

RESUMO

Para investigar o perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B e avaliar a soroconversão à vacina Butang[®] em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 664 indivíduos de 12 a 19 anos foram entrevistados sobre dados pessoais e fatores de risco para a infecção pelo HBV. A seguir, foram coletadas amostras sanguíneas para detecção dos marcadores sorológicos do HBV (HBsAg, antiHBs e anti-HBc) pelo ensaio imunoenzimático (ELISA). As amostras HBsAg reagentes foram subtipadas por ELISA e, submetidas à detecção do HBV DNA pela reação em cadeia da polimerase, sendo as positivas genotipadas por análise do polimorfismo de fragmentos de restrição (RFLP). A todos os adolescentes suscetíveis foram oferecidas três doses de 20 µg da vacina Butang[®], e a resposta vacinal detectada cerca de 45 dias após a última dose. Uma prevalência global de 5,9% (IC 95%: 4,3 – 8,0) foi encontrada, variando de 2,4% (IC 95%: 0,7-6,3) a 17,3% (IC 95%:11,0-26,0). Todos os adolescentes HBsAg positivos foram infectados com amostras do subtipo *adw*₂ e genótipo A. Possuir 16 a 19 anos de idade, estudar no período noturno, na escola B, ser natural de outro estado e usar “*body piercing*”, foram fatores independentemente associados à positividade ao HBV. Um total de 304 adolescentes eram suscetíveis ao vírus da hepatite B. Destes, 182 receberam o esquema completo da vacina Butang[®] e, em 170 foi possível avaliar a resposta vacinal. Todos desenvolveram anticorpos anti-HBs em níveis protetores, sendo a maioria com títulos superiores a 1.000 mUI/mL. A média geométrica dos títulos (GMT) de anti-HBs foi igual a 4.344 mUI/mL (IC 95%: 3.492 – 5.404). Os resultados desta investigação ratificam a importância da vacinação contra hepatite B na população de adolescentes, principalmente para os de baixa renda, cujas condições sociais parecem favorecer a disseminação viral. A utilização da Butang[®], com o presente esquema, deve garantir títulos protetores de anti-HBs em uma fase crítica para infecção pelo HBV como a adolescência e vida adulta jovem.

ABSTRACT

To evaluate the seroepidemiology profile of the hepatitis B virus infection, and the response to Butang[®] vaccine in adolescents from a low-income region in the Metropolitan Area of Goiânia city, Goiás, 664 individuals with 12 to 19 years old were interviewed regarding socio-demographic and HBV risk factors. After, blood samples were collected and serum samples were tested for HBV markers (HBsAg, anti-HBs and anti-HBc) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). HBsAg positive samples were subtyped by ELISA and HBV DNA detected by polymerase chain reaction. Positive samples were genotyped by restriction fragment length polymorphism (RFLP) method. Three doses of 20µg of the Butang[®] vaccine were offered to all susceptible adolescents, and the vaccine response was evaluated nearly 45 days after. A global prevalence of 5.9% (CI 95%: 4.3 – 8.0) was found, ranging from to 2.4% (CI 95%: 0.7 - 6.3) to 17.3% (CI 95%:11.0 - 26.0). All HBsAg positive adolescents were infected with HBV isolates of subtype *adw₂* and genotype A. Age of 16 to 19 years, attending in evening classes, school B, birth in other state, and body piercing were independently associated to HBV positivity. A total of 304 adolescents were susceptible to hepatitis B virus. Of them, 182 compliance with the full vaccine scheme, and in 170 the vaccine response was evaluated. All developed protector anti-HBs titers, being the majority with titers higher than 1.000 mUI/mL. The anti-HBs geometric means titers (GMT) were equal to 4.344 mUI/mL (CI 95%: 3.492 – 5.404). These findings ratify the importance of hepatitis B vaccine to adolescents, mainly to low income ones whose social conditions should support the viral dissemination. The administration of the present scheme of Butang[®] should guarantee protective anti-HBs levels to individuals at a critical time for hepatitis B acquiring such as latter adolescence and adulthood.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do vírus da hepatite B	16
Figura 2. Micrografia eletrônica do vírion e sub-partículas não infecciosas	16
Figura 3. Perfil sorológico da hepatite B aguda.....	21
Figura 4. Perfil sorológico da hepatite B crônica	21
Figura 5. Distribuição geográfica do HBV	27
Figura 6. Países membros da OMS que implementaram a vacina contra hepatite B em seus programas de imunização	32
Figura 7. Prevalência para o HBV, ajustada por faixa etária em 664 adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, 2003	48
Figura 8. Distribuição dos adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, considerando a positividade para os marcadores do HBV e a adesão a vacina contra hepatite B no ambiente escolar, 2003.....	49
Figura 9. Resposta à vacina recombinante Butang [®] em 170 adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, 2003	50

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características sócio-demográficas dos adolescentes (n=664) da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003..... 46
- Tabela.2.** Prevalência dos marcadores sorológicos para o HBV em adolescentes (n=664) da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003 47
- Tabela 3.** Variáveis associadas à infecção pelo HBV em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003..... 52
- Tabela 4.** Subtipos e genótipos do HBV em quatro amostras HBsAg reagentes detectadas em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003..... 53

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Prevalência do HBV em populações específicas em Goiânia-Goiás...28
- Quadro 2.** Distribuição da infecção pela hepatite B em adolescentes.....31

SUMÁRIO

RESUMO	08
ABSTRACT	09
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE QUADROS	12
1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Breve histórico	15
1.2 Biologia do HBV.....	15
1.3 Variabilidade do HBV.....	18
1.4 Diagnóstico laboratorial da hepatite B	20
1.5 Aspectos clínicos e tratamento da hepatite B	22
1.6 Epidemiologia da infecção pelo HBV	25
1.6.1 Transmissão do HBV	25
1.6.2 Soroprevalência do HBV.....	26
1.7 Hepatite B em adolescentes	29
1.8 Prevenção e controle da hepatite B	31
1.9 Justificativa	35
2. OBJETIVOS	36
2.1 Objetivo Geral	36
2.2 Objetivo Específico	36
3. METODOLOGIA.....	37
3.1 Delineamento do estudo	37
3.2 População e local do estudo	38
3.2.1 Critérios de inclusão no estudo.....	38
3.3 Variáveis do estudo	38
3.3.1 Variáveis de desfecho	38
3.3.2 Variáveis de predição	38
3.4 Procedimento de coleta de dados	39
3.4.1 Obtenção de amostras sanguíneas e estocagem.....	39
3.5 Detecção dos marcadores sorológicos do HBV.....	40
3.5.1 HBsAg	40
3.5.2 Anti-HBs	40
3.5.3 Anti-HBc Total.....	41
3.6 Vacinação contra hepatite B	41
3.6.1 Detecção quantitativa do anti-HBs.....	42
3.7 Subtipagem do HBsAg.....	42
3.8 Detecção do HBV DNA e Genotipagem	43
3.8.1 Extração, amplificação e detecção do HBV DNA	43
3.8.2 Genotipagem do HBV DNA	44
3.9 Análise dos dados.....	44
4. RESULTADOS	46
4.1 Características sócio-demográficas das amostras estudadas	46
4.2 Marcadores sorológicos para a hepatite B, adesão a vacina contra o HBV e resposta vacinal.....	47
4.3 Variáveis associadas à infecção pelo vírus da hepatite B	51
4.4 Detecção de subtipos do HBsAg, detecção do HBV DNA e genótipos.....	53

5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO.....	59
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
8. ANEXO	83
9. APÊNDICE	84

1. INTRODUÇÃO

1.1 Breve histórico

Hepatites virais tem sido um termo reservado as infecções do fígado causadas por pelo menos um dos cinco vírus distintos da hepatite denominados de: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite D (HDV) e vírus da hepatite E (HEV) (HOLLINGER & LIANG, 2001).

Em 1883, após um surto de icterícia pós-vacinal (vacina contra varíola) em trabalhadores de um estaleiro em Bremmer, Alemanha, tornou-se evidente a forma de transmissão parenteral da hepatite (LÜRMAN, 1885 apud HOLLINGER & LIANG, 2001). Posteriormente, epidemias de icterícia, de longo período de incubação, associadas ao uso de injeções com agulhas e seringas não esterilizadas e transfusões de sangue ratificaram esta forma de transmissão da hepatite (FOX et al., 1942; SAWYER et al., 1944; TRUELOVE & HOGBEN, 1947). Em 1947, MacCallum propôs os termos hepatite A para a hepatite de período de incubação curto e hepatite B para aquela de período de incubação longo. Entretanto, foram Krugman; Giles; Hammond (1967) que distinguiram epidemiologicamente estas duas formas de hepatites.

Em 1965, Blumberg et al. identificaram um antígeno no soro de um nativo da Austrália, aparentemente sadio, por reação de seu soro com o soro de um hemofílico politransfudido. Este antígeno foi chamado de antígeno Austrália (AU) e, logo se estabeleceu à correlação entre este antígeno e hepatite B (PRINCE, 1968). A seguir, Dane & Cameron (1970), por meio de microscopia eletrônica, identificaram a partícula viral completa do vírus da hepatite B (HBV), denominando-a de partícula de Dane.

1.2 Biologia do HBV

O vírus da hepatite B (HBV) pertence a um grupo de vírus DNA, hepatotrópicos, classificados na família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus*. (GANEM & SCHNEIDER, 2001; PRINGLE, 1998). A partícula viral completa ou vírion possui aproximadamente 42 nm de diâmetro (HOLLINGER

& LIANG, 2001; JILBERT & MASON, 2002; NGUI; HALLET; TEO, 1999), sendo composta externamente por um envelope protéico contendo as proteínas *L* (*Large*), *M* (*Middle*) e *S* (*Small*), que constitui o antígeno de superfície (HBsAg) e, internamente, por um nucleocapsídeo icosaédrico formado pela proteína *core* (HBcAg) envolvendo o genoma viral (HOLLINGER & LIANG, 2001; LOK, 2000) (Figura 1). Ainda, partículas subvirais esféricas ou filamentosas, não infecciosas, formadas de proteínas do envelope, com cerca de 22 nm de diâmetro, podem ser encontradas no sangue de indivíduos com hepatite B (HOLLINGER & LIANG, 2001; JILBERT & MASON, 2002) (Figura 2).

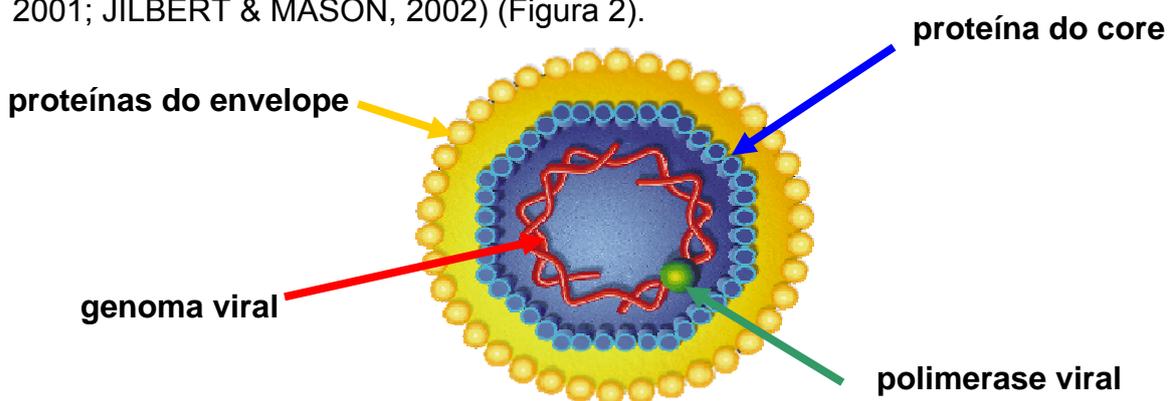


Figura 1 – Estrutura do vírus da hepatite B.

Fonte: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/training/hs_slideset.htm.



Figura 2 – Micrografia eletrônica do virion e sub-partículas não infecciosas.

Fonte: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_1.htm

O genoma do HBV consiste de uma molécula de DNA, circular, de fita parcialmente dupla, com aproximadamente 3,2 Kb de comprimento (GANEM & SCHNEIDER, 2001; LOK, 2000; NGUI; HALLET; TEO, 1999). A fita mais longa, de polaridade negativa (L-), é ligada covalentemente em sua extremidade 5' à proteína terminal. A fita de polaridade positiva (S+) é incompleta e possui tamanho variado, sendo de 50% a 99,7% em relação à fita negativa. A circularidade da molécula de DNA é mantida pelo pareamento de bases das terminações 5' de ambas as fitas (JILBERT & MASON, 2002; NGUI; HALLET; TEO, 1999). Nestas, existem duas pequenas seqüências idênticas, denominadas DR1 e DR2, consideradas importantes para a iniciação da replicação viral (BAUMERT & BLUM, 2000; JILBERT & MASON, 2002; LOK, 2000; NGUI; HALLET; TEO, 1999; SEEGER & MASON, 2000).

O DNA do HBV possui quatro regiões de leitura aberta, designadas de pré-S/S, pré-Core/Core, P e X, que se sobrepõem e codificam as proteínas do envelope (HBsAg), e/core (HBeAg/HBcAg), P (polimerase viral) e X (HBxAg), respectivamente (DE MEYER et al., 1997; GANEM & PRINCE, 2004; LOK, 2000; NASSAL, 1996; NGUI; HALLET; TEO, 1999). Além disto, existem quatro promotores (Core, X, pré-S1 e pré-S2/S) e dois “enhancers” (Enh1 e Enh2), responsáveis pela regulação e ativação dos genes virais (BOCK et al., 2000; NGUI; HALLET; TEO, 1999; SEEGER & MASON, 2000).

A região Pré-S/S codifica as proteínas do envelope viral: *L*, *M* e *S* pelo uso alternativo de três códons de iniciação na mesma fase de leitura (JILBERT & MASON, 2002; LOK, 2000; SEEGER & MASON, 2000). A proteína *L* ou pré-S1 tem sido envolvida na adsorção do HBV ao hepatócito, bem como na montagem e transporte do virion (JILBERT & MASON, 2002; NGUI; HALLET; TEO, 1999). Já a função da proteína *M* ou pré-S2 ainda não foi estabelecida (SEEGER & MASON, 2000). Ambas são encontradas em proporções maiores nos vírions e nas partículas filamentosas quando comparadas às partículas esféricas (NASSAL, 1996). Ao contrário, a proteína *S*, também conhecida como HBsAg, é abundante em todas as formas. Esta possui o determinante “a”, comum a todos os subtipos do HBV (HOWARD & ALLISON, 1995; JILBERT & MASON, 2002). Anticorpos contra este determinante antigênico são encontrados no soro de indivíduos imunizados, independente dos diferentes subtipos do vírus da hepatite B (HOWARD & ALLISON, 1995).

A região Pré-*core/core* possui dois códon de iniciação na mesma fase de leitura e, codifica duas proteínas: “*core*” (HBcAg) e “*e*” (HBeAg) (NASSAL, 1996). A primeira é essencial para o empacotamento viral e compõe o nucleocapsídeo (DE MEYER et al., 1997; NASSAL, 1999; NGUI; HALLET; TEO, 1999; SEEGER & MASON, 2000). Já a segunda é secretada no soro de indivíduos infectados pelo HBV, indicando replicação viral (GANEM & PRINCE, 2004; NASSAL, 1996; NGUI; HALLET; TEO, 1999).

A região *X* codifica a proteína *X* (HBxAg), que é essencial para replicação viral e parece ser uma ativadora transcricional (LOK, 2000; XU et al., 2002). Já a região *P* codifica a polimerase, uma enzima multifuncional envolvida na síntese do DNA e encapsidação do RNA pré-genômico (NGUI; HALLET; TEO, 1999; SEEGER & MASON, 2000).

1.3 Variabilidade do HBV

O vírus da hepatite B tem sido classificado em subtipos sorológicos e genótipos. A existência de um determinante comum “*a*” do HBsAg junto a dois pares de subdeterminantes mutuamente exclusivos “*d/y*” e “*w/r*”, possibilitou a classificação em nove subtipos do HBV: *ayw*₁, *ayw*₂, *ayw*₃, *ayw*₄, *ayr*, *adw*₂, *adw*₄, *adrq*₋, *adrq*₊ (COUROUCE-PAUTY; LEMAIRE; ROUX, 1978). Mais tarde, com o desenvolvimento de técnicas moleculares, oito genótipos (A-H) foram identificados por comparação das seqüências nucleotídicas do gene pré-S/S ou do genoma completo (ARAUZ-RUIZ, 2002; BARTHOLOMEUSZ & SCHAEFER, 2004; NORDER; COUROUCE; MAGNIUS, 1994; OKAMOTO et al., 1988; STUYVER et al., 2000). Estes subtipos e genótipos se correlacionam parcialmente. Assim, as amostras *adw*₂ podem ser identificadas nos grupos A, B, C e G (ARAUZ-RUIZ, 2002; BLITZ et al., 1998; ECHEVARRIA, AVELLON; MAGNIUS, 2005; NORDER et al., 1993; OKAMOTO et al., 1988; ONG et al., 2005; STUYVER et al., 2000), enquanto as *ayw*₁ nos genótipos A e B (ECHEVARRIA, AVELLON; MAGNIUS, 2005; NORDER; COUROUCE; MAGNIUS, 1992). Já os isolados que possuem o subdeterminante “*r*” parecem ser restritos ao grupo C (NORDER; COUROUCE; MAGNIUS, 1992; OKAMOTO et al., 1988; ONG et al., 2005). As amostras *ayw*₂ e *ayw*₃ têm sido associadas ao genótipo D (ECHEVARRIA; AVELLON; MAGNIUS,

2005; NORDER; COUROUCE; MAGNIUS, 1992; ONG et al., 2005), e as *ayw₄* e *adw₄* aos grupos E e F (BLITZ et al., 1998; ECHEVARRIA; AVELLON; MAGNIUS; 2005), respectivamente. Já o genótipo H, tem sido detectado em isolados do subtipo *adw₄* (ARAUZ-RUIZ, 2002; BARTHOLOMEUSZ & SCHAEFER, 2004).

Estes genótipos apresentam distribuição geográfica distinta. Os grupos A e D são prevalentes na Europa, África e Américas (MAGNINUS & NORDER, 1995; NORDER et al., 1993; STUYVER et al., 2000) enquanto os tipos B e C na Ásia (KAO et al., 2000 a; MAGNINUS & NORDER, 1995; NORDER et al., 1993). O grupo E é praticamente restrito a África (ECHEVARRIA; AVELLON; MAGNIUS, 2005; KAO & CHEN, 2002; MAGNIUS & NORDER, 1995; NORDER et al., 1993), e o F encontrado preferencialmente nas Américas Central e Sul (BLITZ et al., 1998; KAO & CHEN, 2002; MAGNIUS & NORDER, 1995; NORDER et al., 1993). O genótipo G foi detectado em amostras sanguíneas de indivíduos das Américas Central e Norte, França e Alemanha (KATO et al., 2004; SANCHEZ, 2002; STUYVER et al., 2000; OSIOWY & GILES, 2003) e, o último grupo genômico identificado, genótipo H, foi descrito na América do Norte e Central (ARRAIZ - RUIZ, 2002) e mais recentemente no Japão (NAKAJIMA et al., 2005)

Estudos em populações africanas têm mostrado que o genótipo A pode ser dividido em três subgrupos denominados de A1, A2, e A3 (KRAMVIS et al., 2002, KURBANOV et al., 2005). No Brasil, Araújo et al. (2004) identificaram o subgrupo A1 em pacientes com hepatite aguda e crônica e doadores de sangue.

Em 1987, Gaspar & Yoshida publicaram o primeiro estudo sobre os variantes antigênicos do HBsAg circulantes no Brasil, sendo identificados os subtipos *ayw₂*, *ayw₃*, *ayw₄*, *adw₂* e *adw₄*. Posteriormente, outros autores mostraram a presença desses subtipos em grupos específicos como hemodialisados (*adw₂*, *ayw₃*, *adw₄* e *ayw₂*) (TELES et al., 1999, 2002), indivíduos com evidências sorológicas de hepatite (*adw₂*, *ayw₂*, *ayw₃*, *adw₄*) (SILVA, C. et al., 2002), portadores de problemas mentais (*adw₂*, *adw₄* e *ayw₃*) (SOUZA et al., 2004), afrodescendentes de comunidade isolada (*adw₂* e *ayw₂*) (MOTTA-CASTRO et al., 2003), garimpeiros (*adw₂*, *adw₄*, *ayw₃* e *ayw₂*) (SOUTO; FONTES; GASPARGAR, 2001a) e migrantes (*ayw₃*, *ayw₂*, *adw₂*, *adw₄*) (SOUTO et al., 2001b). Quanto aos grupos genômicos, os estudos existentes no Brasil mostram a circulação dos genótipos A, B, C, D e F, sendo os tipos A e D predominantes (ARAÚJO et al., 2004; CARRILHO et al., 2004; CONDE et al., 2004; DE CASTRO; NIEL; GOMES,

2001; MORAES et al., 1996; MOTTA-CASTRO et al., 2005; RESENDE et al., 2005; SITNIK et al., 2004; SOUZA et al., 2004; TELES et al., 1999, 2002).

1.4 Diagnóstico laboratorial da hepatite B

Os sintomas clínicos da infecção pelo HBV são semelhantes aos de outras formas de hepatites virais. Além disso, os níveis séricos da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), apesar de serem marcadores sensíveis de dano hepático, não são específicos para a hepatite B. Assim, o diagnóstico laboratorial, através da detecção dos antígenos (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc Total), bem como do DNA do HBV, constituem ferramentas importantes para definição deste agente etiológico (FERREIRA, M. 2000; BADUR & AKGUM, 2001).

