

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

LUCÍOLA SILVA SANDIM

IMUNOGENICIDADE E REATOGENICIDADE DA VACINA CONTRA
HEPATITE B DERIVADA DE *Hansenula polymorpha* COMPARADA A
Saccharomyces cerevisiae EM HOMENS PRIVADOS DE
LIBERDADE

GOIÂNIA, 2019

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ Dissertação ☐ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

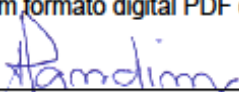
Nome completo do autor: Lucíola Silva Sandim

Título do trabalho: Imunogenicidade e reatogenicidade da vacina contra hepatite B derivada de *Hansenula polymorpha* comparada a *Saccharomyces cerevisiae* em homens privados de liberdade

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

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


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 29 / 04 / 2019

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

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

LUCÍOLA SILVA SANDIM

**IMUNOGENICIDADE E REATOGENICIDADE DA VACINA CONTRA
HEPATITE B DERIVADA DE *Hansenula polymorpha* COMPARADA A
Saccharomyces cerevisiae EM HOMENS PRIVADOS DE
LIBERDADE**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
da Faculdade de Enfermagem da Universidade
Federal de Goiás, para a obtenção do título de
Mestre em Enfermagem.*

Área de concentração: A Enfermagem no cuidado à saúde humana

Linha de pesquisa: Epidemiologia, prevenção e controle de doenças infecciosas

Orientador: Prof. Dr. Marcos André de Matos

GOIÂNIA, 2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Sandim, Luciola Silva
IMUNOGENICIDADE E REATOGENICIDADE DA VACINA
CONTRA HEPATITE B DE *Hansenula polymorfa* COMPARADA A
Saccharomyces cerevisiae EM HOMENS PRIVADOS DE
LIBERDADE [manuscrito] / Luciola Silva Sandim. - .
133 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Marcos André de Matos.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Enfermagem (FEN), Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem, Goiânia, .
Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. vacina contra hepatite B. 2. imunogenicidade. 3. privados de
liberdade. 4. hepatite B. I. Matos, Marcos André de, orient. II. Título.

CDU 616-083

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE LÚCIOLA SILVA SANDIM – Aos trinta dias do mês de abril de dois mil e dezenove (30/04/2019), às 09h00min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora Prof. Dr. Marcos André de Matos (Orientador/Presidente/PPGENF-FEN/UFG), Profª. Drª. Grécia Carolina Pessoni (Membro Externo/SMS-GO) e Prof. Dr. João Paulo Martins do Carmo (Membro Externo/UEG - Câmpus Itumbiara), sob a presidência do primeiro, em sessão pública realizada no miniauditório do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, para procederem à avaliação da defesa de Dissertação intitulada: **"IMUNOGENICIDADE E REATOGENICIDADE DA VACINA CONTRA HEPATITE B DERIVADA DE HANSENULA POLYMORPHA COMPARADA A SACCHAROMYCES CEREVISIAE EM HOMENS PRIVADOS DE LIBERDADE"**, de autoria de Lucíola Silva Sandim, discente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Prof. Dr. Marcos André de Matos, Presidente da Banca Examinadora, que fez a apresentação formal dos demais membros. A seguir, a palavra foi concedida à autora da Dissertação que, em 40 minutos, apresentou seu trabalho. Logo em seguida, cada membro da Banca arguiu a examinanda, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo em vista o que consta no Regulamento Geral dos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Federal de Goiás (Resolução CEPEC nº. 1403/2016) e no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (Resolução CEPEC nº. 1469/2017), a Dissertação foi:

☒ **APROVADA**, considerando-se integralmente cumprido este requisito para fins de obtenção do título de **MESTRE EM ENFERMAGEM**, na área de concentração em **A ENFERMAGEM NO CUIDADO À SAÚDE HUMANA** pela Universidade Federal de Goiás. A conclusão do curso dar-se-á quando da entrega, na secretaria do programa, da versão definitiva da Dissertação, com as correções solicitadas pela banca e do comprovante de envio de artigo científico, oriundo desta Dissertação para publicação em periódicos de circulação nacional e/ou internacional no prazo de até 30 dias.