Após um período de incubação, que varia de 45 a 120 dias (FINELLI & ALTER, 2002) e, antes do aparecimento da icterícia, os marcadores HBsAg e HBeAg já podem ser detectados no soro, indicando viremia e infecciosidade (BADUR & AKGUM, 2001; FERREIRA, M. 2000; RAIMOND; POLLICINO; SQUADRITO, 2003). O último está associado com a positividade do HBV DNA no soro e, com alto risco de transmissão da infecção. O seu desaparecimento e o surgimento do anti-HBe sugere diminuição ou ausência de replicação viral. O anti-HBc IgM é detectado no soro logo após o início dos sintomas, cerca de duas semanas após o aparecimento do HBsAg, junto com a elevação das transaminases, sendo considerado o primeiro sinal de resposta imune após a infecção pelo HBV (BADUR & AKGUM, 2001; FERREIRA, M. 2000). Contudo os níveis de anti-HBc IgM tendem a diminuir após alguns meses e o de anti-HBc IgG detectado por toda a vida do indivíduo, indicando exposição prévia ao HBV. Já o anti-HBs é o último marcador detectado e, surge cerca de um a dois meses após o desaparecimento do HBsAg, indicando cura e imunidade contra novas infecções (BADUR & AKGUM, 2001; FERREIRA, M. 2000) (Figura 3).

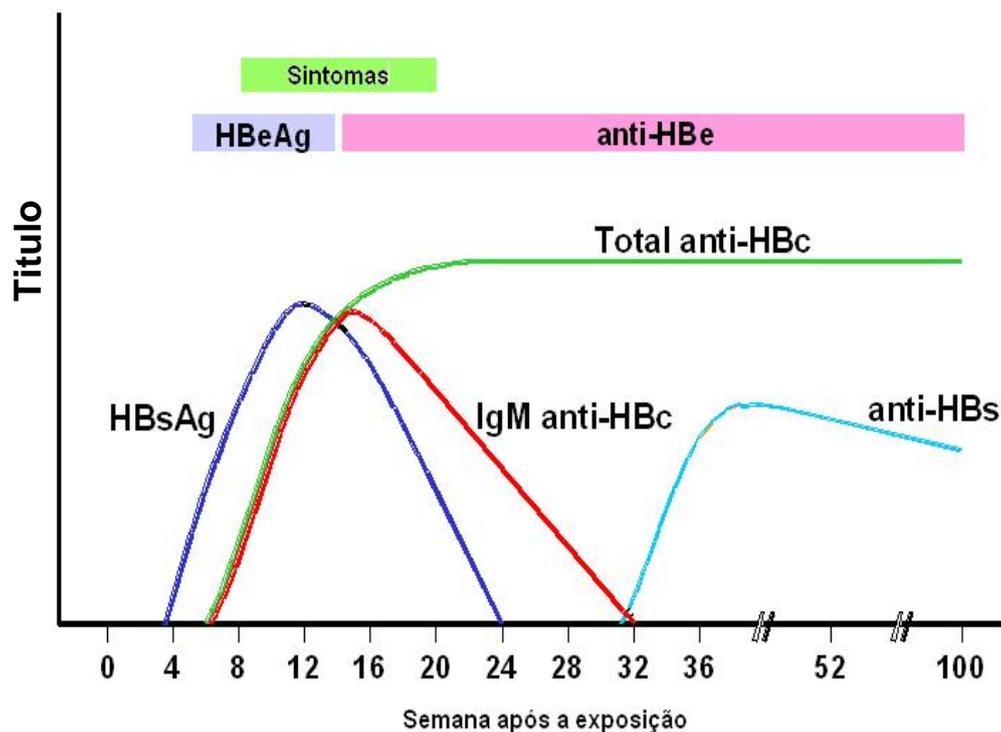


Figura 3 – Perfil sorológica da Hepatite B aguda

Fonte: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_3.htm

A presença do HBsAg por mais de seis meses indica evolução para hepatite crônica (WOLK; JONES; ROSENBLATT, 2001). Nestes, o indivíduo apresentará os marcadores HBsAg e anti-HBc total por toda a vida, enquanto o HBeAg poderá ser ou não identificado (HOLLINGER & LIANG, 2001) (Figura 4).

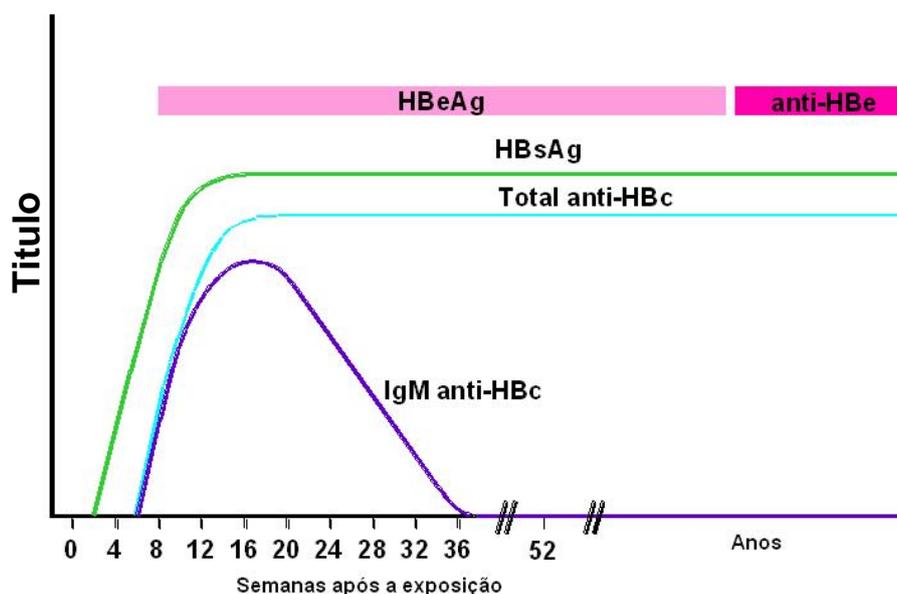


Figura 4 - Perfil sorológico da Hepatite B Crônica

Fonte: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_4.htm

Com o desenvolvimento de técnicas moleculares, houve um avanço no diagnóstico precoce da infecção pelo HBV, com métodos para a detecção e quantificação de ácido nucléico viral (CLARKE & BLOOR, 2002; CONJEEVARAM & LOK, 2003).

Existem vários testes moleculares comerciais e não comerciais disponíveis para detecção do DNA do HBV no soro. Estes permitem a identificação do agente viral durante a fase inicial da infecção, o que representa uma estratégia importante na triagem de doadores em bancos de sangue (WOLK; JONES; ROSENBLATT, 2001). Além disto, estes testes podem ajudar a elucidar resultados sorológicos atípicos e monitorar a resposta ao tratamento anti-viral (PAWLOTSKY, 2003). Atualmente, os ensaios disponíveis são baseados no ensaio de DNA ramificado (bDNA) e, em técnicas de amplificação de sinal seguida de hibridização molecular, como o captura híbrida (HCA) ou amplificação do DNA alvo, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação mediada por transcrição (TMA) (PAWLOTSKY, 2003; WOLK; JONES; ROSENBLATT, 2001). Os primeiros detectam de 10^3 a 10^5 cópias de genoma viral. Já os ensaios baseados em PCR podem detectar quantidades menores como 10^2 cópias (SABLON & SHAPIRO, 2005).

1.5 Aspectos clínicos e tratamento da hepatite B

A Organização Mundial de Saúde estima em mais de dois bilhões o número de pessoas com evidências sorológicas de infecção passada ou presente pelo HBV no mundo, sendo que, aproximadamente 350 milhões são portadores crônicos deste vírus, podendo, ainda, desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular ao longo de suas vidas. Ainda, esta infecção tem sido causa de 1 a 2 milhões de mortes ao ano (WHO, 2003).

Geralmente, a infecção aguda pelo HBV é assintomática em recém-nascidos, e somente 5-15% das crianças de 1 a 5 anos de idade desenvolvem icterícia. Ao contrário, cerca de 30-50% dos adultos apresentam sinais e sintomas de hepatite B aguda que incluem febre, anorexia, cansaço, náuseas, vômitos, icterícia, colúria e dor abdominal (BEFELER & DI BISCEGLI, 2000). Alguns indivíduos podem apresentar manifestações extra-hepáticas como *rash* cutâneo, artralgia e artrite. Ainda, cerca de 1-2% dos casos de hepatite B aguda pode

evoluir para uma forma fulminante apresentando encefalopatia hepática, níveis elevados de bilirrubinas e aumento do tempo de protrombina, com elevado índice de óbito (HOLLINGER & LIANG, 2001).

Pacientes que se recuperam da infecção aguda adquirem imunidade contra o HBV por toda a vida (PAN & ZHANG, 2005). Entretanto, a persistência do HBsAg por mais de seis meses indica cronicidade, seja como portador crônico assintomático ou desenvolvendo hepatite crônica ativa (FATTOVICH, 2003b; HOLLINGER & LIANG, 2001; LAI et al., 2003; WOLK; JONES; ROSENBLATT, 2001).

A idade na época da infecção é determinante para cronicidade. Neonatos infectados de mães HBsAg e HBeAg reagentes possuem um risco de 90% ou mais de tornarem-se portadores crônicos do HBV. Ao contrário, somente até 10% dos adultos imunocompetentes evoluem para a forma crônica da doença (FATTOVICH, 2003b; HOLLINGER & LIANG, 2001; PAN & ZHANG, 2005; POL, 2005).

A infecção crônica causada pelo HBV apresenta uma evolução longa, com fases de imunotolerância, imunoatividade e de portador inativo (VALLA, 2003; PAN & ZHANG, 2005). Na primeira, o indivíduo apresenta pouco ou nenhum sintoma, positividade para o HBsAg e HBeAg, níveis elevados de HBV-DNA e valores normais ou alterações mínimas de alanina aminotransferase (LAI et al., 2003; VALLA, 2003). Na fase imunoativa, o nível de HBV-DNA diminui e os níveis de aminotransferase aumentam (VALLA, 2003), sendo possível a presença de sintomas como fadiga, náuseas, anorexia, mialgia e artralgia. Já na última fase, o paciente apresenta positividade para o anti-HBe, níveis baixos ou indetectáveis de HBV-DNA, ALT normal e histologia do fígado normal ou com alterações mínimas (LAI et al., 2003). Nestes, cerca de 20 a 30% dos pacientes HBsAg positivos podem desenvolver reativação da hepatite B, caracterizada pelo reaparecimento dos marcadores de replicação e exacerbação das atividades bioquímicas e histológicas (FERREIRA, M. 2000; LAI et al., 2003; PAN & ZHANG, 2005; VALLA, 2003). Episódios recorrentes de reativação podem contribuir para doença hepática progressiva e descompensação (BEFELER & DI BISCEGLIE, 2000; CLARKE & BLOOR, 2002; CONJEEVARAM & LOK, 2003; HILLEMANN, 2001).

O tratamento da hepatite B aguda limita-se ao repouso do paciente e balanço nutricional, não sendo indicado o uso de corticosteróide e/ou anti-viral (HOLLINGER & LIANG, 2001; BRASIL, 2003a). Já o tratamento da hepatite B

crônica tem como objetivo a diminuição ou eliminação da replicação viral, remissão da doença hepática e prevenção da cirrose e hepatocarcinoma, com conseqüente aumento da sobrevida do indivíduo (FATTOVICH, 2003a; FERREIRA, M. 2000). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2003a), são candidatos ao tratamento da hepatite B crônica: indivíduos com níveis de HBV DNA maior que 30.000 cópias/mL, aminotransferases maior que duas vezes o limite superior da normalidade e biópsia hepática com atividade inflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa.

O interferon alfa (IFN α), um imunomodulador e anti-viral, foi o primeiro fármaco utilizado para o tratamento da hepatite B crônica (ALBERTI et al., 2002; YUEN et al., 2001). Tem sido indicado para pacientes com evidências de replicação viral (HBeAg e HBV-DNA positivo) e doença hepática ativa, que se caracteriza por aminotransferases elevadas e atividade necroinflamatória à biópsia do fígado (FERREIRA, M. 2000). Normalmente, consiste de 5 milhões de unidades diárias ou 10 milhões de unidades três vezes por semana, por via subcutânea durante quatro meses (BRASIL, 2003a). A perda do HBeAg e o desaparecimento do HBsAg são observados em 30-40% e 5-10% dos pacientes, respectivamente (PERRILLO, 2004; YUEN et al., 2001). Alguns fatores parecem contribuir para melhores taxas de resposta ao interferon, como infecção pelo HBV na idade adulta, origem não asiática, níveis baixos de HBV-DNA e elevados de ALT e atividade histológica do fígado na fase pré-tratamento (KAO et al., 2000 a,b; YUEN et al., 2001).

Efeitos colaterais do interferon incluem sintomas tipo resfriado, reações no local da aplicação, perda de peso, alopecia, trombocitopenia, leucopenia, alterações tiroidianas e neuropsiquiátricas (FATTOVICH, 2003a; FERREIRA, M. 2000; YUEN & LAI, 2001). Mais recentemente tem sido proposto o interferon alfa peguilatado (Peginterferon) no tratamento da hepatite B, que parece ser mais efetivo que o interferon padrão, sendo administrada uma vez por semana (FATTOVICH, 2003a; PERRILLO, 2004; WAUGH et al., 2003).

Os análogos de nucleosídeos apresentam uma boa segurança e tolerabilidade por via oral (LAVANCHY, 2004). A lamivudina (3-thialytidina-3tc) é um potente inibidor da replicação viral, com capacidade de diminuir rapidamente os níveis de HBV-DNA, negativar o HBeAg e diminuir os níveis de aminotransferases. Contudo, aproximadamente 70% dos pacientes que utilizam este anti-viral apresentam resistência viral em quatro anos de tratamento

(PERRILLO, 2004; WRIGHT, 2004), principalmente quando co-infectado pelo HIV (PERRILLO, 2004). Ainda, indivíduos infectados pelo HBV resistente a lamivudina (mutante YMDD) apresentam piora histológica e aumento progressivo dos níveis de ALT (DIENSTAG, 2003).

O adefovir dipivoxil tem sido utilizado mais recentemente no tratamento da hepatite B crônica, sendo indicado principalmente em casos de resistência a lamivudina (KANWAL et al., 2005). Outros análogos como o entecavir e telbivudina são drogas promissoras que estão em avaliação (LAVANCHY, 2004; PERRILLO, 2004).

O tratamento combinado da hepatite B crônica com interferon e lamivudina, ou de dois análogos de nucleosídeos tem sido avaliado, porém seus benefícios parecem não superarem os adquiridos através da monoterapia (PERRILLO, 2004).

1.6 Epidemiologia da infecção pelo HBV

1.6.1 Transmissão do HBV

As vias de disseminação do HBV incluem a vertical (mãe-filho), horizontal/intrafamiliar, parenteral e sexual (HOLLINGER & LIANG, 2001). Na primeira, a transmissão para o recém-nascido ocorre em até 90% dos casos, quando a mãe é HBeAg reagente (HOLLINGER & LIAN, 2001; FERREIRA, M. 2000). Já a via horizontal/intrafamiliar, parece ocorrer, principalmente, em ambientes densamente habitados, com baixas condições de higiene, por contato inter-humano e através do compartilhamento de objetos de uso pessoal (CHAKRAVARTY et al., 2005; MEHEUS, 2000; OLESKE et al., 1980; ORDOG et al., 2003; ZAMPINO et al., 2002).

A via parenteral tem sido associada à transfusão de sangue e seus derivados (AMINI et al., 1993; MURHEKAR et al., 2002; TAVARES et al., 2004), uso de drogas ilícitas injetáveis (AMINI et al., 1993; MARTELLI et al., 1990; OCHOA et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2001; ROY et al., 1999; TAKETA et al., 2003), procedimentos médicos invasivo (CARNEIRO & DAHER, 2003; LOPEZ et al., 1997; MEHTA et al., 2005) e acidentes ocupacionais envolvendo sangue e/outras fluídos corpóreos (AMINI et al., 1993; OH, Yi, CHOE, 2005). Outras

formas de disseminação como tatuagem e acupuntura também têm sido consideradas de risco para exposição ao HBV (AMINI et al., 1993; MARTELLI et al., 1990; RISBUD et al., 2005).

A transmissão sexual, tanto heterossexual como homossexual, tem sido responsável pela maior parte dos casos de hepatite B aguda em adolescentes e adultos jovens (DIAMOND et al., 2003; LEWIS-XIMENEZ et al., 2002; RUSSI et al., 2003; STRUVE et al., 1995). O início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros e história de doenças sexualmente transmissíveis contribuem para esta infecção (BOYER et al., 2000; LAI et al., 2003).

1.6.2 Soroprevalência do HBV

Regiões consideradas de elevada endemicidade para o HBV apresentam prevalência para o HBsAg $\geq 8\%$, ou uma taxa global de positividade para os marcadores do HBV de 70% ou mais (ALTER, 2003; VALLA, 2003). Nestas, a transmissão vertical/perinatal e horizontal/intrafamiliar são comuns e incluem a Bacia Amazônica, África Sub-Saara, Sudeste Asiático, parte da Oceania, extremo norte da América do Norte e parte do Caribe (POOVARAWAM et al., 2002; SOUTO, 1999; TANAKA, 2000; VALLA, 2003; ZUNINO, 2002). Regiões de endemicidade intermediária são aquelas onde índices do HBsAg variam de aproximadamente 2% a 7%, ou a positividade global para o HBV encontra-se entre 20% e <70% (ALTER, 2003; VALLA, 2003). Compreendem a América do Sul (exceto a Bacia Amazônica e o Cone Sul), Europa Oriental, Mediterrâneo, antiga União Soviética e Japão (POOVARAWAM et al., 2002; SOUTO, 1999; TANAKA, 2000; VALLA, 2003; ZUNINO, 2002). Já nas regiões consideradas de baixa endemicidade, a prevalência para o HBsAg é menor que 2%, e a proporção de indivíduos com marcadores sorológicos para o HBV inferior a 20% (ALTER, 2003; VALLA, 2003). São considerados regiões com este perfil de endemicidade a Europa Ocidental, parte das Américas e Oceania (POOVARAWAM et al., 2002; SOUTO, 1999; TANAKA, 2000; VALLA, 2003; ZUNINO, 2002) (Figura 5).

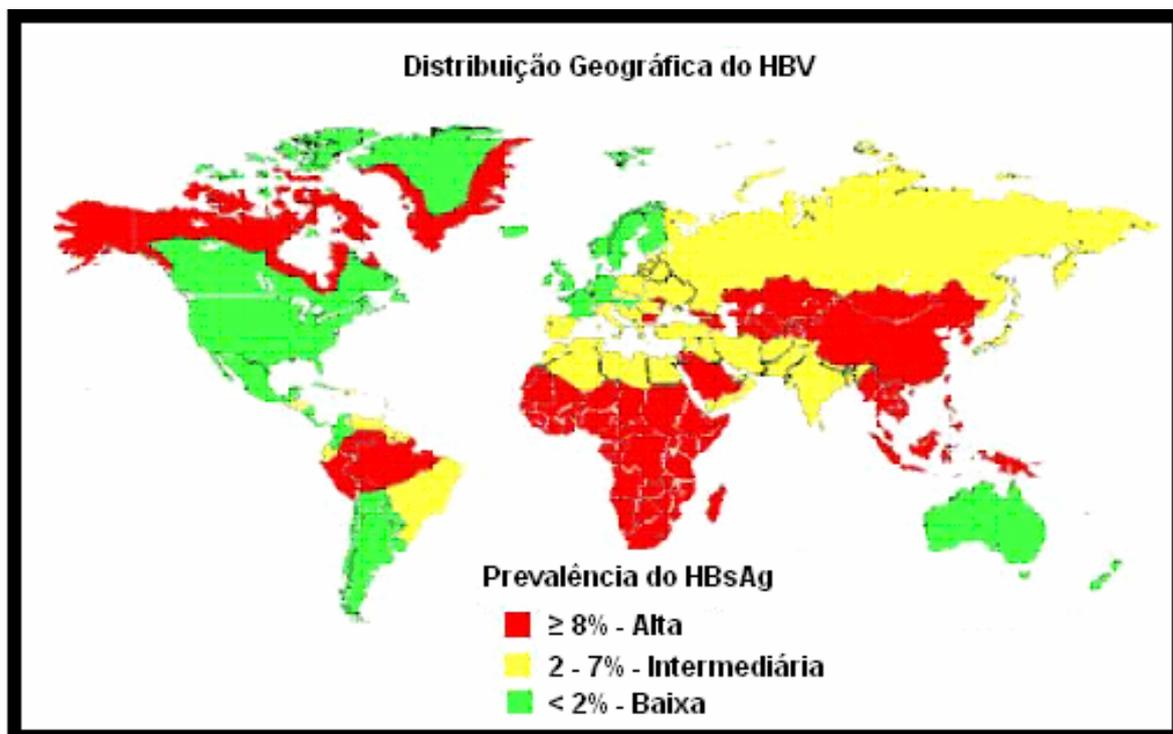


Figura 5 – Distribuição Geográfica do HBV

Fonte: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_9.htm

Globalmente, o Brasil tem sido considerado uma região de prevalência intermediária para o HBV, embora diferentes índices sejam verificados nas diversas regiões do País e, até mesmo, dentro de uma mesma região (CLEMENS et al., 2000; SILVEIRA et al., 1999; SOUTO, 1999; TANAKA, 2000). Um estudo realizado em 3.653 indivíduos mostrou uma prevalência para o HBV de 7,6%, 5,5%, 21,4% e 1,2% nas Regiões Sul, Sudeste, Norte e Nordeste, respectivamente (CLEMENS et al., 2000). Na Região Centro-Oeste, Martelli et al. (1999) verificaram em doadores de sangue um coeficiente de positividade de 10,7%.

Em Goiânia (Quadro 1), estudos têm mostrado prevalência global de 6,1% em população urbana feminina (CARDOSO et al., 1990), 12,8% em primodoadores e 26,4% em prisioneiros (MARTELLI et al., 1990), 16,9% e 50,3% em portadores de hanseníase tratados ambulatorialmente e institucionalizados, respectivamente (ROSA et al., 1992); 23,4% em profissionais da área da saúde (AZEVEDO et al., 1994), 13,5% em meninos de/na rua (PORTO et al., 1994), 7,5% em

gestantes/parturientes (CARDOSO et al., 1996), 63,4% em renais crônicos (BORGES et al., 1997), 56,7% em pacientes em hemodiálise (TELES et al., 1998), 24,3% em profissionais de centros de diálise (LOPES et al., 2001), 50,7% em indivíduos com suspeita de hepatite (SILVA, C. et al., 2002), 8,9% em anesthesiologistas (CARNEIRO & DAHER, 2003), 22,4% em portadores de problemas mentais (SOUZA et al., 2004), 43,7% em hemofílicos (TAVARES et al., 2004), e 24,1% em profissionais de laboratório (SILVA, P. et al., 2005).