☐ **REPROVADA**, considerando _____

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

Cumpridas as formalidades de pauta, a presidência da banca encerrou esta sessão de defesa de Dissertação e, para constar, eu, Julianna Malagoni Cavalcante Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, lavrei a presente Ata que, depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora em duas vias de igual teor.

Prof. Dr. Marcos André de Matos
Orientador(a) - Presidente / PPGENF-FEN/UFG

Profª. Drª. Grécia Carolina Pessoni
Membro Externo/SMS-GO

Prof. Dr. João Paulo Martins do Carmo
Membro Externo/UEG-Câmpus Itumbiara

DEDICATÓRIA

*Aos meus filhos Augusto e Alice, razão do meu viver, minha dose diária de
alegria e amor.*

Ao meu esposo Leônidas, grande parceiro e companheiro de vida.

Aos meus pais Divina Lúcia e Anderson por serem fonte de um amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade concedida e pela chance de ter encontrado pessoas especiais que contribuíram de forma essencial para a realização deste trabalho e para meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Aos meus pais, Divina Lúcia e Anderson, por abdicarem de suas vidas para que eu pudesse seguir no caminho dos estudos, por me apoiarem sempre, por me ensinarem a enfrentar dificuldades com base no respeito, responsabilidade e coragem. Sem vocês não teria chegado até aqui!

Aos meus Filhos Augusto e Alice, fonte da minha força, meu orgulho e grande amor que carrego no coração, sempre me trazem esperança com seus sorrisos doces e gestos de amor e carinho, fazendo com que minha ausência se tornasse menos difícil. Amo muito vocês!

Ao meu amor, meu esposo Leônidas pela compreensão nos momentos difíceis e pelo incentivo sempre. Obrigada por deixar seu tempo livre para cuidar da nossa família, por me auxiliar em toda a parte tecnológica do trabalho, por se fazer presente mesmo sem dizer uma palavra quando só o silêncio podia ajudar. Te amo!

À minha família em especial meu irmão Marcelo, minha cunhada Nayara e meus sobrinhos Rayssa, Ruhan e Marcelo Filho meu alicerce e minha base. Obrigada pelo apoio, mesmo com a distância sempre presentes em minha vida.

Ao meu querido orientador Drº Marcos André de Matos não há palavras para agradecer todos os ensinamentos, incentivo e apoio tão importantes ao longo da concretização desse sonho, por acreditar em mim. Com ele aprendi a ter paciência, viver um dia após o outro e ter a certeza que no final tudo dará certo. Exemplo como profissional, pesquisador e ser humano.

Aos professores Drª Grécia Carolina Pessoni, Drª Márcia Alves Dias de Matos e Drº João Paulo Martins do Carmo pela participação na banca de qualificação e defesa pelas contribuições tão valiosas, considerações importantíssimas para a construção da dissertação.

Com carinho especial, à minha grande amiga Elisângela Franciscan pelos momentos de alegria e leveza quando tudo parecia cansativo e frustrante, que compartilhou comigo angústias, risadas, várias viagens e cansaço. Obrigada pela companhia, auxílio, incentivo e parceria em todo o trabalho. Essa conquista também é sua!

Às minhas amigas e companheiras de trabalho Lara e Mariana por todo incentivo, apoio, palavras de carinho e auxílio fundamental em toda coleta de dados.

Aos meus queridos discentes da Liga Acadêmica Interdisciplinar de Epidemiologia e Cuidados em Doenças Transmissíveis (LAIECDT) que não pouparam esforços para a realização do trabalho e que todas as etapas da pesquisa ocorressem da melhor maneira possível. Sem vocês essa pesquisa não seria possível!

À direção, professores e discentes dos cursos de enfermagem da UEG-Câmpus Itumbiara e do UNICERRADO, que me apoiaram desde o início do projeto de pesquisa com muita atenção, dedicação, incentivo e permitiram o desenvolvimento e concretização deste trabalho.

Ao enfermeiro Tiago coordenador do SAE/CTA e enfermeira Julice coordenadora da Vigilância Epidemiológica de Itumbiara, por todos os ensinamentos e envolvimento com o trabalho. Muito obrigada!

À enfermeira Liliane e a técnica em enfermagem Marlene da regional de saúde sul-Itumbiara, Setor de vigilância em saúde por todo auxílio, carinho e disposição em todos os momentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, aos colaboradores e professores que tem estimulado a produção do conhecimento e do saber, e nesta construção proporcionou-me a oportunidade e o apoio para o crescimento profissional.

Agradeço a toda equipe do NECAIH, que sempre me acolheram com carinho, dispensaram apoio, e contribuíram significativamente para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Centro universitário de Goiatuba (UNICERRADO) pelo apoio financeiro.

À toda direção do Presídio Regional de Itumbiara, em especial a Aline e todos os agentes penitenciários e equipe de saúde que auxiliaram durante a coleta de dados e etapas da pesquisa.

A todos os presidiários que aceitaram participar do estudo, tornando esse trabalho uma realidade.

*“Não sei se a vida é curta ou longa demais para nós.
Mas sei que nada que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das
pessoas.”*

Cora Coralina

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	12
LISTA DE QUADROS E TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	14
RESUMO	17
ABSTRACT	18
RESUMEN	19
APROXIMAÇÃO COM A TEMÁTICA.....	20
1. INTRODUÇÃO	22
1.1. Vírus da hepatite B.....	24
1.2. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B	26
1.2.1. Hepatite B no mundo	26
1.2.2. Hepatite B no Brasil	28
1.2.3. Hepatite B em indivíduos privados de liberdade	29
1.3. Transmissão do vírus da hepatite B	31
1.4. História natural e aspectos clínicos da hepatite B	32
1.5. Estratégias de prevenção contra hepatite B	35
1.5.1. Vacina contra hepatite B.....	36
1.5.1.1. Breve histórico	36
1.5.1.2. Imunologia da vacina	38
1.5.1.3. Imunogenicidade, segurança e eficácia da vacina	39
1.5.2. Vacinação contra hepatite B em todo o mundo	40
1.5.3. Vacinação contra hepatite B no Brasil	42
1.6. População privada de liberdade e hepatite B	44
1.7. População privada de liberdade e vacinação contra hepatite B	47
1.8. Justificativa	47
2. OBJETIVOS	50
2.1. Objetivo geral	50
2.2. Objetivos específicos	50
3. METODOLOGIA	51
3.1. Tipologia de pesquisa.....	51
3.2. Local de Pesquisa.....	51

3.3. Participantes da pesquisa	52
3.4. Critérios de inclusão e exclusão	52
3.4.1. Os critérios de inclusão	52
3.4.2. Os critérios de exclusão	52
3.5. Variáveis do estudo	53
3.5.1. Variável de predição	53
3.5.2. Variável de desfecho	53
3.6. Recrutamento, coleta e processamento das amostras	53
3.7 Estudo piloto	54
3.8. Randomização	55
3.9. Intervenção	55
3.9.1. Vacinas utilizadas nas intervenções	56
3.10. Avaliação da Imunogenicidade	57
3.11. Avaliação da Reatogenicidade	58
3.12. Testes laboratoriais	58
3.12.1. Detecção quantitativa do anti-HBs	59
3.13. Considerações Éticas	59
3.14. Apoio Financiamento	59
3.15. Entrega dos resultados, aconselhamento e orientações sobre prevenção de IST	60
3.16. Tratamento e análise de dados	60
4. RESULTADOS	62
4.1. Características sócio demográficas de homens privados de liberdade ...	62
4.2. Comportamentos não sexuais e variáveis clínicas	63
4.3 Práticas e comportamentos sexuais de risco	65
4.4 Ensaio clínico randomizado controlado	67
4.4.1. Características dos indivíduos privados de liberdade vacinados	69
4.4.2. Resposta vacinal/Imunogenicidade	70
4.4.3. Características dos indivíduos não respondedores	73
4.4.4. Reatogenicidade	74
4.4.5. Fatores associados à resposta vacinal	74
4.4.6. Média Geométrica de Títulos	74
4.4.7. Determinantes da resposta vacinal	76
5. DISCUSSÃO	78