Quadro 1 – Prevalência da infecção pelo HBV em populações específicas em Goiânia-Goiás

POPULAÇÃO	N	(%)	REFERÊNCIA
Urbana feminina	475	6,1	CARDOSO et al., 1990
Prisioneiros	201	26,4	MARTELLI et al., 1990
Primodoadores	1.032	12,8	MARTELLI et al., 1990
Hansenianos/ambulatorial	83	16,9	ROSA et al., 1992
Hansenianos institucionalizados	171	50,3	ROSA et al., 1992
Profissionais da área da saúde	625	23,4	AZEVEDO et al., 1994
Meninos de/na rua	496	13,5	PORTO et al. 1994
Gestantes/parturientes	1.459	7,5	CARDOSO et al., 1996
Pacientes renais crônicos	175	63,4	BORGES et al., 1997
Hemodialisados	282	56,7	TELES et al., 1998
Profissionais de unidades de diálise	152	24,3	LOPES et al., 2001
Indivíduos com suspeita de hepatite	1.396	50,7	SILVA, C. et al., 2002
Anesthesiologistas	90	8,9	CARNEIRO & DAHER, 2003
Portadores de problemas mentais	433	22,4	SOUZA et al., 2004
Hemofílicos	102	43,7	TAVARES et al., 2004
Profissionais de laboratório	648	24,1	SILVA, P. et al., 2005

1.7 Hepatite B em adolescentes

O adolescente é um ser em evolução para maturidade biopsicossocial (TIBA, 1986). Nesta fase, o indivíduo passa por desequilíbrios e instabilidades extremas, desde adaptações as mudanças do corpo, busca de si mesmo, heteroerotismo e, até mesmo, a homossexualidade ocasional (ABERASTURY & KNOBEL, 1981). A Organização Mundial de Saúde define a adolescência entre 10 e 19 anos (WHO, 1999). Para o Estatuto da Criança e do Adolescente, o adolescente é toda pessoa com idade entre 12 e 18 anos (BRASIL, 1990).

É na adolescência que os jovens passam a adotar comportamentos de risco, influenciados pelo meio em que vivem (LANDRY, SINGH, DARROCH, 2000), incluindo o ambiente escolar e o seu entorno (MIRANDA, 2004).

Estes indivíduos são vulneráveis as doenças de transmissão sexual como a hepatite B (MEHEUS, 2000). Segundo Martini & Bandeira (2003), esta vulnerabilidade ocorre devido a liberação sexual, a facilidade dos contatos íntimos, aos estímulos vindos dos meios de comunicação e a desinformação. Ainda, os adolescentes têm limitações para fazer conexão entre ações presentes e conseqüências futuras e, de aderir a práticas sexuais seguras, em decorrência da grande apreciação ao contato físico com seus parceiros e espontaneidade nas relações sexuais (HALL; HOLMQVIST; SHERRY, 2004).

Investigações mostram um aumento significativo da positividade ao HBV a partir da adolescência (CLEMENS et al., 2000; CISNEROS-CASTOLO et al., 2001; DOMINGUEZ et al., 2000; ERTEKIN; SILIMOGLU; ALTINKAYNAK, 2003; GANDOLFO et al., 2003; MCQUILLAN et al., 1999; MURHEKAR et al., 2002), principalmente em regiões de endemicidade baixa a intermediária (CLEMENS et al., 2000; CISNEROS-CASTOLO et al., 2001; DA VILLA et al., 1998; DOMINGUEZ et al., 2000; GOGOS et al., 2003; MCQUILLAN et al., 1999), onde a disseminação deste agente está geralmente associada a comportamentos de risco como múltiplos parceiros sexuais (GOGOS et al., 2003; MCQUILLAN et al., 1999; ORTIZ; BARBOSA, 1993; PORTO et al., 1994), prática sexual insegura (GOGOS et al., 2003; PORTO et al., 1994), uso de drogas ilícitas (PORTO et al., 1994) e modismos como “body piercing” (HAHNE et al., 2004; MURHEKAR et al., 2002) e

tatuagem (HAHNE et al., 2004; PORTO et al., 1994). Ainda, estes fatores parecem mais evidentes em contextos sociais menos favorecidos (CHAKRAVARTY et al., 2005; GAZE; CARVALHO; WERNECK, 2002; GANDOLFO et al., 2003; PORTO et al., 1994; TORRES, 1996).

Diferentes índices de prevalência para os marcadores sorológicos do HBV têm sido encontrados em adolescentes (Quadro 1). Em Taiwan, Lin et al. (2000) detectaram positividade para os marcadores sorológicos da hepatite B em quase a totalidade (91,5%) dos jovens investigados. Freqüência elevada (83,9%) também foi verificada em adolescentes de tribos indianas (MURHEKAR et al., 2002). Na China, Zhuo et al. (2000) encontraram um índice de 80,8% em indivíduos de 11 a 20 anos na província de Guangxi. Por outro lado, em países da Europa, prevalências de 0,9%, 2,5%, e 11,1% foram verificadas na Espanha, Grécia e Turquia, respectivamente (ERTEKIN; SILIMOGLU; ALTINKAYNAK, 2003; GOGOS et al., 2003; SALLERAS, et al., 2005). Nos Estados Unidos da América (EUA), McQuillan et al. (1989) detectaram uma taxa de 2,1% em 3.262 jovens de 12 a 24 anos. No México, CISNEROS-CASTOLO et al. (2001) reportaram um índice de 5,0% em adolescentes de 12 a 19 anos de uma comunidade rural. Na Bolívia, uma positividade de 4,9% foi detectada em 930 indivíduos de 9 a 18 anos (GANDOLFO et al., 2003). Já Clemens et al. (2000) verificaram uma prevalência global de 5,2% em sujeitos na faixa etária de 11-20 anos em cinco cidades brasileiras: Manaus, Fortaleza, Rio de Janeiro, Friburgo e Porto Alegre.

Quadro 2 – Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em adolescentes e adultos jovens

Local	N	Faixa etária (anos)	(%)	Referência
Taiwan	117	15-20	91,5	LIN et al., 2000
Índia	211	15-24	83,9	MURHEKAR et al., 2002
China	376	11-20	80,8	ZHUO et al.,2000
Turquia	648	12-17	11,1	ERTEKIN; SILIMOGLU; ALTINKAYNAK, 2003
Bolívia	930	9-18	4,9	GANDOLFO et al., 2003
Brasil	1.286	11-20	5,2	CLEMENS et al., 2000
México	181	12-19	5,0	CISNEROS-CASTOLO, 2001
Grécia	196	15-19	2,5	GOGOS et al., 2003
EUA	3.262	12-24	2,1	MCQUILLAN et al.,1989
Espanha	207	15-24	0,9	SALLERAS et al., 2005

1.8 Prevenção e controle da hepatite B

A primeira medida de impacto para prevenção da hepatite B foi a triagem sorológica do HBV em bancos de sangue. No Brasil, os testes para detecção do HBsAg e anti-HBc em candidatos a doadores de sangue foram introduzidos em 1989 (BRASIL,1989b) e 1993 (BRASIL,1993), respectivamente. Outras estratégias como programas de redução de danos em usuários de drogas injetáveis, práticas sexuais seguras, testagem para o HBsAg em gestantes, dentre outros, também têm contribuído para a prevenção da hepatite B (AGGARWAL & RANJAN, 2001). Contudo, a vacinação contra hepatite B é a estratégia mais eficaz para prevenção desta infecção (CASSIDY & MAHONEY 1995; KAO & CHEN, 2002; LAI et al., 2003; POOVORAWAN; CHATCHATEE; CHONGSRISAWAT, 2002; RIZZETTO & ZANETTI, 2002; SLONIM et al.,2005).

A vacina contra o HBV foi licenciada em 1981 (ASSAD & FRANCIS, 2000). Inicialmente era produzida a partir de plasma humano reativo ao antígeno de

superfície do vírus da hepatite B, sendo substituída em 1986 por vacinas de 2ª geração, compostas de partículas do HBsAg produzidas por tecnologia de DNA recombinante (ASSAD & FRANCIS, 2000; KAO & CHEN, 2002; VRYHEID, 2001; SHOIVAL, 2003). Ambas são seguras e eficazes. Os imunógenos disponíveis são compostos principalmente pela proteína “S” do envelope viral, conferindo, portanto, proteção a todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (SHOIVAL, 2003).

Em 1991, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a todas as nações-membro a inclusão da vacina contra hepatite B em seus programas de imunização, e 151 dos 192 países membros já cumpriram esta recomendação (CDC, 2003) (Figura 6). Em vários destes países já são visíveis os benefícios desta medida, com redução na incidência e prevalência do HBV (BERLIOZ-ARTHAUD, PEROLAT, BUISSON, 2003; BONANNI et al., 2003; DA VILLA, 2000; POOVORAWAN et al., 2002; SALLERAS et al., 2005; STROFFOLLINI, 2005), bem como de casos de carcinoma hepatocelular (HUANG & LIN, 2000; LEE; KO, 1997).

No Brasil, a vacina contra o HBV foi incluída, inicialmente, no calendário básico de imunização em regiões de elevada endemicidade na Amazônia Legal, Paraná, Santa Catarina e Espírito Santo. A seguir, passou a ser oferecida a grupos de maior risco de exposição como hemodialisados, profissionais do sexo, homossexuais, profissionais de saúde, dentre outros. No final da década de 90, tornou-se disponível para crianças menores de um ano e, somente, em 2001 foi estendida para indivíduos até 20 anos de idade (BRASIL, 2003b).

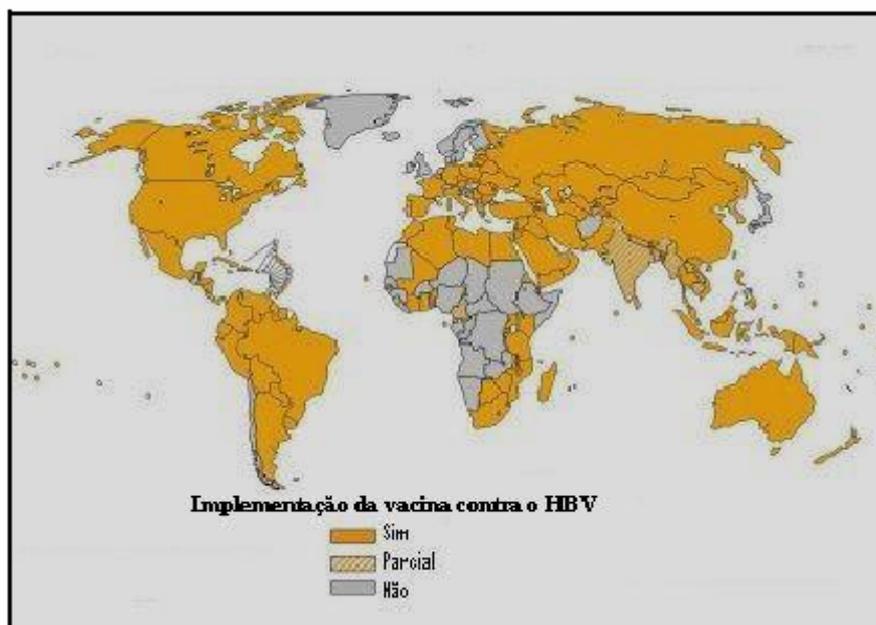


Figura 6 - Países Membros da OMS que implementaram a vacina contra Hepatite B em seus programas de imunização.

Fonte: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/HepB_map_schedule.jpg

A vacina contra hepatite B apresenta uma boa imunogenicidade, induzindo títulos protetores (≥ 10 mUI/mL) de anticorpos anti-HBs em mais de 90% dos indivíduos imunizados (KAO & CHEN, 2002; SHOUVAL, 2003). A mesma é administrada, geralmente, por via intramuscular (músculo deltóide), em três doses, nos meses 0, 1 e 6 (ASSAD & FRANCIS, 2000; BRASIL, 2000). Alguns fatores como local da aplicação da vacina, sexo masculino, idade acima de 40 anos, obesidade, imunodeficiência e desnutrição têm sido associados à não resposta vacinal (ASSAD & FRANCIS, 2000; KAO & CHEN, 2002; MARTÍNEZ et al., 1998). Assim, vacinas recombinantes, com maior imunogenicidade, utilizando as regiões pré-S1 e pré-S2/S do genoma viral e subtipos *ady* e *ayw* tem sido proposta (KAO & CHEN, 2002; SHOUVAL, 2003).

Embora a vacina contra hepatite B seja altamente segura, alguns eventos adversos leves podem ser observados como eritema, fadiga, cefaléia e febre nas primeiras 48 a 72 horas após a imunização, principalmente em crianças (GROTTO et al., 1998). Outros eventos mais sérios como anafilaxia, urticária, vasculite reumatóide, lúpus eritematoso, reações neurológicas, oftalmológicas e hematológicas são raríssimos ou inexistentes (GROTTO et al., 1998). Se presentes, estes podem estar associados a uma suscetibilidade imunológica preexistente, que pode ser estimulada pela vacinação. Portanto, pessoas com

alergia aos componentes da vacina não devem ser vacinados. Já a gestação por si não deve ser uma contra-indicação a vacinação contra o HBV (MAHONEY & KANE, 1999).

Vários países já fabricam a vacina recombinante contra hepatite B (BALDY et al., 2004; MAHONEY & KANE, 1999; VRYHEID et al., 2001), inclusive o Brasil (IOSHIMOTO et al., 1999). A vacina nacional, denominada Butang[®], é produzida pelo Instituto Butantan, São Paulo. Sua imunogenicidade parece ser maior em indivíduos com idade inferior a 30 anos (MARTINS et al., 2004), sendo atualmente utilizada no Programa Nacional de Imunização para este grupo (BRASIL, 2003b).

A profilaxia pós-exposição, por meio da administração da vacina e da imunoglobulina humana hiperimune contra o HBV, tem sido recomendada para recém-nascidos de mães portadoras do HBsAg, contatos sexuais com portadores do vírus e profissionais acidentados com material contaminado com sangue de portadores do HBV (BRASIL, 2004b; FINELLI & ALTER, 2002).

Vários autores têm relatado uma baixa cobertura e/ou adesão as três doses da vacina contra a hepatite B em adolescentes (LINTON et al., 2003; MOORE-CALDWELL et al., 1997) e, alguns fatores têm sido associados a este comportamento como desconhecimento dos benefícios da vacina (DEEKE & JOHNSON, 1998; LAWRENCE & GOLDSTEIN, 1995; LINTON et al., 2003; MOORE-CALDWELL et al., 1997), baixa escolaridade dos pais ou responsáveis (MOORE-CALDWELL et al., 1997), baixa renda familiar (LINTON et al., 2003; MIDDLEMAN et al., 1999; MOORE-CALDWELL et al., 1997) e o intervalo longo entre a segunda e terceira dose da vacina (CASSIDY & MAHONEY, 1995; LAWRENCE & GOLDSTEIN, 1995; MOORE-CALDWELL et al., 1997). Assim, algumas estratégias têm sido utilizadas para aumentar a cobertura vacinal nesta população como programas de educação em saúde, oferta da vacina no ambiente escolar (CASSIDY & MAHONEY, 1995; MOORE-CALDWELL et al., 1997; DEEKS & JOHNSON, 1998; GOLDSTEIN et al., 2001; LINTON et al., 2003; MIDDLEMAN et al., 1999; SLONIM et al., 2005), em alguns países tornou-se obrigatória a comprovação da vacinação no ato da matrícula escolar (JACOBS & MEYEROFF, 2004; RICKERT et al., 2004; SKINNER & NOLAN, 2001).

No Brasil, o Ministério de Saúde editou recentemente a portaria nº 597 de 8 de abril de 2004 (BRASIL, 2004a), que determina a comprovação obrigatória da vacinação contra o HBV para efeito de matrícula em creches, pré-escola, ensino fundamental, ensino médio e universidade.

1.9. Justificativa

Considerando que ainda são poucas as investigações no Brasil sobre a infecção pelo vírus da hepatite B em adolescentes e, que são desejáveis mais estudos sobre a imunogenicidade da vacina brasileira contra o HBV (Butang[®]), a proposta deste estudo foi conhecer a extensão desta infecção em adolescentes escolares de uma área de baixa renda da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, bem como avaliar a situação vacinal e a resposta à vacina Butang[®] neste grupo.

Os resultados deste estudo poderão auxiliar nas estratégias públicas de prevenção e controle da hepatite B, incluindo a vacinação desta população alvo, cumprindo, assim, com os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde que se fundamentam em uma política de promoção da saúde, na qual inclui a identificação de grupos de risco, detecção precoce dos agravos, tratamento e reabilitação (BRASIL, 1994).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Investigar o perfil soroepidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e avaliar a soroconversão à vacina Butang[®] em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás.

2.2 Objetivos específicos:

- Verificar a prevalência da infecção pelo HBV em adolescentes da periferia da região Metropolitana de Goiânia;
- Identificar os subtipos e genótipos do HBV circulantes nesta população.
- Analisar os fatores associados à hepatite B neste grupo;
- Investigar a situação vacinal contra hepatite B e vacinar contra o HBV os adolescentes suscetíveis;
- Avaliar a soroconversão a vacina Butang[®];

3. METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Inicialmente, realizou-se um estudo transversal analítico para detecção dos marcadores sorológicos, os fatores associados à infecção pelo HBV, bem como os subtipos e genótipos virais circulantes. A seguir, indivíduos suscetíveis receberam a vacina recombinante Butang[®], sendo seguidos por oito meses para avaliação da resposta vacinal.

3.2 População e local de estudo

O presente estudo foi realizado em uma área periférica da Região Metropolitana de Goiânia (1.600.000 habitantes), no período de novembro de 2003 a novembro de 2004. A população alvo constituiu-se de adolescentes residentes em dois setores da periferia do município de Aparecida de Goiânia. Estes apresentam grande crescimento demográfico, sem planejamento, onde muitas pessoas vivem em condições de vida precária, sem rede de água, esgoto e asfalto (MELLO, 2002). A amostra foi composta de 664 adolescentes de 12 a 19 anos matriculados em escolas públicas dos setores referidos acima.

Nestes setores, existiam cinco escolas públicas (municipais ou estaduais) que possuíam os critérios exigidos pelo projeto: 2^a fase do ensino fundamental e médio. O estudo foi realizado nas duas maiores escolas.

Para o cálculo do tamanho amostral, estimou-se em 9.000 o número de adolescentes na região em estudo (dados do Programa de Saúde da Família local). Assim, considerando um nível de 95% de significância ($\alpha < 0,05$), poder estatístico de 80% ($\beta = 20\%$), prevalência de 9% (CLEMENS et al., 2000), precisão de 3% e um efeito de desenho igual a 1,5, determinou-se que 505 adolescentes seriam o número mínimo necessário para constituir a amostra.

O projeto que originou este estudo foi avaliado e aprovado pela comissão de Bioética da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia, em reunião do dia 11/04/2003, protocolo nº 011/03.

3.2.1 Critérios de inclusão no estudo

Possuir entre 12 e 19 anos; residir na região do estudo; estar matriculado nas escolas onde foi realizado o estudo; cursar a segunda fase do ensino fundamental ou o ensino médio, consentir em participar do estudo mediante a devolução do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado pelo responsável ou pelo próprio escolar, caso fosse maior de idade.

3.3 Variáveis do estudo

3.3.1 Variável de desfecho

Positividade aos seguintes marcadores sorológicos do HBV: HBsAg e/ou Anti-HBc.

3.3.2 Variáveis de predição

Dados sócio-demográfico: sexo, idade, naturalidade, renda familiar e nível de escolaridade.

Fatores de risco para o HBV: vínculo familiar, história prévia de não vacinação, experiência sexual, idade da 1ª relação sexual, número de parceiros sexual, experiência homossexual, história de doença sexualmente transmissível, de aborto, abuso sexual, uso de preservativo, gravidez, prostituição, uso de drogas ilícitas e/ou bebidas alcoólica, antecedente de reclusão e vida na rua, presença de tatuagem/"body piercing", antecedente de tratamento dentário, transfusão de sangue, cirurgia e compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal.

3.4 Procedimento de coleta de dados

Primeiramente realizou-se um trabalho de identificação geográfica das escolas. A seguir, foram realizadas reuniões com a direção de ensino das escolas selecionadas para apresentação do projeto de pesquisa e autorização para realização do estudo.

Após o consentimento dos diretores das escolas, procedeu-se, em cada escola, a seleção dos adolescentes por meio de lista nominal, de forma sistemática, por sala de aula e série, respeitado a proporcionalidade alunos/escola.

Definido o número de salas e participantes da pesquisa, foram então marcadas reuniões com os responsáveis pelos alunos, ou com os próprios alunos, caso fossem maiores de idade (≥ 18 anos), para esclarecimentos sobre o projeto e distribuição do Termo de Consentimento Livre Esclarecido. Todos os indivíduos selecionados aceitaram participar do estudo.

Os participantes foram entrevistados sobre dados pessoais e fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B, utilizando-se um questionário estruturado (em anexo), com perguntas fechadas, que foi aplicado pela própria investigadora ou alunos de iniciação científica, sob a supervisão da primeira.

Para a entrega dos resultados laboratoriais, foram marcadas novas reuniões com os pais e alunos elegíveis nas escolas. Aos escolares suscetíveis ao HBV foram feitos convites para a realização da vacina contra a hepatite B no ambiente escolar pelos pesquisadores, com posterior avaliação da soroconversão da vacina.

3.4.1 Obtenção de amostras sanguíneas e estocagem

Após a entrevista, foram coletados 10 mL de sangue por meio de punção venosa periférica, utilizando-se seringas e agulhas descartáveis. O sangue foi conservado em tubo de ensaio numerado, de acordo com o número do questionário. A seguir, os tubos foram transportados, em caixas de isopor, até o Laboratório de Virologia do IPTSP/UFG, onde os soros foram separados em duas alíquotas e estocados a -20°C até a realização dos ensaios. Uma alíquota foi

utilizada para os testes sorológicos e a outra para os ensaios moleculares. Em todos os procedimentos foram respeitadas as recomendações de biossegurança.