6. CONCLUSÃO	87
REFERÊNCIAS	89
APÊNDICES	102
Apêndice A – TCLE Indivíduos Privados de Liberdade.....	102
Apêndice B – Instrumento de Coleta de Dados	105
ANEXOS.....	115
Anexo A – Carta de Anuência	115
Anexo B- Fomento	116
Anexo C – Fomento	117
Anexo D- Teste Anti-HBc.....	118
Anexo E - Teste Anti-HBs.....	119
Anexo F - Teste HBsAg.....	122
Anexo G – Projeto de extensão UEG	124
Anexo H – Bula do Teste Rápido para Hepatite B Vikia HBsAg	125
Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	126
Anexo J – Vacina contra Hepatite B, laboratório <i>Serum Institute</i>	128
Anexo K – Vacina contra Hepatite B, laboratório <i>LG Life Sciences</i>	129
Anexo L – Fotos.....	130

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura do vírus da hepatite B (Adaptado).....	24
Figura 2: Genoma do vírus da hepatite B (Adaptado)	25
Figura 3: Endemicidade global para HBsAg (Adaptado)	27
Figura 4: Prevalência global do HBsAg em indivíduos privados de liberdade, publicada entre 2005 e 2015.....	30
Figura 5: História natural da infecção pelo vírus da hepatite B.....	33
Figura 6: Distribuição mundial de cobertura vacinal em crianças e cobertura com 3ª dose (Adaptado)	41
Figura 7: Estimativas da OMS sobre as taxas de aderência a vacinação em 2015 (Adaptado)	42
Figura 8: Local de administração na região deltodeana (Adaptada).....	56
Figura 9: Fluxograma de homens privados de liberdade participantes do estudo .	62
Figura 10: Fluxograma da vacinação contra hepatite B realizada em homens privados de liberdade do da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018	68
Figura 11: Análise comparativa da Média Geométrica de Títulos de anti-HBs por grupo de estudo	70
Figura 12: Imunogenicidade à vacina contra hepatite B em homens privados de liberdade. [A] Classificação em não respondedores, baixo respondedores, bons respondedores e alto respondedores; [B] classificação de acordo com RIA em não respondedores (títulos < 10 mUI/mL) e respondedores (títulos ≥ 10 mUI/mL) e [C] classificação de acordo com RIE: não ou baixo respondedores (títulos < 100 mUI/mL) e bom ou alto respondedores (títulos ≥ 100 mUI/mL).	72

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Comparativo das vacinas utilizadas no estudo	57
Tabela 1: Características sociodemográficas de homens privados de liberdade da região sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018	63
Tabela 2: Comportamentos não sexuais de risco e variáveis clínicas relatadas por homens privados de liberdade da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018	64
Tabela 3: Práticas e comportamentos sexuais de risco de homens privados de liberdade da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018	66
Tabela 4: Características basais dos indivíduos privados de liberdade anti-HBs negativos da região Sul de Goiás, Brasil Central, por grupo de vacina, que completaram o estudo (G1 <i>versus</i> G2), 2017-2018.....	69
Tabela 5: Características dos 5 indivíduos privados de liberdade não respondedores à vacina contra hepatite B	73
Tabela 6: Potenciais fatores associados à MGT após esquema vacinal.....	74
Tabela 7: Potenciais fatores associados à RIA em indivíduos privados de liberdade	76
Tabela 8: Modelo linear generalizado de Poisson dos fatores associados a RIA em indivíduos privados de liberdade	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alamina aminotrasferase

Anti-HBc -Anticorpo contra a proteína do “core” do vírus da hepatite B

Anti-HBe - Anticorpo contra a proteína “e” do vírus da hepatite B

Anti-HBs - Anticorpo contra a proteína “s” do vírus da hepatite B

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAA-Células apresentadoras de antígeno

CDC- *Centers for Disease Control and Prevention*/Centros de Controle e Prevenção de Doenças

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CNS-Conselho Nacional de Saúde

CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CONSORT- *Consolidated Standards of Reporting Trials*/Padrões consolidados de testes e relatórios