3.5 Detecção dos marcadores sorológicos do HBV

Amostras sanguíneas de todos os participantes foram testadas para os marcadores sorológicos do HBV: HBsAg, anti-HBs e anti-HBc Total, utilizando-se *kits* comerciais.

3.5.1 HBsAg

A detecção do HBsAg foi realizada por meio do ensaio imunoenzimático, baseado em uma etapa do princípio *sandwich*. Em uma placa, previamente sensibilizada com anticorpos monoclonais anti-HBs e contendo esferas de conjugado (anti-HBs ligado a peroxidase), foram adicionados os soros dos adolescentes e controles. A placa foi incubada e, posteriormente, submetida à lavagem. Adicionou-se então o substrato da enzima (peróxido de uréia) e o cromógeno (tetrametilbenzidina-TMB). A seguir, a placa foi novamente incubada e a reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico a 1N.

Conforme as orientações do fabricante (Hepanostika HBsAg Uni-form II), a leitura espectrofotométrica da reação foi realizada a 450 nm. Considerou-se positivo o soro que apresentou absorvância maior ou igual ao valor do ponto de corte, obtido por meio da média das absorvâncias dos controles negativos + 0,050.

3.5.2 Anti-HBs

Para a detecção de anticorpos anti-HBs utilizou-se o ensaio imunoenzimático direto, tipo *sandwich* (Bioelisa anti-HBs, Biokit). Os soros dos participantes e controles foram distribuídos em microplaca recoberta com HBsAg (subtipos *ad* e *ay*), sendo então incubada, lavada e acrescentado o conjugado. Após nova incubação e lavagem foram acrescentados peróxido de uréia e TMB. A reação foi interrompida adicionando-se ácido sulfúrico. A leitura espectrofotométrica da reação foi realizada com filtros de 450 nm e 620 nm.

O ponto de corte foi definido por $CN_x + 0,040$, onde CN_x é igual à média de absorvâncias dos controles negativos. Assim, obteve-se o resultado dos testes por meio do produto da razão entre absorvância do soro e o valor do ponto de corte, sendo considerados positivos, negativos e indeterminados quando a razão absorvância/ponto de corte era maior ou igual a 1,0, menor que 0,9 e igual a 0,9, respectivamente.

3.5.3 Anti-HBc Total (IgG e IgM)

O princípio da reação para detecção do anti-HBc total foi de inibição competitiva de fase única. Em placa previamente sensibilizada com o HBcAg, colocaram-se soros testes, controles e o conjugado (anticorpos anti-HBc de coelho conjugados com peroxidase). Após a incubação e lavagem, acrescentou-se o substrato da enzima e o cromógeno. A placa foi mais uma vez incubada, e a reação interrompida pela adição de ácido sulfúrico a 1N. A leitura espectrofotométrica foi realizada com filtro de 450 nm e 620 nm.

De acordo com o fabricante (Hepanostika[®] anti-HBc Uni-Form), considerou-se positivos os soros com absorvância menor ou igual ao ponto de corte, sendo este obtido pela seguinte fórmula:

Ponto de corte = $CN_x + CP_x \times 0,4$, onde:

CN_x = média de absorvância dos controles negativos;

CP_x = média de absorvância dos controles positivos.

3.6 Vacinação contra hepatite B

Todos os adolescentes susceptíveis foram convidados à vacinação contra o HBV. Para tanto, usou-se a vacina recombinante Butang[®] (Instituto Butantan, Brasil), sendo a mesma obtida pela Secretaria Municipal de Saúde de Aparecida de Goiânia, Goiás. Esta vacina têm sido recomendada para indivíduos com idade igual ou inferior a 30 anos (MARTINS et al., 2004). Aos adolescentes que

aceitaram receber a vacina, foram administradas três doses de 20 µg, por via intramuscular (músculo deltóide), nos meses 0, 1 e 6.

3.6.1 Detecção quantitativa do anti-HBs

Cerca de 45 dias após a terceira dose da vacina Butang[®], amostras sanguíneas, foram obtidas para análise quantitativa de anticorpos anti-HBs, empregando-se o ensaio imunoenzimático de micropartícula (MEIA). Para tanto, utilizou-se o Sistema AxSYM^R de automação e kits AxSYMTM AUSAB (Abbot Laboratórios do Brasil), conforme instruções do fabricante.

Foram considerados como respondedores, os indivíduos que apresentaram títulos de anti-HBs iguais ou superiores a 10 mUI/mL.

3.7 Subtipagem do HBsAg

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

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

3.8 Detecção do HBV DNA e Genotipagem

3.8.1 Extração, amplificação e detecção do HBV DNA

Inicialmente, foi realizada a extração de ácido nucléico viral, que consistiu de duas etapas. Na primeira, foram incubados, por 4 horas, 250 µL do soro em 80 µL de solução lise, sendo esta composta pelas seguintes formulações: solução A (Tris 200 mM, SDS 1%, NaCl 700 mM, EDTA 20 mM, tRNA 0,1 mg/mL e H₂O) e Solução B (proteínase K 2,0 mg/mL diluída em CaCl₂ 0,36 mM e pH final de 9,0, ajustado por meio de HCl). A seguir, o DNA viral foi extraído empregando-se fenol/clorofórmio, procedeu-se então à centrifugação, e a fase sólida transferida para tubos com etanol, que permaneceram a -20 °C durante a noite.

Na segunda parte da extração, realizou-se novamente a centrifugação do material, sendo formado um precipitado que foi lavado com etanol a 70%, secado e ressuspenso em 30 µL de água destilada estéril (autoclavada).

Para amplificação e detecção do DNA viral, o produto da extração foi submetido a uma *semi-nested* PCR em duas etapas (PCR-1 e PCR-2), utilizando-se iniciadores da região pré-S/S, conforme Ferreira, C. (2004).

Na PCR-1, ao DNA de cada amostra foi adicionada uma mistura contendo os iniciadores PS1 e S2/S22 (Invitrogen), água milliQ, dNTPs (dATP, dTTP, dCTP e dGTP), tampão, Cloreto de magnésio e Taq DNA polimerase. Esta mistura foi colocada em termociclador, utilizando-se o seguinte programa: 94°C por três minutos para desnaturação inicial, 30 ciclos de 95°C por 30 segundos (desnaturação), 52°C por 40 segundos (anelamento), 72°C por dois minutos (extensão) e, alongação final com 72°C por 7 minutos.

Para PCR-2, foram utilizados os iniciadores PS1 e SR e os mesmos componentes mencionados acima, sendo adicionado o produto da PCR-1, e empregado o seguinte programa: 94°C por três minutos para desnaturação inicial, 30 ciclos de 94°C por 20 segundos (desnaturação), 55°C por 20 segundos (anelamento), 72°C por um minuto (extensão) e, alongação final com 72°C por 7 minutos.

Os produtos da PCR-1 e PCR-2 foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1% contendo brometo de etídio, e visualizados sob luz ultravioleta com o auxílio de um transluminador.

3.8.2 Genotipagem do HBV DNA

Para genotipagem utilizou-se um método simplificado de análise do polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP), conforme previamente descrito por Araujo et al. (2004).

Resumidamente, 10 µL do produto obtido da PCR-2 com igual volume de cada uma das seguintes endonucleases de restrição: *Bam HI*, *Eco RI* e *StuI* (New England BioLabs) foram incubados a 37°C durante a noite. Após, aos produtos obtidos foram adicionados 5 µL de azul de bromofenol, sendo, na seqüência, submetidos à eletroforese em gel de agarose a 3%. As bandas formadas foram visualizadas por meio de luz ultravioleta com auxílio de um transluminador. Os padrões eletroforéticos foram analisados para identificação dos genótipos do HBV.

3.9 Análise dos dados

Para o processamento e análise dos dados, empregou-se o programa Epi Info “6” versão 6.04, desenvolvido pelo “Centers for disease and Control”, Estados Unidos da América, bem como o pacote estatístico SPSS, versão 11.0 for Windows.

Índices de prevalência foram calculados com intervalo de 95% de confiança, bem como a média geométrica dos títulos de anti-HBs. Inicialmente, foi realizada a análise univariada, estimando-se a chance (“odds ratio”) de soropositividade ao HBV (HBsAg e/ou anti-HBc) associada as variáveis

investigadas. A seguir, as variáveis que apresentaram significância estatística foram incluídas em um modelo de regressão logística, utilizando-se o método *Backward LR*. O teste de qui-quadrado foi utilizado para testar a significância de diferenças entre proporções e o teste de qui-quadrado para tendência foi empregado para avaliar a relação nível de exposição e soropositividade para as variáveis não dicotômicas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4.1 Características sócio-demográficas dos adolescentes

A Tabela 1 apresenta as características sócio-demográficas dos 664 adolescentes estudados. Do total, 170 (25,6%) possuíam 12 e 13 anos, 195 (29,4%) 14 e 15 anos, 189 (28,5%) 16 e 17 anos e 110 (16,5%) 18 e 19 anos. Com relação ao sexo, 60,2% eram do sexo feminino e 39,8% do masculino. Quanto à naturalidade, 59,2% dos adolescentes nasceram em Goiás e o restante (40,8%) em outros estados.

A renda familiar de 106 (16%) adolescentes era inferior a um salário mínimo (s.m.) e de 384 (57,8%) entre um e três s.m. Somente 48 (7,2%) referiram renda superior a três s.m.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos adolescentes (n = 664) da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003.

Características	n	%
Faixa etária		
12-13 anos	170	25,6
14-15 anos	195	29,4
16-17 anos	189	28,5
18-19 anos	110	16,5
Sexo		
Masculino	264	39,8
Feminino	400	60,2
Naturalidade		
Goiás	393	59,2
Outros estados	271	40,8
Renda Familiar		
< 1 salário mínimo	106	16,0
1-3 salário mínimos	384	57,8
> 3 salário mínimos	48	7,2
Sem informação	126	

4.2 Marcadores sorológicos para a hepatite B, adesão a vacina contra o HBV e resposta vacinal

A Tabela 2 apresenta a prevalência dos marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás. Do total de adolescentes estudados, 39 (5,9%; IC 95%: 4,3-8,0) apresentaram positividade para os marcadores sorológicos de infecção ou exposição ao HBV. Quatro indivíduos foram HBsAg reagentes: um isoladamente e três associados ao anti-HBc total. O marcador anti-HBc total foi detectado em outros 35 adolescentes, sendo que em 11 como único marcador e em 24 associado ao anti-HBs. Um total de 321 indivíduos apresentou positividade apenas ao anti-HBs. Assim, 304/664 (45,8%; IC 95%: 41,9- 49,6) eram suscetíveis ao HBV.

Tabela 2 – Prevalência dos marcadores sorológicos para o HBV em adolescentes (n=664) da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003.

Marcadores	Positivo		IC: 95%
	N	%	
HBsAg	1	0,1	(0,0 – 0,9)
Anti-HBc/HBsAg	3	0,5	(0,1 – 1,4)
Anti-HBc isolado	11	1,7	(0,9 – 3,0)
Anti-HBc/Anti-HBs	24	3,6	(2,4 – 5,4)
Algum marcador de exposição	39	5,9	(4,3– 8,0)
Anti-HBs isolado	321	48,3	(44,5 – 52,2)
Ausência	304	45,8	(41,9 – 49,6)

IC: intervalo de confiança

A prevalência global para o HBV, ajustada por idade, é apresentada na Figura 7. Em adolescentes com 12–13 anos e 14–15, anos verificou-se uma positividade para os marcadores de exposição do HBV de 2,4% (IC 95%: 0,7 – 6,3) e 2,6% (IC 95%: 0,9-6,2), respectivamente. Entretanto, esta positividade aumentou aos 16 e 17 anos para 5,8% (IC 95%: 3,1 – 10,4%), alcançando 17,3% (IC 95%: 11,0 – 26,0) aos 18-19 anos. A diferença entre a positividade para o HBV na última faixa etária em relação as demais foi estatisticamente significativa ($p < 0.01$).

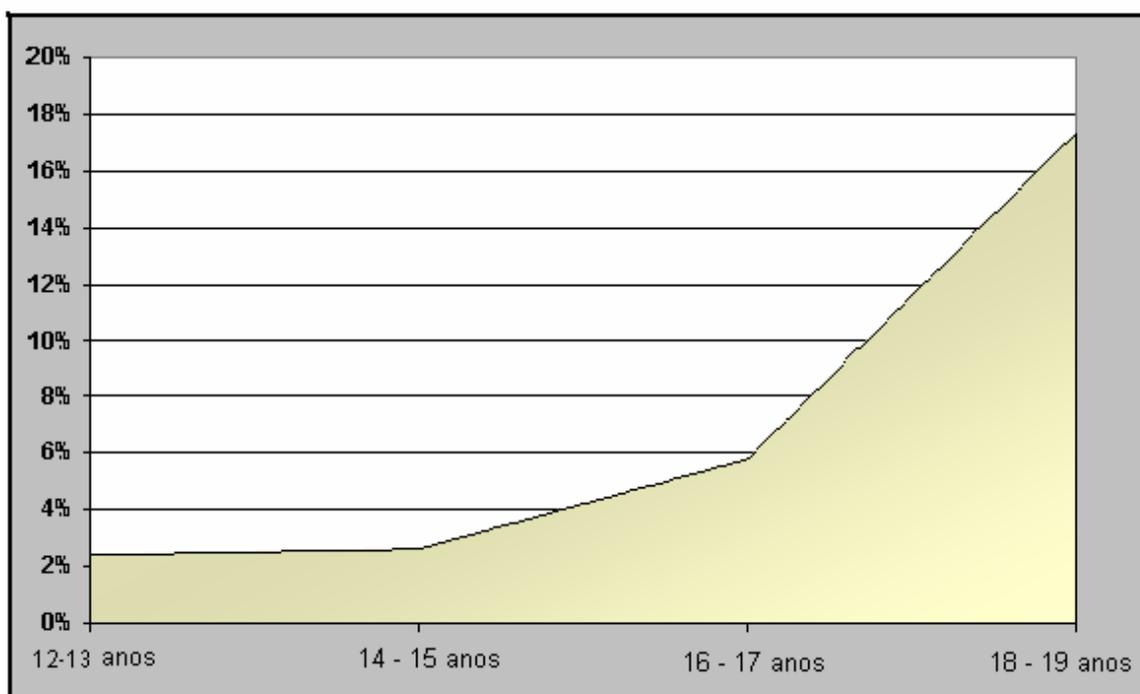


Figura 7 – Prevalência para o HBV, ajustada por faixa etária em 664 adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003.

A Figura 8 apresenta a distribuição dos adolescentes, considerando a positividade para os marcadores do HBV e a adesão à vacina contra hepatite B oferecida na escola. Do total de adolescentes, 39 foram expostos ao vírus da hepatite B e 321 eram anti-HBs isoladamente, sugerindo vacinação prévia contra o HBV. Trezentos e quatro adolescentes eram suscetíveis à hepatite B, sendo, portanto, elegíveis para vacinação contra o HBV. Entretanto, somente 195/304 (64,1%) aceitaram a vacina. Destes, 182 (93,3%) receberam as três doses da Butang[®].

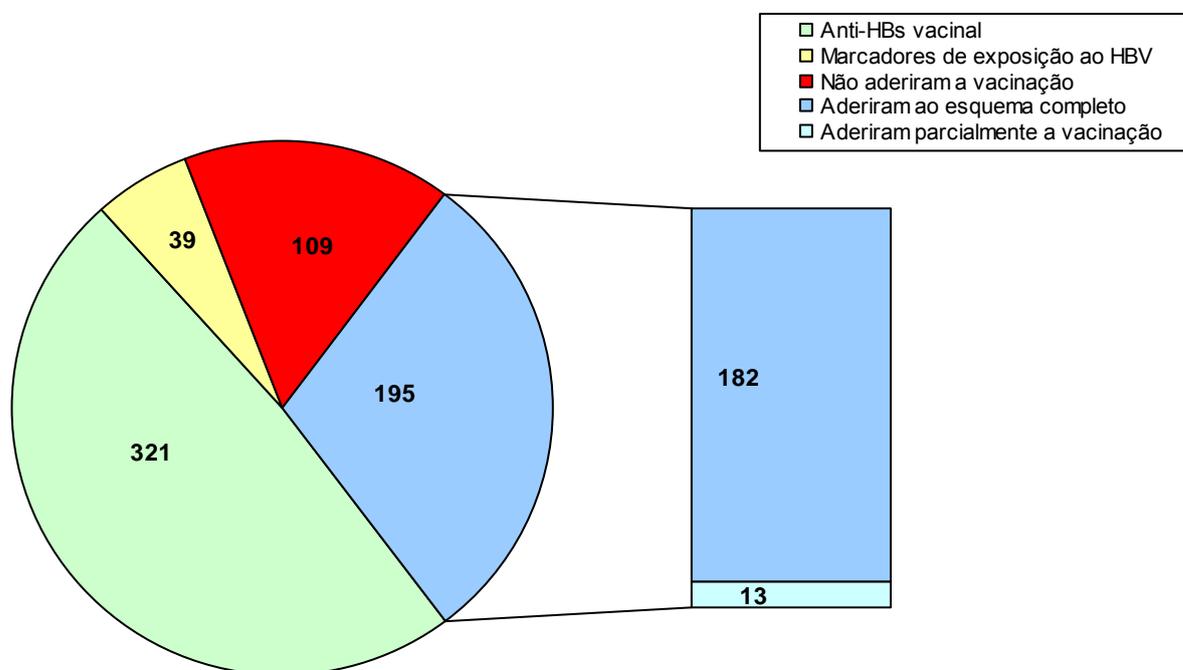


Figura 8 – Distribuição dos adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, considerando a positividade para os marcadores do HBV e a adesão a vacina contra hepatite B no ambiente escolar, 2003.

Dos 182 adolescentes que receberam as três doses da vacina Butang[®], somente em 170 foi possível avaliar a soroconversão. Todos os indivíduos desenvolveram anticorpos anti-HBs em níveis protetores: 0,6% (1/170) com títulos entre 10-100 mUI/mL, 16,5% (28/170) com 101-1000 mUI/mL, 50% (85/170) com 1001-10.000 mUI/mL e 33% (56/170) com títulos superiores a 10.000 mUI/mL (Figura 9). A média geométrica dos títulos (GMT) de anti-HBs foi igual a 4.344 mUI/mL (95% IC: 3.492 – 5.404).

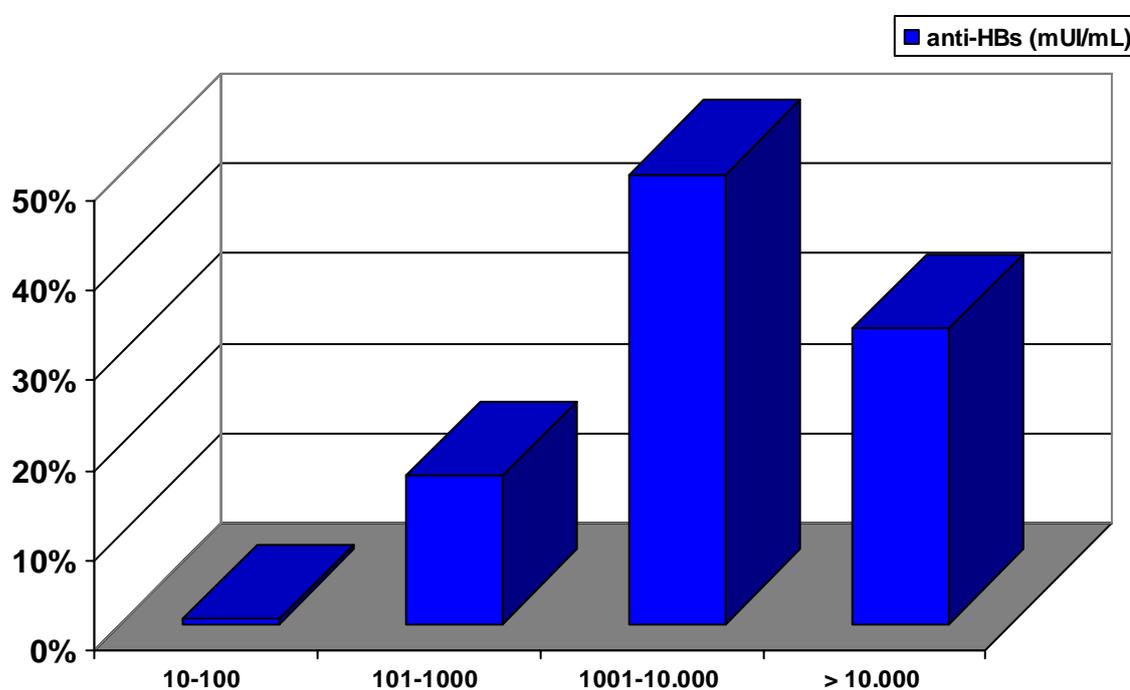


Figura 9 – Resposta à vacina recombinante Butang[®] em 170 adolescentes de baixa renda da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003.

4.3 Variáveis associadas à infecção pelo vírus da hepatite B

Para análise dos fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite B foram excluídos os adolescentes com evidências sorológicas de vacinação prévia contra o HBV.

Do total de variáveis investigadas, somente idade, naturalidade, escola, turno e experiência sexual foram associadas estatisticamente aos marcadores do HBV. Estas variáveis e “*body piercing*”, que apresentaram uma tendência à associação para os marcadores da hepatite B ($\chi^2 = 3,83$; $p=0,05$), foram incluídas em um modelo de regressão logística. Assim, após controle das variáveis de confusão, somente experiência sexual não se mostrou independentemente associadas ao HBV.

A Tabela 3 apresenta a análise não ajustada e ajustada das variáveis associadas à exposição ao HBV nos indivíduos estudados. Os adolescentes que se encontravam na faixa etária de 16–19 anos apresentaram uma chance 3,6 vezes (IC 95%: 1,6 – 7,9) maior de exposição ao vírus da hepatite B quando comparados aos de 12 a 15 anos de idade. Quanto à naturalidade, aqueles que nasceram em outros estados brasileiros apresentaram uma probabilidade 3,1 vezes (IC 95%: 1,4 -6,8) maior de adquirir o vírus B do que os nascidos no Estado de Goiás.

Em relação ao tipo de escola e turno, os jovens matriculados na escola B e aqueles que freqüentavam as aulas no turno noturno possuíam 2,2 (IC 95%: 1,1 – 4,7) e 6,0 (IC 95%: 2,8 - 12,6) vezes mais chances de positividade para os marcadores de hepatite B quando comparados aos da escola A e que estudavam no período diurno, respectivamente.

O uso de “*body piercing*” também se mostrou como um fator importante para infecção pelo HBV na população estudada. Indivíduos com este adereço tiveram 3,2 (IC 95%: 1,02 – 10,2) vezes mais probabilidade de se expor ao HBV quando comparados aos que não utilizavam.

Outros fatores como uso irregular de preservativos, abuso sexual, múltiplos parceiros, antecedentes de prisão, tatuagem e uso de drogas ilícitas, embora mais freqüentemente relatados pelos indivíduos com marcadores de hepatite B, não alcançaram significância estatística.

Tabela 3 – Variáveis associadas à infecção pelo HBV em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003.

Variáveis	Estimativa de Risco (IC 95%) ^a	
	Não ajustada	Ajustada
Idade		
12 – 15	1,0	1,0
16 – 19	4,2 (1,8 – 9,9)	3,6 (1,6 – 7,9) ^b
Naturalidade		
Goiás	1,0	1,0
Outros Estados	4,1 (1,8 – 9,1)	3,1 (1,4 – 6,8) ^c
Escola		
A	1,0	1,0
B	2,9 (1,4 – 5,9)	2,2 (1,1 – 4,7) ^c
Turno escolar		
Diurno	1,0	1,0
Noturno	7,6 (3,5 – 16,9)	6,0 (2,8 – 12,6) ^c
“Body piercing”		
Não	1,0	1,0
Sim	2,6 (0,9 – 6,8)	3,2 (1,02 – 10,2) ^c
Experiência Sexual		
Não	1,0	1,0
Sim	2,7 (1,3 – 5,8)	0,9 (0,4 – 2,2) ^c

^aIC=limite de confiança; ^b Estimativa de risco ajustada por sexo naturalidade, escola, “body piercing” e experiência sexual; ^c ajustada por sexo e demais variáveis.

4.4 Detecção de subtipos do HBsAg, detecção do HBV DNA e genótipos

Todos os adolescentes HBsAg positivos foram infectados com o subtipo *adw₂*, sendo o HBV DNA e o genótipo A detectados em todas as amostras destes indivíduos (Tabela 4).

Tabela 4 – Subtipos e genótipos do HBV em quatro amostras HBsAg reagentes detectadas em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás, 2003.

Nº da amostra	Subtipo	PCR	Genótipo
Ad-463	<i>adw₂</i>	+	A
Ad-537	<i>adw₂</i>	+	A
Ad-561	<i>adw₂</i>	+	A
Ad-619	<i>adw₂</i>	+	A

5. DISCUSSÃO

Este estudo é considerado a primeira análise soropidemiológica e avaliação da situação vacinal, bem como da soroconversão à vacina brasileira contra a hepatite B (Butang[®]), realizada em adolescentes da periferia da Região Metropolitana de Goiânia, Goiás. Os resultados desta investigação ampliam o conhecimento desta infecção na Região Centro-Oeste, como também em nosso País.

A prevalência global para a infecção pelo HBV de 5,9% (IC 95%: 4,3 – 8,0), detectada neste estudo, mostrou-se superior às observadas em adolescentes de outros países de baixa endemicidade como a Grécia (2,5%; IC 95%: 0,9 - 6,2) (GOGOS et al., 2003); Espanha (0,9%; IC 95 %: 0 - 2,2) (SALLERAS et al., 2005) e Estados Unidos da América (2,1%; IC 95%: 1,7 - 2,7) (MCQUILLAN et al., 1989). Por outro lado, foi semelhante a identificada no México (5,0% IC 95%: 2,4 - 9,5) (CISNEROS – CASTOLLO, 2001) e inferior à encontrada na Bolívia (6,9%; IC 95%: 4,7 - 9,8) (GANDOLFO et al., 2003).

No Brasil, Clemens et al. (2000) encontraram também uma prevalência global semelhante (5,2%; IC 95%: 4,1-6,6) em adolescentes de quatro regiões brasileiras, contudo variou de 1,2% (IC 95%: 0,3-2,4) naqueles com melhores condições sócio-econômicas a 9,3% (IC 95%: 5,6-13,0) nos de baixa renda, como os deste estudo.

Verificou-se um aumento crescente da positividade para o HBV com o avançar da idade, alcançando 17,3% (IC 95%: 11,0-26,0) em adolescentes com 18-19 anos. Esta proporção foi mais elevada do que a prevalência global (13,5%; IC 95%: 10,6-16,9) encontrada previamente em meninos de/na rua em Goiânia (PORTO et al., 1994). Ainda, indivíduos com 16-19 anos apresentaram 3,6 (IC 95%: 1,6 – 7,9) vezes mais chances de exposição ao HBV quando comparados aos de 12-15 anos. Outros autores também têm mostrado um aumento da prevalência de marcadores sorológicos da hepatite B na fase tardia da adolescência, sugerindo esta fase como a de maior risco para a infecção pelo vírus da hepatite B (ABEBE et al., 2003; CLEMENS et al., 2000; DOMINGUEZ et al., 2000; MCQUILLAN et al., 1989).

Nesta investigação, adolescentes nascidos em outros estados apresentaram uma probabilidade três vezes maior de exposição ao vírus da

hepatite B quando comparados aos naturais de Goiás. Uma explicação para este achado pode ser a origem destes indivíduos, já que a maioria era natural do Norte do Brasil, uma região considerada de endemicidade elevada para o HBV (CLEMENS et al., 2000). Para alguns autores, imigrações de áreas endêmicas para hepatite B podem interferir na epidemiologia desta infecção em regiões de baixa prevalência (BONURA et al., 2005; CHIRONA et al., 2001; PASSOS et al., 1993; SOUTO, 1999; STRUVE et al., 1995).

Neste estudo, a identificação das variáveis escola e turno escolar como preditores independentes de infecção pelo HBV foi um achado peculiar. Os alunos matriculados na escola B possuíam o dobro (2,2%; IC 95%: 1,1 – 4,7) de chances de positividade para os marcadores da hepatite B quando comparados aos matriculados na escola A. Esta escola está situada nas proximidades de um grande posto de gasolina, onde caminhoneiros de várias regiões do Brasil param para reabastecer e pernoitar, sendo comum neste ambiente o comércio de sexo e de drogas, bem como a circulação de adolescentes da comunidade local. Portanto, este ambiente de grande risco social pode ter contribuído para os achados deste estudo, uma vez que alguns estudos têm revelado um aumento da positividade para as doenças sexualmente transmissíveis em locais próximos a postos de parada de caminhoneiros (STRATFORD et al., 2000; VILLARINHO et al., 2002).

Em relação ao turno escolar, os adolescentes que freqüentavam a escola no período noturno apresentavam maior índice de consumo de álcool e drogas psicoativas do que os demais. Investigações mostram que as drogas psicoativas modificam o comportamento de seus usuários, alterando a capacidade mental para a tomada de decisão e favorecendo a prática de relações sexuais desprotegidas (MEHEUS, 2000; SANTELLI et al., 2004; SCHMIDT & MIDDLEMAN, 2001), que tem sido considerada um fator de risco para aquisição de doenças sexualmente transmissíveis como a hepatite B (SCHMIDT & MIDDLEMAN, 2001).

Muitos adolescentes usam “body piercing” como forma de busca de auto-expressão e identidade (ARMSTRONG et al., 2004). Contudo, seu uso tem sido considerado um fator de risco para infecção pelo HBV (BRASIL, 1999; BRIAN et al., 2004; SLONIM et al., 2005), pois a sua aplicação é considerada um procedimento invasivo, que envolve a manipulação de fluídos corpóreos, sendo, em grande parte, realizada por pessoal não qualificado, com materiais que,

muitas vezes, não sofrem qualquer processo de desinfecção/esterilização entre clientes, tornando-se, assim, importantes veículos disseminadores de patógenos veiculados pelo sangue (MEHEUS, 2000; OBERDORFER et al., 2003).

Nesta investigação, adolescentes que usavam “body piercing” tinham três vezes mais probabilidade de positividade para HBV quando comparados aos que não utilizavam. Este achado evidencia a importância deste adereço como um instrumento de disseminação viral, necessitando, portanto, de maior fiscalização pública dos estabelecimentos que realizam este procedimento, a fim de garantir condições mínimas de higiene e de biossegurança para o usuário, mas também para os profissionais que os aplicam.

A vacinação é o meio mais eficiente para a prevenção da hepatite B na adolescência, quando os riscos para esta infecção aumentam por causa da atividade sexual ou por outros comportamentos sociais (GOGOS et al., 2003; HAHNE et al., 2004; MCMAHON et al., 2005; MCQUILLAN et al., 1999; MEHEUS, 2000; MURHEKAR et al., 2002; ORTIZ et al., 1993; PORTO et al., 1994). Vários países já utilizam a vacina contra hepatite B em seus programas de imunização de adolescentes (SLUSARCZYK & MAGDZIK, 2000; VAN DAMME, 2001; WHO, 2003). No Brasil, desde 2001, a vacina contra hepatite B tem sido oferecida gratuitamente para indivíduos com menos de 20 anos (BRASIL, 2003a), inclusive o nosso país já produz uma vacina recombinante contra o HBV, a vacina Butang[®] (BRASIL, 2003a). Portanto, é desejável avaliar a implantação desta estratégia em nosso País, bem como a resposta à vacina Butang[®] nas diversas populações.

Considera-se como uma boa cobertura vacinal quando 95% da população alvo foi imunizada (BRASIL, 2001). Quando do início deste estudo, somente 48,3%, dos adolescentes apresentaram positividade para o anti-HBs isoladamente, sugerindo vacinação prévia contra o HBV. Outros estudos também têm mostrado uma baixa cobertura vacinal em adolescentes, principalmente, nos de menor poder aquisitivo (CHAKRAVARTY et al., 2005; GANDOLFO et al., 2003), sendo o intervalo longo entre a segunda e terceira dose um dos problemas identificados que parece contribuir para a não adesão ao esquema completo da vacina (CASSIDY & MAHONEY, 1995; JACOBS & MEYERHOFF, 2004; LAWRENCE & GOLDSTEIM, 1995; MIDDLEMAN et al., 1999; MOORE – CALDWELL et al., 1997).

Em alguns países, a vacina contra hepatite B tem sido aplicada no ambiente escolar (CASSIDY & MAHONEY, 1995; GOLDSTEIN et al., 2001; JACOBS & MEYERHOFF, 2004), que parece melhorar o cumprimento à administração das três doses da vacina (CASSIDY & MAHONEY, 1995; ZUCKERMAN & LANGER, 2005). No presente estudo, 64% dos adolescentes iniciaram o esquema vacinal. Destes, 93,3% receberam as três doses da vacina. Embora estes achados apontem para a necessidade de programas de educação em saúde, o alto índice de adesão as três doses da vacina ratifica a eficiência da vacinação no ambiente escolar.

A avaliação da resposta vacinal foi possível em 170 dos 182 adolescentes escolares que receberam o esquema completo da vacina Butang[®]. Os demais evadiram da escola não sendo possível localizá-los. Segundo a direção da escola, o principal motivo da evasão foi a dupla jornada de atividades: escola e trabalho. De acordo com Cano et al. (1999) e Oliveira & Robazzi (2001), o cansaço advindo do trabalho e a desmotivação pelo ensino são geradores de desinteresse e dificuldade de aprendizado, interferindo na permanência desses alunos na escola.

Já é bem estabelecida a excelente imunogenicidade da vacina recombinante contra o HBV (ASSADY & FRANCIS, 2000; FITZSIMONS, 2005; SHOUVAL 2003; VRYHIDE, 2001). Contudo, com a disponibilidade no mercado de novas vacinas recombinantes, produzidas em diferentes sistemas de expressão (MAHONEY & KANE, 1999; SHOUVAL 2003), torna-se necessária conhecer a imunogenicidade e reatogenicidade destas nas diversas populações.

Como observado por outros autores, dor no local da aplicação foi a única queixa referida pelos adolescentes à vacina Butang[®] (BALDY et al., 2004; IOSHIMOTO et al., 1999; MARTINS et al., 2004). Após as três doses de 20 µg, todos os adolescentes desenvolveram títulos protetores de anti-HBs. Ainda, utilizando-se esta concentração, uma GMT de 4.344 mUI/mL foi obtida. Recentemente, Baldy et al. (2004) e Martins et al. (2004) relataram índices de soroconversão de 96,2% e 97,6%, respectivamente, após a administração da metade da dose usada no presente estudo. Contudo, considerando a média geométrica dos títulos de anti-HBs, estes autores relataram valores muito menores (727,78 mUI/mL e 746,3 mUI/mL, respectivamente), do que o obtido na presente investigação (4.344 mUI/mL).

Os resultados deste estudo mostraram ainda que administrando 20 µg da vacina Butang em adolescentes, obteve-se uma GMT comparável a da vacina Engerix B, considerada o “padrão ouro” (POOVORAWAN et al., 1993; TURCHI et al., 1997).

Vários autores têm relatado que a memória imunológica induzida pela vacina contra a hepatite B permanece após o declínio dos títulos de anti-HBs, conferindo imunidade por, no mínimo, 15 anos em indivíduos imunocompetentes (CHEN, 2005; MCMAHON et al., 2005). Mais, a manutenção de títulos protetores parece ser proporcional ao pico de concentração de anti-HBs obtido um a três meses após a última dose da vacina (BANATVALA, VAN DAMME, OEHEN, 2001; KOFF, 2002; LEROUX-ROELS et al., 2001). Portanto, a administração de 20 µg da vacina Butang[®] deve assegurar títulos protetores de anti-HBs em uma fase de elevada vulnerabilidade para hepatite B, como na adolescência e na vida adulta jovem, principalmente em indivíduos de baixa renda, como os estudados nesta investigação, contribuindo, assim, para a diminuição da circulação do HBV, bem como, das conseqüências advindas da infecção por este agente.

No Brasil, tendo em vista a diversidade populacional e de prevalência da hepatite B nas várias regiões, a identificação dos genótipos e subtipos circulantes torna-se de grande relevância, pois contribui para o conhecimento da epidemiologia do HBV no País. Neste estudo, nos quatro soros reagentes ao HBsAg foram identificados o genótipo A e o subtipo *adw₂*. Este resultado já era esperado, e confirma a provável predominância deste genótipo e subtipo na população brasileira (CARRILHO et al., 2004; CASTRO et al., 2003; DE CASTRO et al., 2001; GASPAR & YOSHIDA, 1987; SITNIK et al., 2004; SOUTO, FONTES, GASPAR, 2001a; SOUTO et al., 2001b), bem como em nossa região (TELES et al., 1999, 2002; SILVA, C. et al., 2002; SOUZA et al., 2004), que, por sua vez, devem refletir o fluxo migratório europeu e africano (MAGNIUS & NORDER, 1995).

Embora a prevalência global para o HBV, encontrada neste estudo, seja considerada baixa, houve um aumento para os marcadores sorológicos da hepatite B na fase tardia da adolescência, sugerindo o estilo de vida e o ambiente como possíveis facilitadores para a aquisição desta infecção. Portanto, investir em estratégias públicas para aumentar a cobertura e adesão à vacina contra a hepatite B, mas também em programas de promoção a saúde que visem a mudança de estilos de vida torna-se necessário e urgente em nossa região, mas também em nosso País.

6.CONCLUSÕES

- Os resultados desta investigação revelaram uma prevalência global para a infecção pelo HBV de 5,9% (IC 95%: 4,4-8,1), variando de 2,4% (IC 95%: 0,7-6,3) em adolescentes de 12-13 anos a 17,3% (IC 95%: 11,0–25,9) naqueles com 18-19 anos, sugerindo, assim, mudanças no estilo de vida que favorecem a aquisição do HBV;
- O genótipo A e o subtipo *adw₂* foram identificados nas quatro amostras HBsAg reagentes, ratificando a predominância destes em nossa população;
- Possuir de 16 a 19 anos, freqüentar o turno noturno, a escola B e utilizar “body piercing” foram fatores associados à exposição ao HBV nos adolescentes investigados ($p < 0,05$). Ainda, ter nascido em outros estados também se mostrou como fator associado aos marcadores do HBV ($p < 0,05$), ratificando a importância dos movimentos migratórios na disseminação de doenças infecto-contagiosas;
- Verificou-se uma baixa cobertura vacinal contra a hepatite B (48,3%; IC 95%: 44,5 – 52,2) nos adolescentes estudados. Ainda, do total de adolescentes susceptíveis (N=304), apenas 182 aceitaram as três doses da vacina Butang[®], evidenciando, assim, uma baixa cobertura vacinal, como também uma baixa adesão a vacina contra hepatite B, o que demonstra a necessidade de reavaliação das estratégias de vacinação no País.
- A vacina Butang[®] mostrou-se altamente imunogênica. Todos os adolescentes testados para detecção quantitativa do anti-HBs apresentaram títulos protetores de anti-HBs, sendo a maioria com títulos ≥ 1.000 mUI/mL. Ainda, obteve-se uma média geométrica dos títulos (GMT) de anti-HBs de 4.344 mUI/ml (95% IC: 3.492-5.404);
- Os resultados desta investigação ratificam a importância de investimentos públicos em prevenção da hepatite B na população de adolescentes, principalmente para os de baixa renda, como os deste estudo, que apresentam condições sociais que parecem favorecer a disseminação viral.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEBE, A. et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus in Addis Ababa, Ethiopia: transmission patterns and vaccine control. *Epidemiol Infect.* v.131, p.757-770, 2003.

ABERASTURY, A.; KNOBEL, M. *Adolescência Normal*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1981, 92 p.

AGGARWAL, R.; RANJAN, P. Preventing and treating hepatitis B infection. *Br Med J.* v.329, p.1080-1086, 2001.

ALBERTI, A. et al. Recent progress and New Trends in the treatment of hepatitis B. *J Med Virol.* v.67, p.458-462, 2002.

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J. Hepatol.* v. 39, p. 64-69, 2003.

AMINI, S. et al. Seroepidemiology of hepatitis B, Delta and human immunodeficiency virus infections in Hamadan province, Iran: a population based study. *J Trop Med Hyg.* v.96, p.277-287,1993.

ARAUJO, N. M. et al. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. *Arch Virol.* v.149, p.1383-1395, 2004.

ARAUZ-RUIZ, P. Genotype H a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol.* v.83, p.2059-2073, 2002.

ARMSTRONG, M. L. et al. Contemporary College students and body piercing. *J Adolesc Health.* v.35, p.58-61, 2004.

ASSAD, S.; FRANCIS, A. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* v.21, p.57-62, 2000.

AZEVEDO, M. S. P. et al. Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia-Goiás. *Rev Soc Bras Med trop.* v.23, p.157-162, 1994.

BADUR, S.; AKGUN, A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol.* v.21, p.229-237, 2001.

BALDY, J. L. S. et al. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med trop S Paulo.* v.46, p.103-107, 2004.

BANATVALA, J.; VAN DAMME, P. ; OEHEN, S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine.* v.19, p.877-885, 2001.

BARTHOLOMEUSZ, A.; SCHAEFER, S. Hepatitis B virus genotypes: Comparison of genotyping methods. *Review in Medical Virology.* v.14, p.3-16, 2004.

BAUMERT, T. F.; BLUM, H. E. Hepatitis B virus mutants: Molecular biology and clinical relevance. *Viral Hep Rev.* v.6, p.177-192, 2000.

BEFELER, A. S.; DI BISCEGLIE, A. M. D. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am.* v.14, p. 617-629, 2000.

BERLIOZ – ARTHAUD, A.; PEROLAT, P.; BUISSON, Y. 10 year assessment of infant hepatitis B vaccination program, in the Loyalty Islands (New Caledonia). *Vaccine.* v.21, p.2737-2742, 2003.

BLITZ, L. et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol.* v.36, p. 648-651, 1998.

BLUMBERG, B. S. et al. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *Jama.* v. 191, p. 101-106, 1965.

BOCK, C-T. et al. The Enhancer I core region contributes to the replication hepatitis B virus in vivo and in vitro. *J Virol.* v.74, p.2193-2202, 2000.

BONANNI, P. et al. Impacto of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine.* v.21, p.685-691, 2003.

BONURA, F. et al. Pregnant women as a sentinel population to target and implement hepatitis B virus (HBV) vaccine coverage A three-year survey in Palermo, Sicily. *Vaccine.* v.23, p.3243-3246, 2005.

BORGES, A. M. et al. Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia-Goiás. *Rev Pat Trop.* v. 26, p.9 - 16, 1997.

BOYER, C. B. et al. Associations of Sociodemographic, Psychosocial, and Behavioral Factors With Sexual Risk and Sexually Transmitted Diseases in Teen Clinic Patients. *J Adolesc Health.* v.27, p.102-111, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA/DINASHE. Portaria nº 721, de 9 de agosto de 1989b. Normas técnicas em hemoterapia. IV-Dos exames laboratoriais no sangue do doador - Vigilância digital 8. (ANVISA – Associação nacional de vigilância sanitária; DINASHE – Divisão Nacional de sangue e hemoderivados). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/721_89.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2005.

BRASIL. Estatuto da criança e do adolescente - ECA. Lei nº 8.069, de 13 junho de 1990. Diário Oficial da União 1990; 16 jul.

Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm>

Acesso em: 04 nov. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Normas técnicas em hemoterapia. IV-Dos exames laboratoriais no sangue do doador - Vigilância digital 8. ANVISA – Associação nacional de vigilância

sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376_93.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2005.

BRASIL, Constituição (1988), *Constituição da República Federativa do Brasil*: promulgada em 5 de outubro de 1988. São Paulo, SP, 1994, p.102 - 103.

BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA/CNE - Fundação Nacional de Saúde e Centro Nacional de Epidemiologia. *Hepatite B*. In. Guia de Doenças infecciosas e parasitárias. Brasília. DF. (Guia de bolso). 2ª ed., 2000, p.105 - 106.

BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA – Fundação Nacional de Saúde. Parte I Planejamento das atividades de vacinação. Capítulo 5. Definição e quantificação das metas. In. Manual de procedimentos para vacinação. Brasília. DF. 4ª ed. p.25, 2001. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/mau_proced_vac.pdf>. Acesso em: 01 set. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. *Hepatites virais. O Brasil está atento*. Brasília. DF. 2003a, 20 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. *Programa Nacional de Imunizações 30 anos*. Série C. Projetos e programas e relatórios. Brasília. DF. 2003b, 208 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. PNI/DEVEP. Portaria nº 597/GM de 8 de abril de 2004. Normas sobre o Programa Nacional de Imunização. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. DEVEP-Departamento de Vigilância Epidemiológica. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/portarias/port2004/GM/GM-597.htm>>. Acesso em: 10 maio 2004 a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e Hepatites B e C, 2004 b.

Disponível em: < <http://www.riscobiologico.org/resources/4888.pd> >
Acesso em: 04 nov 2005.

BRIAN, C. et al. Global epidemiology of hepatitis B vírus [Original Contribution]. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc.* v. 38, s.3, p.158-168, 2004.

CANO, M. A. T.; FERRIANI, M. G. C.; MENDONÇA, M. L. Repetência e evasão escolar de adolescentes em Ribeirão Preto-SP: uma primeira abordagem. *Rev. Eletr Enf* (online). 1999. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/revista_1_1/Repete.html>. Acesso em: 15/04/2004.

CADETE, M. M. M. *Da adolescência ao processo do adolescer*. São Paulo: 1994. 142 p. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem Universidade São Paulo.

CARDOSO, D. D. P. et al. Soroprevalência para infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em população feminina de área urbana de Goiânia-GO. *Rev Pat Trop*. v.19, p.135 - 141, 1990.

CARDOSO, D. D. P. et al. 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*. v.29, p.349 - 53, 1996.

CARNEIRO, A. F.; DAHER, R. R. Soroprevalência do vírus de hepatite B em anesthesiologistas. *Rev Bras Anesthesiol*. v.53, p.672 - 679, 2003.

CARRILHO, F. J. et al. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health*. v.4, p.13, 2004.

CASSIDY, W. M.; MAHONEY, F. J. A hepatitis B vaccination program targeting adolescents. *J Adolesc Health*. v.17, p.244 - 247, 1995.

CDC. Hepatitis B immunization for children. Library > Encyclopedia, 2003. Disponível em: <<https://www.healthforums.com/library/1,1277,article~6330,00.html>>. Acesso em: 20 jul. 2005.

CHAKRAVARTY, R. et al. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: Need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. *Public Health*. v.119, p. 647 - 654, 2005.

CHEN, D-S. Long-Term Protection of hepatitis B vaccine: Lessons from Alaskan Experience after 15 years. *Ann Inter Med*. v.142, p.384 - 385, 2005.

CHIRONA, M. et al. Prevalence of hepatitis virus infections in Kosovar refugees. *International J infect Dis*. v.5, p.209 – 213, 2001.

CISNEROS-CASTOLO M. et al. Prevalence of hepatitis B virus infection and related risk factors in a rural community of Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. v.65, p.759 - 63, 2001.

CLARKE, B.; BLOOR, S. Molecular genotyping of hepatitis B virus. *J Clin Virol*. v.25, s.41 - 45, 2002.

CLEMENS, S. A. C. et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. v.33, p.1 - 10, 2000.

CONDE, S. R. et al. Prevalence of hepatitis B virus genotypes and the occurrence of precore mutation A-1896 and to correlate them with clinical presentation of chronic hepatitis, in a population group of the Eastern Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*. v. 37, p33-39, 2004.

CONJEEVARAM, H. S.; LOK, A. S-F. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. v.38, s. 90 - 103, 2003.

COUROUCE-PAUTY, A. M.; LEMAIRE, M.; ROUX, J. F. New Hepatitis B Surface Antigen Subtypes inside the ad Category. *Vox Sang*. v.35, p.304 - 308, 1978.

DA VILLA, G. et al. Long-term epidemiological survey of hepatitis B virus infection in a hyperendemic area (Afragola, southern Italy): results of a pilot vaccination project. *Res Virol*. v.149, p.263 - 270, 1998.

DA VILLA, G. Rationale for the infant and adolescent vaccination programs in Italy. *Vaccine*. v.18, s.31 - 34, 2000.

DANE, D. S.; CAMERON, C. H. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet*. p. 695-698, 1970.

DE CASTRO, L.; NIEL, C.; GOMES, S. A. Low frequency of mutations in the core promoter and precore regions of hepatitis B virus in anti-HBe positive Brazilian carriers. *BMC Microbiol*. v.1, p.1 - 10, 2001.

DEEKS, S. L.; JOHNSON, I. L. Vaccine coverage during a School-based hepatitis B immunization program. *Can J Public Health*. v.89, p.98 - 101, 1998.

DE MEYER, S. et al. Organ and species specificity of hepatitis B virus (HBV) infection: a review of literature with special reference to preferential attachment of HBV to human hepatocytes. *J Virol Hepatol*. v.4, p.145 - 153, 1997.

DIAMOND, C. et al. Viral hepatitis among young men who have sex with men: Prevalence of infection, risk behaviors, and vaccination. *Sex Transm Dis*. v.30, p.425 - 432, 2003.

DIENSTANG, J. L. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. v.124, p.105 - 117, 2003.

DOMINGUEZ, A. et al. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine*. v.18, p.2345 - 2350, 2000.

ECHEVARRIA, J. M.; AVELLON, A.; MAGNIUS, L. O. et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Spain: Identification of viral genotypes and prediction of antigenic subtypes by limited sequencing. *J Med Virol*. v.76, p.176 - 184, 2005.

ERTEKIN, V.; SELIMOGLU, M. A.; ALTINKAYNAK, S. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in an urban paediatric population in Turkey. *Public Health*. v.117, p.49 - 53, 2003.

FATTOVICH, G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* v.39,s. 50 - 58, s.1, 2003a.

FATTOVICH, G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* v.23, p.47 - 58, 2003 b.

FERREIRA, R. C. *Análise sorológica e molecular da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em unidades de diálise de Goiás.* 2004. 96p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Goiás. Programa de Pós-graduação em ciências da saúde, Goiânia, 2004.

FERREIRA, M. S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Rev Soc Bras Med Trop.* v.33, p.389 - 400, 2000.

FINELLI, I; ALTER, M. J. Chapter 4: Hepatitis B. In: *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases 3rd Edition*, 2002.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/default.htm>>

Acesso em: 04 nov 2005.

FITZSIMONS, D. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine.* v.23, p.4158 - 4166, 2005.

FOX, J. P. et al. Observations on the occurrence of icterus in Brazil following vaccinat against yellow fever. *Am J Hyg.* v.36, p.68 - 114, 1942.

GANDOLFO, G. M. et al. Prevalence of infections by hepatitis A, B, C and E viruses in two different socioeconomic groups of children from Santa Cruz, Bolívia. *Med Clin. (Barc).* v.120, p.725 - 727, 2003.

GANEM, D., SCHNEIDER, R. J. *Hepadnaviridae the viruses and their replication.* In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (eds.). *Fields virology*, fourth ed. Lippincott williams & wilkins, Philadelphia: 2001, p.2923 - 2969.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* v. 350, p.1118 - 1129, 2004.

GASPAR, A. M. C.; YOSHIDA, C. F.T. Geographic distribution of HBsAg subtypes in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* v.82, p.253 - 258, 1987.

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

GOGOS, C. A. et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol.* v.18, s. 51 - 57, 2003.

GOLDSTEIN, S. T. et al. Factors associated with student participation in a school-based hepatitis B immunization program. *J Sch Health.* v.71, p.184 - 187, 2001.

GROTTO, I. et al. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines-a review. *Vaccine.* v.16, p.329 - 334, 1998.

HAHNE, S. et al. Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995 - 2000: Implications for immunisation policy. *J Clin Virol.* v.29, p.211 - 220, 2004.

HALL, P. A.; HOLMQVIST, M.; SHERRY, S. B. Risky adolescent sexual behavior: a psychological perspective for primary care clinicians. *Top in advanced practice Nurs J.* v.4, p.1 - 7, 2004. Disponível em:

<<http://www.medscape.com/viewarttele/467059>> Acesso em:12 fev. 2004.

HILLEMANN, M. R. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. *Vaccine.* v.19, p.1837 - 1848, 2001.

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

HOWARD, C. R.; ALLISON, L. M. C. Hepatitis B Surface Antigen Variation and Protective Immunity. *Intervirology*. v.38 p.35 - 40, 1995.

HUANG, K-Y.; LIN, S-R. Nationwide vaccination: A success story in Taiwan. *Vaccine*. v.18,s.35 - 38, 2000.

IOSHIMOTO, L. M. et al. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang in adults. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. v.41, p.191 - 193, 1999.

JACOBS, R. J.; MEYEROFF, A. L. Effect of middle school entry requirements on hepatitis B vaccination coverage. *J Adolesc Health*. v.34, p.420 - 423, 2004.

JILBERT, A. R.; MASON, W.S. Hepatitis B virus. *Enc Life Scienc*. p.1 - 9, 2002.

KANWAL, F. et al. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. v. 142, p.821 - 831, 2005.

KAO, J.H. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. v.118, p.554 - 559, 2000 a.

KAO, J.H. et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol*. v.33, p.998 - 1002, 2000 b.

KAO, J-H.; CHEN, D-S. Global control of hepatitis B virus infection. *The Lancet Infect Dis*. v.2, p.395 - 402, 2002.

KATO, H. et al. Eight genotypes (A H) of hepatitis B virus infecting patients from San Francisco and their demographic, clinical, and virological characteristics. *J Med Virol*. v.73, p.516 - 521, 2004.

KOFF, R. S. Immunogenicity of hepatitis B vaccine: implications of immune memory. *Vaccine*. v.20 p.3695 - 3701, 2002.

KRAMVIS, A. et al. Analysis of the complete genome of subgroup A' hepatitis B virus from South Africa. *J Gen Virol*. v.83, p.835 - 839, 2002.

KRUGMAN S., GILES J. P.; HAMMOND J. Infectious Hepatitis. *JAMA*. v.200, p.365 - 373, 1967.

KURBANOV, F. et al. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon. *J Gen Virol*. v.86, p.2047 - 2056, 2005

LAI, C. L. et al. Viral hepatitis B. *Lancet*. v.362, p.2089 - 2093, 2003.

LANDRY, D, J; SINGH, S; DARROCH, J, E. Sexuality and education in fifth and sixth grades in US public schools, 1999. *Fam Plann Perspect*, v.35, p.212-219, 2000.

LAVANCHY D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatol*. v.11, p.97 - 107, 2004.

LAWRENCE, M. H.; GOLDSTEIN, M. D. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health*. v.17, p.234 - 243, 1995.

LEE, C-L.; KO,Y-C. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics*. v.99, p.351 - 353, 1997.

LEROUX-ROELS et al. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents. *Vaccine*. v.19, p.937 - 942, 2001.

LEWIS-XIMENEZ et al. Risk factors for hepatitis B virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health*. v.2, p.1 - 7, 2002.

LIN, H. H. et al. Ethnic and Geographic Variations in the prevalence of hepatitis A, B and C among Aboriginal Villages in Hualien, Taiwan. *Infection*. v.28, p. 205 - 208, 2000.

LINTON, L. S. et al. Implementing a seventh grade vaccination law: school factors associated with completion of required immunizations. *Prev Med*. v.36, p.510 - 517, 2003.

LOK, A. S-F. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol*. v.32, s.1, p.89 - 97, 2000.

LOPES, C. L. et al. Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás, Brasil Central. *Rev Soc Bras Med Trop*. v.34, p.549 - 558, 2001.

LOPEZ, M. T. G. et al. Factores asociados a los accidentes por exposición percutánea en personal de enfermería en un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Salud*. v.71, p.369 - 381, 1997.

LÜRMAN, 1885 apud HOLLINGER, F.B. *Hepatitis B virus*. In. FIELDS, B. N. et al. *Fields Virology*, fourth ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2001, p.2971 - 3036.

MACCALLUM, F. O. Homologous serum jaundice. *Lancet*. v.2, p.691 - 692, 1947.

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

MAHONEY, F.J.; KANE, M. *Hepatitis B vaccine*. In. PLOTKIN S. A.; ORENSTEIN, W.A. (eds.). *Vaccines*, Philadelphia: WB Saunders Company, 3 rd ed. 1999, p.158 - 182.

MARTELLI, C. M. T. et al. 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 Saud Publ S Paulo*. v.24, p.270 - 276, 1990.

MARTELLI, C. M. T. et al. Anti-HBc testing for blood donations in areas with intermediate hepatitis B endemicity. *Rev Panam Salud Publica/pan Am J Public Health*, v.6, p.69 - 73, 1999.

MARTÍNEZ, N. T. et al. Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev Esp Salud Publica*. v.72, p.509 - 515, 1998.

MARTINI, J. G.; BANDEIRA, A. S. Saberes e práticas dos adolescentes na prevenção das doenças sexualmente transmissíveis. *Rev Bras Enferm*. v.56, p.160 - 163, 2003.

MARTINS, R. M. et al. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. v.99, 2004.

MCQUILLAN, G. M. et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States 1976 to 1980. *Am J Med*. v.87, s.3a, 3a - 5s., 1989.

MCQUILLAN, G. M. et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1976 through 1994. *Am J Public Health*. v.89, p.14 - 18, 1999.

MCMAHON, B. J. et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: Results of a 15-year follow-up. *Ann Inter Med*, v.142, p. 333 - 341, 2005.

MEHEUS, A. Teenagers lifestyle and the risk of exposure to hepatitis B virus. *Vaccine* . v.18, s.26 - 29, 2000.

MEHTA, A. et al. Needlestick injuries in a tertiary care centre in Mumbai, Índia. *J Hosp Infect.* v.60, p.368 - 373, 2005.

MELLO, F. Aparecida de Goiânia do Zero ao Infinito. Goiânia: Asa Editora, 2002, 198 p.

MIDDLEMAN, A. B. et al. Predictors of time to completion of the hepatitis B vaccination series among adolescents. *J Adolesc Health.* v.25, p.323 - 327, 1999.

MIRANDA, M. I. F. *Violências nas escolas sob o olhar da saúde - das indisciplinas e incivildades às morbimortalidades por causas externas.* 2004. 243 p. Tese (Doutorado). Universidade De São Paulo. Escola de enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP., 2004.

MOORE-CALDWELL, S. Y. et al. Hepatitis B vaccination in adolescents: Knowledge, Perceived Risk, and Compliance. *J Adolesc Health.* v. 20, p. 294-299, 1997.

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

MURHEKAR, M. V. et al. Epidemiology of hepatitis B infection among the Nicobarese- a mongoloid tribe of the Andaman and Nicobar Islands, India. *Epidemiol Infect.* v.128, p.455 - 471, 2002.

MOTTA-CASTRO, A. R. et al. Seroprevalence of Hepatitis B Virus Infection among an Afro-descendant Community in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* v.98, p.13 - 17, 2003.

MOTTA-CASTRO, A. R. et al. Hepatitis B virus Infection in isolated Afro-Brazilian Communities. *J Med Virol.* v.77, p.188 - 193, 2005.

NAKAJIMA, A. et al. Full-Length sequence of hepatitis B virus belonging to genotype H identified in a Japanese patient with chronic hepatitis. *Jpn J Infect Dis*, v.58, p.244-246, 2005.

NASSAL, M. Hepatitis B Virus Morphogenesis. *Curr Top Microbiol*. v.214, p.297 - 337, 1996.

NASSAL, M. Hepatitis B virus replication: novel roles for virus-host interactions. *Intervirology*, v.42, p.100 - 116, 1999.

NGUI, S. L.; HALLET, R.; TEO, C. G. Natural and Iatrogenic Variation in Hepatitis B Virus. *Rev Med Virol*. v.9, p.183 - 209, 1999.

NIEL, C. et al, Genetic diversity of hepatitis B virus Strains Isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Virol*, v.44 180 - 186, 1994

NORDER, H.; COUROUCE, A-M.; MAGNIUS, L.O. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol*. v.73, p.3141 - 3145, 1992.

NORDER, H. et al. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *J Gen Virol*. v.74, p.1341 - 1348, 1993.

NORDER, H.; COUROUCE, A-M.; MAGNIUS, L. O. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*. v.198, p.489 - 503, 1994.

OBERDORFER, A. et al. Infection control practices among tattooists and body piercers in Sydney, Austrália. *AJLC major articles*. v.31, p.446 - 456, 2003.

OCHOA, K. C. et al. Heroin overdose among young injection drug users in San Francisco. *Drug Alcohol Depend*. p.1 - 6, 2005.

OH, H. S.; YI, S.E.; CHOE, K.W. Epidemiological characteristics of occupational blood exposures of healthcare workers in a university hospital in South Korea for 10 years. *J Hosp Infect.* v.60, p.269 - 275, 2005.

OKAMOTO, H. et al. Typing Hepatitis B Virus by Homology in Nucleotide Sequence: Comparison of Surface Antigen Subtypes. *J Gen Virol.* v. 69, p.2575 - 2583, 1988.

OLESKE, J. et al. Transmission of hepatitis B in a classroom setting. *J Pediatr.* v.97, p.770 - 772, 1980.

OLIVEIRA, L. et al. Hepatitis B infection among patients attending a sexually transmitted diseases clinic in Rio de Janeiro, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* v.96, p.635 - 640, 2001.

OLIVEIRA, B. R. G.; ROBAZZI, M. L. C. C. O trabalho na vida dos adolescentes: Alguns fatores determinantes para o trabalho precoce. *Rev Latino-am Enfermagem*, v.9, n.3, p.83 - 89, 2001.

ONG, H. T. et al. Genotyping of hepatitis B virus in Malaysia base on the nucleotide sequence of preS and S genes. *Microbes and Infection.* v.7, p. 494 - 500, 2005.

ORDOG, K. et al. Perinatal and Intrafamily Transmission of Hepatitis B Virus in Three Generations of a low-prevalence Population. *J Med Virol.* v.70, p.194 - 204, 2003.

ORTIZ, A. G.; O, R. J.; BARBOSA, T. Z. Estudio seroepidemiologico y programa de vacunacion frente a la hepatitis B en escolares-Extremadura. *Rev San Hig Pub.* v.67, p.369 - 376, 1993.

OSIOWY, C.; GILES, F. Evaluation of the INNO-LIPA HBV genotyping assay for determination of hepatitis B virus genotype. *J Clin Microbiol.* v.41, p.5473 - 5477, 2003.

PAN, C. Q.; ZHANG, J. X. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci.* v.2, p.36 - 40, 2005.

PASSOS, A. D. C. et al., Influência da migração na prevalência de marcadores sorológicos de hepatites B em comunidade rural. 1- Análise da prevalência segundo local de nascimento. *Rev Saúde Pública.* v.27, p.30 – 35, 1993.

PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol.* v.29, p.s31 - s35, 2003.

PERRILO, R. P. Overview of treatment of hepatitis B: key approaches and clinical challenges. *Semin Liver Dis.* v.24, p.23 - 29, 2004.

POL, S. Epidemiology and natural history of hepatitis B infection. *Rev Prat.* v.55, p.599 - 606, 2005.

POOVORAWAN, Y. et al. Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 micrograms and 10 micrograms doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* v.24, p.255 - 259, 1993.

POOVORAWAN, Y.; CHATCHATEE, P; CHONGSRISAWAT, V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* v.17, s. 155 - 166, 2002.

PORTO, S. O. B. et al. Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in Central Brazil. *J Adolesc Health.* v.15, p.1 - 5, 1994.

PRINCE, A. M. A. N antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci.* v.60, p.814 - 821, 1968.

PRINGLE, C.R. The universal system of virus taxonomy of the International Committee on Virus Taxonomy (ICTV), including new proposals ratified since publication of the Sixth ICTV Report in 1995. *Arch Virol.* v.143, p. 203-210, 1998.

RAIMOND, G.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* v.39, s.26 - 30, 2003.

REZENDE, R. E. et al. The precore mutation is associated with severity of liver damage in Brazilian patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol.* v. 32, p. 53-59, 2005.

RICKERT, D. et al. Adolescent Immunizations are we ready for a New Wave? *Am J Prev Med.* v.26, p.22 – 28, 2004.

RISBUD, S. et al. Prevalence and incidence of hepatitis B virus infection in STD clinic attendees in Pune, India. *Sex Trans Infect.* v.78, p.169 - 173, 2005.

RIZZETTO, M.; ZANETTI, A. R. Progress in the prevention and control of viral hepatitis type B: Closing remarks. *J Med Virol.* v.67, p.463 - 466, 2002.

ROSA, H. et al. Association between leprosy and hepatitis B infection. A survey in Goiânia, Central Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* v.34, p.421 - 426, 1992.

ROY, E. et al. Hepatitis B virus infection among street youths in Montreal. *CMAJ.* v.161, p.689 - 693, 1999.

RUSSI, J. C. et al. Sexual transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 infections among male transvestite commercial sex workers in Montevideo, Uruguay. *Am J Trop Med Hyg.* v.68, p.716 - 720, 2003.

SABLON, E.; SHAPIRO, F. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. *Int J Med Sci.* v.2, p.8 - 16, 2005.

SALLERAS, L. et al. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after 12 years of a mass hepatitis B vaccination programme of pre-adolescents in the schools of Catalonia (Spain). *Vaccine.* v.23, p.2181 - 2184, 2005.

SANCHEZ, L. V. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* .v.68, p.24 - 32, 2002.

SANTELLI, J. S. et al. Initiation of sexual intercourse among middle school adolescents: The influence of Psychosocial factors. *J adolesc Health*, v.34, p.200 - 208, 2004.

SAWYER, W. A. et al. Jaudice in Army Personnel in the Western Region of United States and it is relation to vaccination against yellow fever: Part 1. *Am J Hyg*. v.39, p.337 - 429, 1944.