CTA - Centro de Testagem e Aconselhamento

DEPEN - Departamento Penitenciário Nacional

DP - Desvio padrão

Eclia- Eletroquimioluminescência

EDTA - *ethylenediamine tetra acetic acid*/ácido etilenodiamino tetra-acético

ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*/Ensaio Imunoenzimático

EPI - equipamentos de proteção individual

EUA- Estados Unidos da América

FAPEG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás

FDCs- Células Dendríticas Folículares

FEN - Faculdade de Enfermagem

GC- Centro germinativo

GO- Goiás

HAV -*Hepatitis A Virus*/Vírus da hepatite A

HBcAg - Antígeno do “core” do vírus da hepatite B

HBeAg - Antígeno “e” do vírus da hepatite B

HBsAg - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV -*Hepatitis B Virus*/ Vírus da hepatite B

HCV -*Hepatitis C Virus*/Vírus da hepatite C
HDV *Hepatitis D Virus*/Vírus da hepatite D
HEV *Hepatitis E Virus*/Vírus da hepatite E
HSH - homens que fazem sexo com homens
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
ICTV- Comitê Internacional de Taxonomia Viral
ID- Identificação do participante
IgG - imunoglobulina fração G
IgM - imunoglobulina fração M
IIQ- Intervalo Interquantil
IPL – indivíduos privados de liberdade
IPTSP - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
IST - infecção sexualmente transmissível
LAIECDT - Liga Acadêmica Interdisciplinar de Epidemiologia e Cuidados em Doenças Transmissíveis
LAMPEC – Laboratório Multiusuário e Pesquisa Clínica
LILACS - *Latin American and Caribbean Health Sciences/Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*
Mg- Miligrama
MGT- Média Geométrica de Títulos
ml - Mililitros
MS - Ministério da Saúde
NECAIH - Núcleo de Estudos Epidemiológicos em Cuidados com Agravos Infecciosos com ênfase em Hepatites Virais
ONU - Organização das Nações Unidas
ORF-*Open Reading Frame*/Sequência Aberta de Leitura
PL - Privados de liberdade
PNAISP - Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade
PNI- Programa nacional de Imunização
PNSSP- Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário
PPP- População Privada de Liberdade
RDC- Resolução da diretoria colegiada

REBEC- Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RIA- Resposta imune adequada

RIE-Resposta imune específica

RNase- Ribonuclease

Rp- Razão de prevalência

RPaj- Razão de prevalência ajustada

RTIaj: Razão de taxa de incidência ajustada

SAE - Serviço de Assistência Especializada

SEAP - Superintendência Executiva de Administração Penitenciária

STATA - *Data Analysis and Statistical Software*

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TR - Teste rápido

UEG - Universidade Estadual de Goiás

UFG - Universidade Federal de Goiás

UNAIDS - *United Nations Programme on HIV/AIDS*/Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

UNICERRADO – Centro Universitário de Goiatuba

WHO - *World Health Organization*/Organização Mundial de Saúde

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite B, ainda hoje, representa uma séria ameaça à saúde global, uma vez que não existe “cura virológica” e a vacinação, considerada principal pilar de erradicação da doença, não atingiu as taxas de cobertura preconizadas. Objetivou-se avaliar a reposta da vacina contra a hepatite B em homens privados de liberdade de um presídio do interior do estado de Goiás, Brasil Central, comparando uma vacina com sistema de expressão por *Hansenula polymorpha* à outra por *Saccharomyces cerevisiae*. Os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos – Grupo 1 (SERUM - *Hansenula polymorpha*) e Grupo 2 (EUVAX - *Saccharomyces cerevisiae*), sendo administradas vacinas nos meses 0, 1 e 6. A Média Geométrica de Títulos (MGT) de anti-HBs após a terceira dose da vacina foi de 656,1 (IC 95%: 446,6; 972,7) do G1 e de 203,7 (IC 95%: 69,3; 597,0) do G2. A análise não ajustada mostrou que a MGT do G1 foi estatisticamente superior à verificada no G2 (p-valor = 0,075). A taxa de soroconversão (títulos de anti-HBs > 10 mUI/mL) foi de 100% para o G1 e 82,8% para o G2, com tendência de soroconversão superior no G1 do que G2 (p-valor = 0,058). Infecção pelo HIV (RTI_{aj} 3,76; p-valor = 0,035) e obesidade (RTI_{aj} 4,95; p-valor = 0,017) foram associados a resposta vacinal inadequada. Em relação a reatogenicidade, não houve diferença estatística entre os grupos (p-valor = 0,501). As evidências dessa investigação mostram que as duas vacinas, com diferentes sistemas de expressão, se mostraram satisfatórias nesse ensaio clínico, embora todos os não respondedores pertenciam ao grupo 2 com sistema de expressão por *Saccharomyces cerevisiae*. Acredita-se ser importante continuar monitorando o desempenho dessas vacinas em adultos com vistas à melhoria da sua imunogenicidade, em particular avaliando os fatores que interferem na reposta vacinal.