SEEGER, C.; MASON, W. S. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. v.64, p.51 - 68, 2000.

SCHMIDT, R. M; MIDDLEMAN, A. B. The importance of hepatitis B vaccination among adolescents. *J adolesc Health*. v.29, p.217 - 222, 2001.

SHOUVAL, D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol*. v.39, s.70 - 76, 2003.

SILVA , C. O. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in individuals with clinical evidence of hepatitis in Goiânia, Goiás. Detection of viral DNA and determination of subtypes. *Rev Inst Med trop S Paulo*. v.44, p.331 - 334, 2002.

SILVA, P. A. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiânia, Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop*. v. 38, p.153 - 156, 2005.

SILVEIRA, T. R. et al. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. v.6, p.378 - 383, 1999.

SITNIK, R. et al. Hepatitis B virus Genotypes and Precore and Core Mutants Patients. *J Clin Microbiol*. v.42, p.2455 - 2460, 2004.

SKINNER, R.; NOLAN, T. Adolescent hepatitis B immunisation - should it be the law? *Aust NZ J Public Health*. v.25, p.230 - 233, 2001.

SLONIM, A. B. et al. Adolescents' Knowledge, beliefs, and behaviors regarding hepatitis B: Insights and implications for programs targeting vaccine-preventable diseases. *J Adolesc Health*. v.36, p.178 - 186, 2005.

SLUSARCZYK, J.; MAGDZIK, W. Introduction to the regional workshops. *Vaccine*. v.18, s.97 - 114, 2000.

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

SOUTO, F. J. D.; FONTES, C. J. F.; GASPAR, A. M. C. Prevalence of hepatitis B and C vírus markers among Malaria-exposed gold miners in Brazilian Amazon. *Mem. Inst Oswaldo Cruz*. v.96, p.751 - 755, 2001a.

SOUTO, F. J. D. et al. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil Central. *Rev Panam Salud_Publica/Pan Am J Public Health*. v.10, p.388 - 394, 2001b.

SOUZA, M. M. et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em portadores de doença mental. *Rev Bras Psiquiatr*. v.26, p.35 - 38, 2004.

STUYVER, L. et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol*. v.81,p.67 - 74, 2000.

STRATFORD, D. et al. Highway cowboys, old hands, and Christian truckers: risk behavior for human immunodeficiency virus infection among long-haul truckers in Florida. *Social Science & Medicine*. v.50, s.5, p.737 - 749.

STROFFOLINI, T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis*. v.37, p.622 - 627, 2005.

STRUVE, J. et al. Risk factors for hepatitis A, B and virus infection among Swedish expatriates. *J Infec*. v.31, p.205 - 209, 1995.

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

TAKETA, K. et al. Differential seroprevalences of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among intravenous drug users, commercial sex workers and patients with sexually transmitted diseases in Chiang Mai, Thailand. *Hepato Res*. v.27, p.6 - 12, 2003.

TAVARES, R. S. et al. Infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos em Goiás: soroprevalência, fatores de risco associados e resposta vacinal. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v.26, p.183 - 188, 2004.

TELES, S. A. et al. Hepatitis B virus infection profile in Central Brazilian hemodialysis population. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. v.40, p.1 - 11, 1998.

TELES, S. A. et al. Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients *Artif Organs*. v.23, p.1074 - 1078, 1999.

TELES, S. A. et al. Hepatitis B Virus Transmission in Brazilian Hemodialysis units: serological and molecular follow-Up. *J Med Virol*. v.68, p.41 - 49, 2002.

TIBA, I. Puberdade e adolescência. São Paulo: Ágora, 1986, 233 p.

TORRES, J. R. R. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *GUT*. v.38, s.48 - 55, 1996.

TRUELOVE, S. C.; HOGBEN, L. A documentary study of jaundice associated with syphilis treatment and blood transfusion. *Brit J Soc Med*. v.1, p.18 - 32, 1947.

TURCHI, M. D. et al., Immunogenicity of low - dose intramuscular and intradermal vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Rev Inst Med trop São Paulo*. v.39, p.15 - 19, 1997.

VALLA, D. C. EASL International Consensus Conference on hepatitis B 13-14 september, 2002 Geneva, Switzerland Consensus statement (Short version). *J Hepatol.* v.38, p.533 - 540, 2003.

VAN DAMME, P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe - an update. *Vaccine*, v.19, p.2375 - 2379, 2001.

VILLARINHO et al. Caminhoneiros de rota curta e sua vulnerabilidade ao HIV, Santos, SP. *Rev. Saúde Pública.* v.36, p.108 - 116. 2002.

VRYHEID, R.E. et al. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine.* v.19, p.1026 - 1037, 2001.

WAUGH, S. M. L. et. al. Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). *J Clin Virol.* v.25, p. 241 - 265, 2003.

WHO. Aider les jeunes a faire des choix sains en matiere de sexualité et de procreation, declare le directeur general de l'OMS. Geneva: World Health Organization; 1999.

WHO. Immunization surveillance, assessment and monitoring - Hepatitis B. Countries using Hep B vaccine in their national infant immunization system as of December 2003. Disponível em:
<http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/HepB-map-schedule.JPG>.
Acesso em: 11 jul. 2005.

WOLK, D. M.; JONES M. F.; ROSENBLATT J. E. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am.* v.15, p.1109 - 1126, 2001.

WRINGHT, T. L. Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B. *Semin Liver Dis.* v.24, p.31 - 36, 2004.

YUEN, M-F. et al. Long-term follow-up of interferon alpha treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the e seroconversion and the development of cirrosis-related complications. *Hepatology.* v.34, 2001.

YUEN, M-F.; LAI, C-L. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet infect Dis.* v.1, p.232 - 241, 2001.

XU, Z. et al. Enhancement of Hepatitis B virus replication by its X Pro transgenic Mice. *J Virol.* v.76, p.2579 - 2584, 2002.

ZAMPINO, R. et al. Intra-familial transmission of hepatitis B virus in Italy: phylogenetic sequence analysis and amino-acid variation of the core gene. *J Hepatol.* v.36, p.248 - 253, 2002.

ZHUO, J. et al. The relationship of hepatitis B virus infection between adults and their children in Guangxi province, China. *J Hepatol.* v.33, p.628 - 631, 2000.

ZUCKERMAN, J.; LANGER, B. Hepatitis B vaccination in a school age population: a feasibility study. *J Med Virol.* v.76, s.1, p.47 - 54, 2005.

ZUNINO, E. M. Epidemiología de la hepatitis B em Chile y esquemas de vacunación em Latinoamérica. *Rev Chil Infectol.* v.19, p.140-155, 2002.

8. ANEXO



Santa Casa de
Misericórdia
de Goiânia

Rua Campinas, n. 1135 Setor Americano
o Brasil - Goiânia - GO Cep 74530-240
Fone: (062) 254-4000

Centro de Ensino e Pesquisa

À

Dra Sheila Araújo Teles

Da: Comissão de Bioética

Data: 11/04/2003

Protoc: 011/03

A Comissão de Bioética da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia tem o prazer de cumprimentá-la, e ao mesmo tempo informar que o seu Projeto de Pesquisa, intitulado “ **Estudo Epidemiológico molecular da infecção pelo vírus da hepatite B em adolescente em situação de risco social**” analisado e aprovado por esta Comissão em reunião do dia 11/04/2003.

Recomendamos fiel observância aos termos da Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, durante toda a pesquisa.

Solicitamos o encaminhamento de relatórios periódicos a esta Comissão de Bioética, informando sobre as experimentações, desenvolvimento da pesquisa e resultados.

Informamos que caso a coleta de dados se estenda à Santa Casa de Misericórdia de Goiânia deverá ser encaminhada à esta Comissão nova Folha de Rosto para pesquisa.

Atenciosamente.

Dra. Janeslane Ferreira Maciel
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

9- APÊNDICE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS FACULDADE DE ENFERMAGEM

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado Senhor(a),

O seu filho está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), de uma pesquisa sobre hepatite B. Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo. Por favor, leia as instruções abaixo atentamente e esclareça suas dúvidas junto a equipe para decidir se autoriza, ou não, a participação do mesmo no estudo. No caso de autorizar a participação do mesmo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Caso não autorize e/ou seu filho(a) se recuse, vocês não serão penalizados de forma alguma. Em caso de dúvida, você e/ou seu filho(a) pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás pelo telefone 521-1075 ou 521-1076.

TÍTULO: SOROEPIDEMIOLOGIA E AVALIAÇÃO DA SITUAÇÃO VACINAL CONTRA A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM ESCOLARES ADOLESCENTES DA PERIFERIA DA GRANDE GOIÂNIA, GOIÁS

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: PROFA. DRA. SHEILA ARAUJO TELES
ENFA. MICHELE DIAS DA SILVA OLIVEIRA
TELEFONE PARA CONTATO: (62) 209-6180

OBJETIVO DO ESTUDO:

Para aumentar o conhecimento sobre a hepatite B em nossa região, nos propomos a realizar este estudo cujo objetivo é determinar a frequência desta infecção, vacinar os participantes contra hepatite B e avaliar a resposta a esta vacina.

CONDUÇÃO DO ESTUDO

Será realizada entrevista pela equipe, após consentimento dos responsáveis pelos adolescentes. O roteiro a ser utilizado é constituído de duas partes, a primeira se refere aos dados pessoais e, a segunda parte sobre uso de drogas ilícitas, presença de tatuagem, história de transfusão sanguínea e doenças sexualmente transmissíveis, alcoolismo, tempo de experiência sexual, e outros fatores de risco associados às infecções pelos vírus das hepatites B.

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 separados e congelados a -20°C até a realização dos exames. A seguir, os participantes identificados nos exames como candidatos a vacina contra hepatite B serão convidados a vacinação, que será administrada em três doses. Após a administração da vacina será coletado mais um pouco de sangue (10 mL) para avaliação da resposta vacinal (verificar ser a vacina “pegou”).

RISCOS

Esta investigação não oferece riscos aos participantes. Todo o material utilizado para coleta de sangue é esterilizado e descartável. A imunização contra hepatite B será realizada com a mesma vacina oferecida pelo Ministério da Saúde.

BENEFÍCIOS

Os benefícios diretos com a participação neste estudo incluem o conhecimento sobre o estado de portador ou não do vírus da hepatite B. Os resultados dos exames serão entregues e esclarecidos pessoalmente ao responsável pelo adolescente, ou ao próprio adolescente, caso ele tenha 18 anos ou mais. Adolescentes com sorologias positivas, sugestivas de infecção presente, serão encaminhados para o hospital de referência (Hospital de Doenças Tropicais) para elucidação diagnóstica e acompanhamento. Além destes benefícios, com o desenvolvimento deste estudo forneceremos informações que visem medidas de prevenção e controle para esta infecção, que poderão ser adotadas a partir do desenvolvimento deste projeto. Ainda, os participantes suscetíveis à hepatite B serão vacinados contra o VHB.

CONFIDENCIABILIDADE E PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO

A participação de seu filho neste estudo se dará apenas no momento da entrevista, coleta de sangue e vacinação. Se você concordar com a participação do mesmo, as informações obtidas, relacionadas a ele, 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 nome de seu filho(a) não constará nos formulários ou em qualquer outro registro ou publicação. Ainda, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Pesquisador (Entrevistador)

Paciente (Sujeito da Pesquisa)

Testemunha

Testemunha

N°

Projeto: AdolescentesIdentificação
Nome (iniciais)

Escola:

Sexo:

(1)- **fem**; (2)- **masc**

sex[

]

Idade:

age[

]

Naturalidade:

(1)- **Gyn**; (2)- **outras**

nat[

]

Série:

série[

]

Turma:

Turma[

]

Turno:

(1)- **diurno**; (2)- **noturno**; (3)- **SI**

Turno[

]

Renda familiar:

(1)- **< 1 sal**; (2)- **1-3 sal**; (3)- **> 3 sal**; (9)- **SI**

renda[

]

Você já foi vacinado contra HBV:

(1)- **sim**; (2)- **não**; (9)- **SI**

vacina[

]

Em caso afirmativo, nº doses

(1)- **3**; (2)- **2**; (3)- **1**; (9)- **SI**

vacesq[

]

Fatores de risco

Você costuma fazer as refeições com seus pais?

(1)-**frequente**/; (2)- **ocasional**/; (3)-**nunca**; (9)- **SI**

Ref[

]

Você já se relacionou sexualmente com alguém?

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

expsex[

]

Com que idade você teve a 1ª relação sexual?

Agerel[

]

Quantos parceiros sexuais você já teve durante toda a sua vida?

npar[

]

Você já teve relação sexual c/ pessoas do mesmo sexo?

(1)-**não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

homo[

]

Você costuma usar preservativos durante as relações sexuais?

(1)- **sempre**; (2)- **ocasionalmente**; (3)-**nunca**; (9)- **SI**

preser[

]

Você já teve alguma DST:

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

dst[

]

Você já engravidou?

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

Grav[

]

Em caso afirmativo, quantos filhos você têm?

Pariu[

]

Você já fez algum aborto?

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

Aborto[

]

Você já sofreu abuso sexual em sua vida?

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

abuso[

]

Você já fez sexo em troca de presentes ou dinheiro?

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

prost[

]

Você já viveu na rua?

(1)-**não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

rua[

]

Você já foi preso alguma vez?

(1)- **não**; (2)- **sim**; (9)- **SI**

preso[

]

Você já fez uso de drogas (ilícitas)? Em caso afirmativo, qual o tipo de droga que você usa ou já usou?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI (1)- maconha ;(2)- merla ;(3)- cocaína ; (4)- outra	drog[] tipdrog[]
Você faz uso de bebida alcoólica?	(1)- nunca ; (2)- ocasionalmente (3)- frequentemente ; (9)- SI	alcool[]
Você possui “piercing”?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI	pier[]
Você possui alguma tatuagem?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI	tatoo[]
Você costuma usar gilete, escova de dentes, alicate de unha, etc. de amigos ou familiares?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI	Objeto[]
Você já foi submetido a alguma cirurgia/operado?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI	Cirur[]
Você já foi ao dentista? Em caso afirmativo, este dentista era do posto de saúde ou particular?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI (1)- posto de saúde ; (2)- particular ; (9)- SI	Dentis[] Dpost[]
Você já recebeu transfusão de sangue?	(1)- não ; (2)- sim ; (9)- SI	Tranf[]
Laboratório		
HBsAg	(1)- não reagente; (2)- reagente	Hbs[]
Anti-HBs	(1)- não reagente; (2)- reagente	Antihbs[]
Anti-HbcTotal	(1)- não reagente; (2)- reagente	Antihbc[]

- SI – sem informação

October 25, 2005

Dr Sheila A Teles

Faculdade de Enfermagem da UFG

Rua 27, Quadra 68, s/nº

Setor Leste Universitário

74223-040 Goiânia GO

Accession no.: 5478

Date of receipt: October 10, 2005

Thank you for your above-mentioned manuscript which you kindly submitted for publication in the *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*.

The manuscript will be sent to the Editorial Board for review. We will contact you again as soon as we receive the reviewers' comments.

Please quote the accession number and the name of the first author in all future correspondence. If available, please provide a fax number and e-mail address.

Sincerely yours,

Luciane Willcox
Administrative Editor

Artigo submetido para publicação no periódico *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*.

HBV INFECTION IN LOW INCOME ADOLESCENTS

**SEROEPIDEMIOLOGY, COMPLIANCE WITH HEPATITIS B VIRUS
VACCINATION AND HIGH RESPONSE TO BUTANG VACCINE IN LOW
INCOME ADOLESCENTS IN CENTRAL BRAZIL**

*Michele Dias da S. Oliveira, **Regina M. B. Martins, *Marcos A. Matos, **Renata C. Ferreira, **Márcia A. Dias, *Megmar A. S. Carneiro, *Ana Luiza N. Junqueira,
*⁺ Sheila A. Teles.

* Faculdade de Enfermagem, ** Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiás, Brasil

⁺ Corresponding author:

Rua T. 38, nº 1097 apto 201, S. Bueno, Goiânia-GO, CEP: 74223-040

e-mail: sheila@fen.ufg.br

This work received financial support from CNPq and CEARGS/CAPS-UCSF

SUMMARY

In order to evaluate the seroepidemiology, compliance with hepatitis B virus vaccination and response to Butang vaccine in low-income scholar adolescents in Goiânia City, Central Brazil, blood samples of 664 adolescents were tested for HBsAg, anti-HBc and anti-HBs markers, and multiple logistical regression analysis was carried out to determine variable associated with the HBV markers. Further, in susceptible individuals who accepted the hepatitis B vaccination, the Butang vaccine was administered, and the vaccine response was evaluated. An overall HBV prevalence of 5.9% was found, ranging from 2.4% in the 12-13 years old individuals to 17.3% in those with 18-19 years. Age, place of birth, school and body piercing were statistically associated with HBV infection ($p < 0.05$). A total of 182 adolescents complained with the full vaccine scheme. Quantitative anti-HBs were tested in 170 individuals. All responded to Butang vaccine, and a geometric mean titer (GMT) of 4,344 mUI/mL was obtained. These results reinforce the importance of hepatitis B vaccine in adolescents despite of the HBV regional endemicity, and suggests that 20 μ g of the Butang should guarantee protective anti-HBs levels to individuals at a critical time for hepatitis B acquiring such as latter adolescence and adulthood.

Key words: hepatitis B, adolescents, vaccine

INTRODUCTION

It is estimated that more than 350 million of individuals are chronic carriers of hepatitis B virus (HBV) worldwide. This has been cause of acute and chronic hepatitis, cirrhosis and cancer of the liver (Lavanchy 2004) .

In high endemic regions, hepatitis B is transmitted mainly by vertical or horizontal mode. In contrast, in low and intermediate endemic regions, it is disseminated generally by sexual and parenteral via (Lavanchy 2004) whereas an increase of HBV positivity throughout the adolescence and early adulthood was showed (Massari et al. 1998, McQuillan et al. 1999, Dominguez et al. 2000) . During this period of life individuals are more susceptible to risk behaviors such as illicit drug use, alcohol abuse, pregnancy, multiple partners and sexually transmitted diseases (Lawrence & Goldstein 1995, Meheus 2000, Miranda et al. 2005) . Also, a higher risk of hepatitis B has been observed in economically disadvantaged adolescents (McQuillan et al. 1989, Silveira et al. 1999, Dominguez et al. 2000, Lee et al. 2002, Ertekin et al. 2003) .

Hepatitis B vaccination is the most effective strategy for HBV prevention. In Brazil, it has been available in private clinics since the beginning of 90', but due the elevated cost of doses only individuals with better socioeconomic conditions could be vaccinated. In 1999, in compliance with WHO recommendations (WHO 2003) the Brazilian Public Health Authorities implemented the universal hepatitis B vaccination for newborns and infants, and more recently it was extended for adolescents.

Actually several countries manufacture the hepatitis B vaccines. This should play a role in the cost of doses and to improve the worldwide hepatitis B vaccine coverage, mainly in developing regions (Vryheid et al. 2000) . Butang is a Brazilian hepatitis B recombinant vaccine (Ioshimoto et al. 1999) . It has been provided free of charge by health public services since 2001. However there is still few information about the immunogenicity of this vaccine in different groups (Baldy et al. 2004, Martins et al. 2004)

In order to assist decisions on strategies for hepatitis B vaccination in a target group of the Brazilian immunization program, an investigation was carried out to evaluate the seroepidemiology, the compliance with the hepatitis B vaccination, and the seroprotection to Butang, a Brazilian hepatitis B recombinant vaccine, in low-income scholar adolescents in Goiânia City, Central Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Subjects - The study was carried out between November 2003 and November 2004 in public schools in a low income region in the Metropolitan Area of Goiânia city (1,600,000 inhabitants), Goiás State, Central Brazil.

In the region studied there are five public schools that offer the second part of the elementary school and high school. The two largest schools (school A and school B) compliance with the study, and 664 adolescents (12 to 19 years old) matriculated on November 2003 were investigated. There were not statistical difference between the schools regarding age, sex and socioeconomic conditions of the adolescents.

The study sample (n=674) was calculated on the basis of an alpha error of 5%, an expected anti-HBc prevalence of 9.0% (Clemens et al. 2000) , precision of 3.0% and design effect of 2.0%. The adolescents were systematically recruited in the classroom. Only 10 individuals refused to participate.

Informed consent was obtained for enrollment in the investigation and for administration of vaccination series. Subjects younger than 18 years required parental consent. The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia, Goiás (protocol number 011/03).

Initially, all adolescents were interviewed face-to-face using a standard questionnaire regarding socio-demographic (sex, age, birthplace and household income), school (A or B), and HBV risk factors (sexual activity, previous sexual transmitted disease-STD, number of sexual partner, age at first sexual intercourse, prostitution, sexual abuse, consume of alcohol and illicit drugs, prison, homeless experience, tattooing and body piercing). Adolescents were assured that their information would not be shared with parents and school staff.

The mean age of the individuals investigated was 15.2 years (standard deviation=15.2). Two hundreds sixty four (39.8%) were males and four hundred females (60.2%). A total of 383 (59.2%) individuals were born in Goiás State. The remainder was from others Brazilian regions. Almost the totality reported a household income equal or less than 100\$ per month.

Serological tests - Blood samples were collected from all participants and sera were stored at -20°C. They were screened for hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (anti-HBc) and hepatitis B surface antibody (anti-HBs) by enzyme-linked immunoabsorbent assays (ELISA) (Abbott Laboratories, US).

HBV vaccination. Individuals not reactive for all HBV markers were invited to vaccination. In the adolescent group that agreed with immunization, three doses of 20 µg at 0, 1, and 6-month intervals of the Brazilian recombinant hepatitis B vaccine (Butang; Instituto Butantan, Brazil) were administered. Adverse effects of immunization such as injection site reactions, fever, and malaise were recorded by passive report.

Post-vaccination samples were taken from all subjects one month after the third dose. The quantitative anti-HBs antibody was determined by automatic analysis using the Microparticle Immunoenzymatic Test AxSYM[®] Ausab[®] (Abbott, Germany). Samples with

anti-HBs > 1,000 mIU/mL were diluted 1:10 and re-tested. The criterion for protection was defined as concentration of anti-HBs equal to or higher than 10 mIU/mL.

Statistical analysis -The Chi-square test and Fisher's exact test were used for the comparison of categorized variables. The Odds ratio (OR) were calculated with 95% confidence intervals. Logistic regression was performed to adjust for confounders using the software *SPSS* version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, USA, 1999). The geometric mean of anti-HBs titres (GMT) was calculated with 95% confidence interval.

RESULTS

As shown in Table I, 39 of 664 adolescents (5.9%; 95% CI: 4.2-8.0) were exposed to hepatitis B virus. Of them, four were infected since they were HBsAg-reactive. Twenty-four had been infected and developed natural immunity, and 11 were positive for anti-HBc only. Three hundred twenty-one were reactive for anti-HBs alone, suggesting previous HBV vaccination. Global HBV prevalence increased significantly with age, rising from 2.4% in the 12-13 (95% CI: 0.7-6.3) age group to 17.3% (95% CI: 11.0-26.0) in those with 18-19 years ($\chi^2=19.7$; $p=.00$) (Fig. 1).

Individuals with previous serological evidence of HBV vaccination were excluded for HBV risk factors analysis. Age, place of birth, school and sexual experience were statistically associated with HBV in univariate analysis ($p < 0.05$). These and body piercing that showed a marginal HBV association ($\chi^2=3.83$; $p=0.05$) were included in a regression logistic model. Then, following the control for confounder variables, all but sexual experience were independently associated with HBV markers (Table II).

Thus, adolescents with 16-19 years had 3.6 fold (CI 95%: 1.6-7.9) more probability to be exposed to HBV when compared to those with 12-15 years old. Also,

individuals who were born in other Brazilian regions had 3.4 fold (95% CI: 1.6-7.3) more likely to be reactive to hepatitis B markers than those from Goiás State.

Regarding school, students matriculated in school “B” had 2.4 fold (95% CI: 1.2-4.9) more chance to be positive for HBV serological markers than those in “school A”. Finally individuals with body piercing were 3.3 (95% CI: 1.1-10.0) times more likely to have been exposed to hepatitis B virus when compared with adolescents not pierced.

The variables sexual abuse, multiple partners, previous prison, homeless, tattooing, illicit drug and alcohol use were more frequently found in adolescents HBV reactive than not, however, they did not reach statistic significance.

A total of 304 subjects were eligible for HBV immunization. Nevertheless, only 195 (64.1%) accepted the first vaccine dose. Three doses were administered in 182/195 (93.3%) adolescents. Among them, 170/182 (93.4%) were tested for quantitative anti-HBs. All responded to Butang vaccine. One subject (0.6%) presented anti-HBs titers between 10 - 100 mIU/mL. Anti-HBs titers between 101-1,000 mIU/mL were detected in 16.5%. Fifty percent developed anti-HBs titers between 1,001-10,000mUI/mL, and titers higher than 10,000 mUI/mL were detected in 32.9% (Fig. 2). Also a GMT of 4,344 mUI/mL (95% IC: 3,492 – 5,404) was obtained.

DISCUSSION

Although Brazil has been globally considered an area of intermediate HBV endemicity, variable rates have been found in all five Brazilian regions and even inside the same region (Martelli et al. 1999, Rosini et al. 2003) . Goiânia city have been appointed as a low HBV endemicity area (Martelli et al., 1999). Our findings in low income adolescents ratify this assumption.

In this study we found a HBV prevalence of 5.9% in adolescents. This is higher when compared with data in adolescents and early adults from developed countries where hepatitis B vaccination programs was fully implemented such as Greece (2.5; 95% CI: 0.9-6.2) (Gogos et al. 2003) , Italy (0.9; 95% CI: 0.1-3.8) (Bonanni et al. 2003) , Spain (0.9%; 95% CI: 0-2.2) (Salleras et al. 2005) , and the United States (1.0%; 95% CI; 0.6-1.7) (McQuillan et al. 1989) . However, regarding individuals from developing regions where HBV vaccination programs were partially or not implemented, this prevalence was similar to that observed in Mexico (5.0%; CI 95%: 0.9-11.4) (Cisneros-Castolo et al. 2001) , but lower than that found in Bolivia (8.2; CI 95%: 5.6-11.8) (Gandolfo et al. 2003) and India (8.5%; CI 95%: 5.1-13.6) (Singh et al. 2003) . In Brazil, Clemens et al (2000) reported a rate of 5.2% (CI 95%: 4.0-6.6) in adolescents of four regions, ranging from 2.5% (CI 95%: 1.5-3.9) in those with better socio-economic conditions to 9.0% (CI 95%: 6.8-11.9) in low-income individuals.

As reported by others (Meheus 1995, Dominguez et al. 2000, Cisneros-Castolo et al. 2001, Ni et al. 2001, Gandolfo et al. 2003) , after adjustment by age, an increasing HBV prevalence was observed. Also, older adolescents had 3.6 fold (95% CI: 1.6-7.9) more chance to be exposed to HBV markers than those younger suggesting changes in the lifestyle linked with risk behaviors for hepatitis B transmission.

In this investigation, adolescents who were born outside Goiás State, Central Brazil, had greater likelihood of HBV positivity than those from others Brazilian regions, highlighting the importance of migratory movement to HBV dissemination (Passos et al. 1993, Souto et al. 1998) . The expansion of the regional industry and the development of agriculture and cattle breeding have increased the migratory flow of persons into Central Brazil. Thus in countries as Brazil with continental dimensions and unequal social conditions where different HBV rates may be detected in a single region, this variable should be always stressed in epidemiological studies.

Although there was not statistical difference among the adolescents matriculated in school “A” and “B” regarding household income, age and sex, those attending school “B” had twice more chance to be positive for HBV markers. School “B” is close to a larger truck stop where commercial sex workers are frequently found. Perhaps this unsafe environment may have contributed with the present finding since higher prevalence of sexually transmitted diseases has been found at places where truck drivers traditionally halt (Gawande et al. 2000, Gibney et al. 2001, Manjunath et al. 2002) .

Individuals using body piercing have been associated with greater risk for hepatitis B when compared with those not pierced (Hayes & Harkness 2001) . This was also found in the present investigation highlighting the potential risk of viral dissemination through cosmetic skin penetration practices. Further, since in studies of sexual behavior the validity of self-reported behavioral variables may be limited (Lauritsen & Swicegood 1997) , for some authors body piercing may also serve as a presumed proxy measure for risk behaviors (Carroll et al. 2002, Nicoletti 2004, Roberts et al. 2004) . In fact, in the present investigation the majority of adolescents using body piercing reported unprotected sex, alcohol and drug use.

Hepatitis B vaccination in adolescents represents a great challenge for health care provider. Generally a poor compliance with vaccination has been observed in these individuals (Lawrence & Goldstein 1995) . Indeed the HBV vaccine was offered for all susceptible adolescents, but only 64% accepted it. Otherwise among those vaccinated almost the totality (93.3%) received the complete vaccine series. Others have also reported a better compliance with full scheme in school-based HBV immunization programs (Seid et al. 2001, Zuckerman & Langer 2005) , reinforcing the convenience of this strategy to achieve this target group for hepatitis B vaccination.

Although in immunocompetent youths the seroprotection rates following the three-doses series are similar using 10 or 20 µg, the latter provides higher geometric means titers

(Schiff et al. 1995, Turchi et al. 1997) . In this investigation, all subjects responded to 20 µg of the Butang vaccine. Almost the totality developing anti-HBs titers higher than 1,000 mUI/mL. Also a GMT of 4,344 mUI/mL (95% IC: 3,492 – 5,404) was obtained. This was more than five times the geometric mean titer of anti-HBs previously reported using doses of 10 µg of the Butang, and even more than twice using the Engerix B[®] vaccine (Baldy et al. 2004, Martins et al. 2004) . Since length of persistence of anti-HBs seems proportional to the peak of post-vaccination anti-HBs levels, and that this could provide an indication of duration of protection (Assad & Francis 2000, Whittle et al. 2002) , the present vaccine scheme for early adolescent should guarantee protective anti-HBs levels at a critical time for hepatitis B acquiring such as latter adolescence and adulthood.

In conclusion, the increasing of hepatitis B markers along the adolescence reinforces the benefits of vaccination before engagement in activities that put the individual at risk for HBV infection. Therefore larger efforts should be done to increase the hepatitis B vaccine coverage in adolescents in despite of the regional HBV endemicity. The school-based immunization could be one strategy.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Isolina Maria Xavier Rodrigues for technical support, and Elaine Maria Xavier Seronni for English revision of the manuscript.

REFERENCES

- Assad S, Francis A 2000. Over decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 18: 57-67.
- Baldy JL, de Lima GZ, Morimoto HK, Reiche EM, Matsuo T, de Mattos ED, Sudan LC 2004. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 46: 103-107.
- Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C, Nostro AL 2003. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 21: 685-691.
- Carroll ST, Riffenburgh RH, Roberts TA, Myhre EB 2002. Tattoos and body piercings as indicators of adolescent risk-taking behaviors. *Pediatrics* 109: 1021-1027.
- Cisneros-Castolo M, Hernandez-Ruiz L, Ibarra-Robles IE, Fernandez-Garate RH, Escobedo-De La Pena J 2001. Prevalence of hepatitis B virus infection and related risk factors in a rural community of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 65: 759-763.
- Clemens SA, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, Clemens R 2000. Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Tropical* 33: 1-10.
- Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L 2000. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine* 18: 2345-2350.
- Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S 2003. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in an urban paediatric population in Turkey. *Public Health* 117: 49-53.
- Gandolfo GM, Ferri GM, Conti L, Antenucci A, Marrone R, Frasca AM, Vitelli G 2003. [Prevalence of infections by hepatitis A, B, C and E viruses in two different socioeconomic groups of children from Santa Cruz, Bolivia]. *Med Clin (Barc)* 120: 725-727.

- Gawande AV, Vasudeo ND, Zodpey SP, Khandait DW 2000. Sexually transmitted infections in long distance truck drivers. *J Commun Dis* 32: 212-215.
- Gibney L, Macaluso M, Kirk K, Hassan MS, Schwebke J, Vermund SH, Choudhury P 2001. Prevalence of infectious diseases in Bangladeshi women living adjacent to a truck stand: HIV/STD/hepatitis/genital tract infections. *Sex Transm Infect* 77: 344-350.
- Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, Avgeridis K, Sakellaropoulos G, Bassaris H, Maniatis A, Skoutelis A 2003. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol* 18: 551-557.
- Hayes MO, Harkness GA 2001. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *AJIC* 29: 271-274.
- Ioshimoto LM, Rissato ML, Bonilha VS, Miyaki C, Raw II, Granovski N 1999. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine ButaNG in adults. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 41: 191-193.
- Lauritsen JL, Swicegood CG 1997. The consistency of self-reported initiation of sexual activity. *Fam Plann Perspect* 29: 215-221.
- Lavanchy D 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11: 97-107.
- Lawrence MH, Goldstein MA 1995. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health* 17: 234-243.
- Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR 2002. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci* 17: 457-462.
- Manjunath JV, Thappa DM, Jaisankar TJ 2002. Sexually transmitted diseases and sexual lifestyles of long-distance truck drivers: a clinico-epidemiologic study in south India. *Int J STD AIDS* 13: 612-617.

- Martelli CMT, Turchi MD, Souto FJD, Sáez-Alquézar A, Andrade ALSS, Zicker F 1999. Anti-HBc testing for blood donations in areas with intermediate hepatitis B endemicity. *Pan Am J Public Health* 6: 69-73.
- Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira Mde L, Miguel JC, Barbosa GG, Camacho LA 2004. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 865-871.
- Massari V, Maison P, Desenclos JC, Flahault A 1998. Six years of sentinel surveillance of hepatitis B in general practice in France. *Eur J Epidemiol* 14: 765-767.
- McQuillan GM, Coleman PJ, Kruszon-Moran D, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS 1999. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. *Am J Public Health* 89: 14-18.
- McQuillan GM, Townsend TR, Fields HA, Carroll M, Leahy M, Polk BF 1989. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. 1976 to 1980. *Am J Med* 87: 5S-10S.
- Meheus A 1995. Risk of hepatitis B in adolescence and young adulthood. *Vaccine* 13 Suppl 1: S31-34.
- Meheus A 2000. Teenagers' lifestyle and the risk of exposure to hepatitis B virus. *Vaccine* 18 Suppl 1: S26-29.
- Miranda AE, Gadelha AM, Szwarcwald CL 2005. [Behavior patterns related to sexual practices and drug use among female adolescents in Vitoria, Espirito Santo, Brazil, 2002]. *Cad Saude Publica* 21: 207-216.
- Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS 2001. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 135: 796-800.
- Nicoletti A 2004. Perspectives on pediatric and adolescent gynecology from the allied health care professional. Teens, tattoos and body piercing. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 17: 215-216.
- Passos AD, Gomes UA, Figueiredo JF, do Nascimento MM, de Oliveira JM, Gaspar AM, Yoshida CF 1993. [Influence of migration on the prevalence of serologic hepatitis B

markers in a rural community. 2. Comparative analysis of various characteristics of the population studied]. *Rev Saude Publica* 27: 36-42.

Roberts TA, Auinger P, Ryan SA 2004. Body piercing and high-risk behavior in adolescents. *J Adolesc Health* 34: 224-229.

Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A 2003. Seroprevalence of HBsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis* 7: 262-267.

Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, Cardenosa N, Batalla J, Carmona G, Navas E, Taberner JL 2005. Dramatic decline in acute hepatitis B infection and disease incidence rates among adolescents and young people after 12 years of a mass hepatitis B vaccination programme of pre-adolescents in the schools of Catalonia (Spain). *Vaccine* 23: 2181-2184.

Schiff GM, Sherwood JR, Zeldis JB, Krause DS 1995. Comparative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adolesc Health* 16: 12-17.

Seid M, Simmes DR, Linton LS, Leah CE, Edwards CC, Peddercord KM 2001. Correlates of vaccination for hepatitis B among adolescents: results from a parent survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155: 921-926.

Silveira TR, da Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, Urdeneta E, Clemens SA 1999. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 6: 378-383.

Singh H, Aggarwal R, Singh RL, Naik SR, Naik S 2003. Frequency of infection by hepatitis B virus and its surface mutants in a northern Indian population. *Indian J Gastroenterology* 22: 132-137.

Souto FJ, Fontes CJ, Gaspar AMC 1998. Outbreak of hepatitis B virus in recent arrivals to Brazilian Amazon. *J Med Virol* 56: 4-9.

Turchi MD, Martelli CM, Ferraz ML, Silva AE, Cardoso DdD, Martelli P, Oliveira LJ 1997. Immunogenicity of low-dose intramuscular and intradermal vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 39: 15-19.

Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S 2000. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine* 19: 1026-1037.

Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A 2002. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 325: 1-5.

WHO. Hepatitis B vaccine: Immunization, Vaccines and Biologicals, 2003.

Zuckerman J, Langer B 2005b. Hepatitis B vaccination in a school age population: a feasibility study. *J Med Virol* 76: 47-54.

TABLE I

HBV markers prevalence in 664 scholar adolescents of a low income region of Central Brazil, 2003

Marker	<u>Positive</u>		95% CI
	N	%	
HBsAg	1	0.1	(0.0 – 0.9)
Anti-HBc/HBsAg	3	0.5	(0.1 – 1.4)
Anti-HBc isolado	11	1.7	(0.9 – 3.0)
Anti-HBc/Anti-HBs	24	3.6	(2.4 – 5.4)
Any marker	39	5.9	(4.2 – 8.0)
Anti-HBs only	321	48.3	(44.5 – 52.2)
No marker	304	45.8	(41.9 – 49,6)

CI: confidence interval

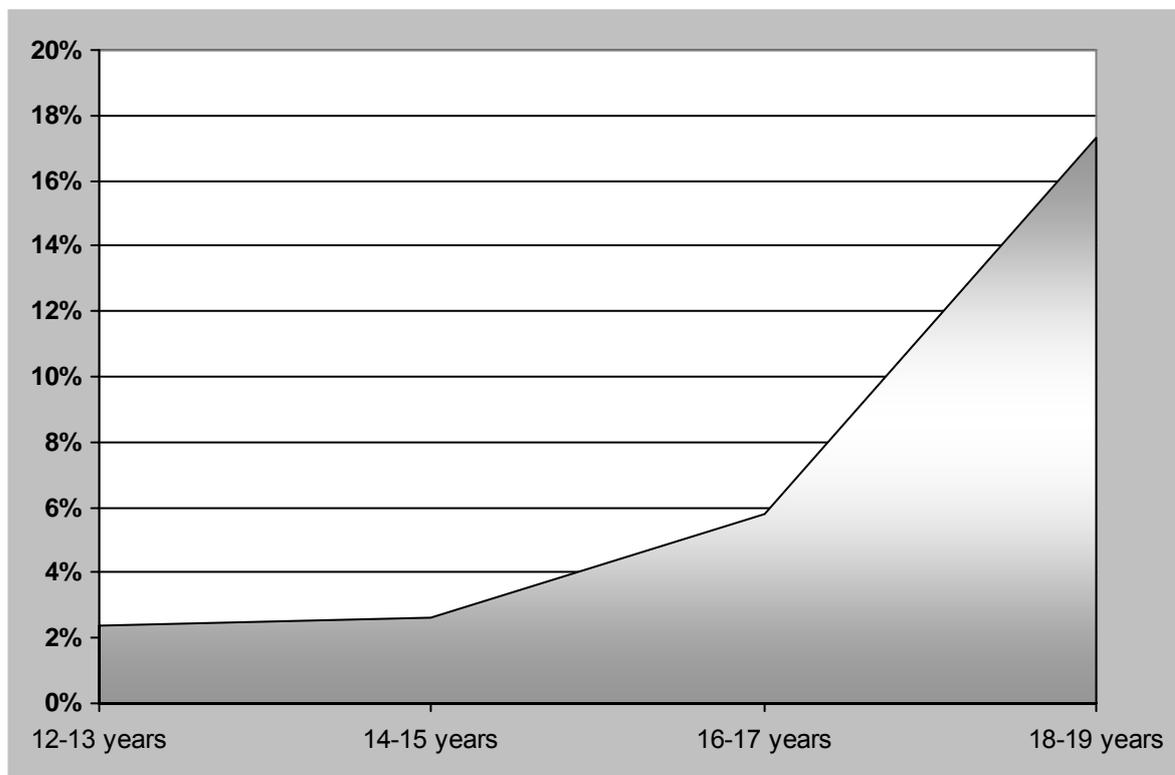


Fig.1: HBV global prevalence, adjusted by age, in scholar adolescents of a low income region in Central Brazil, 2003.

TABLE II
Variables associated to HBV in adolescents of low income region in Central Brazil, 2003

Variable	Odds Ratio (95% CI) ^a	
	No adjusted	Adjusted ^b
Age		
12-15	1.0	1.0
16-19	4.8 (1.8-9.8)	3.6 (1.6-7.9)
Place of birth		
Goiás	1.0	1.0
Other region	4.0 (1.9-8.5)	3.4 (1.6-7.3)
School		
A	1.0	1.0
B	2.8 (1.4-5.6)	2.4 (1.2-4.9)
Sexual experience		
No	1.0	1.0
Yes	2.7 (1.3-5.4)	1.1 (0.5-2.7)
“Body piercing”		
No	1.0	1.0
Yes	2.6 (0.9-6.7)	3.3 (1.1-10.0)

^aCI= Confidence interval

^bAdjusted odds ratio by sex and the others variables.

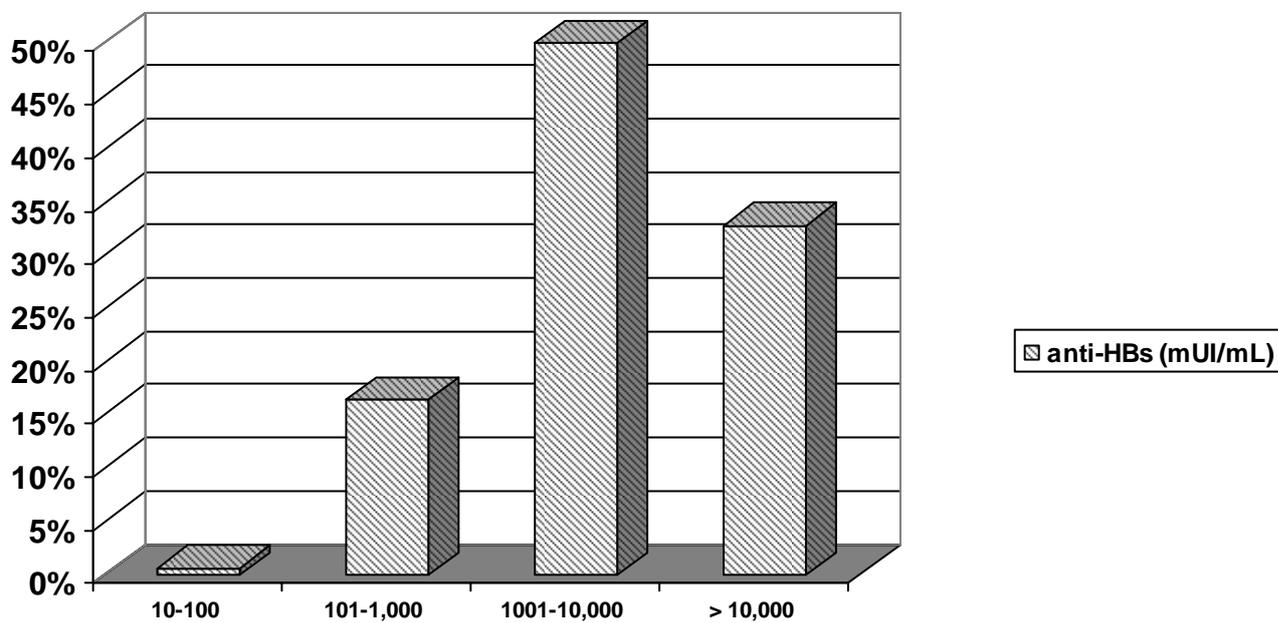


Fig. 2: Response to Butang vaccine in adolescents of a low income region in Central Brazil, 2004.