Palavras chaves: vacina contra hepatite B; imunogenicidade; privados de liberdade; hepatite B.

ABSTRACT

Hepatitis B virus infection still poses a serious threat to global health, since there is no "virological cure" and vaccination, considered the main pillar of eradication of the disease, did not reach the coverage rates recommended. The objective of this study was to evaluate the response of the hepatitis B vaccine to men deprived of their liberty from a prison in the state of Goiás, Central Brazil, comparing a vaccine with *Hansenula polymorpha* expression system to *Saccharomyces cerevisiae*. The participants were divided into two groups - Group 1 (SERUM - *Hansenula polymorpha*) and Group 2 (EUVAX - *Saccharomyces cerevisiae*). Vaccines were administered at months 0, 1 and 6. The Geometric Mean (MGT) of anti- HBs after the third dose of the vaccine was 656.1 (95% CI: 446.6, 972.7) of G1 and 203.7 (95% CI: 69.3, 597.0) of G2. Unadjusted analysis showed that G1 MGT was statistically higher than that observed in G2 (p-value = 0.075). The seroconversion rate (anti-HBs titers > 10 mIU / mL) was 100% for G1 and 82.8% for G2, with a trend toward higher seroconversion in G1 than G2 (p-value = 0.058). HIV infection (RTIaj 3.76, p-value = 0.035) and obesity (RTIaj 4.95, p-value = 0.017) were associated with inadequate vaccine response. Regarding reatogenicity, there was no statistical difference between groups (p-value = 0.501). Evidence from this investigation shows that the two vaccines, with different expression systems, were satisfactory in this clinical trial, although all nonresponders belonged to group 2 with *Saccharomyces cerevisiae* expression system. It is believed to be important to continue monitoring the performance of these vaccines in adults with a view to improving their immunogenicity, in particular by assessing the factors that interfere with the vaccine response.

Keywords: hepatitis B vaccine; immunogenicity; prisoners; hepatitis B.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis B, aún hoy, representa una seria amenaza a la salud global, ya que no existe "cura virológica" y la vacunación, considerada principal pilar de erradicación de la enfermedad, no alcanzó las tasas de cobertura preconizadas. El objetivo de la vacuna contra la hepatitis B en hombres privados de libertad de un presidio del interior del estado de Goiás, Brasil Central, comparando una vacuna con sistema de expresión por *Hansenula polymorpha* a la otra por *Saccharomyces cerevisiae*. Los participantes de la investigación fueron divididos en dos grupos - Grupo 1 (SERUM - *Hansenula polymorpha*) y Grupo 2 (EUVAX - *Saccharomyces cerevisiae*), siendo administradas vacunas en los meses 0, 1 y 6. La Media Geométrica (MGT) de Títulos de anti- HBs después de la tercera dosis de la vacuna fue de 656,1 (IC 95%: 446,6, 972,7) del G1 y de 203,7 (IC 95%: 69,3, 597,0) del G2. El análisis no ajustado mostró que la MGT del G1 fue estadísticamente superior a la verificada en el G2 (p-valor = 0,075). La tasa de seroconversión (títulos de anti-HBs > 10 mUI / mL) fue del 100% para el G1 y el 82,8% para el G2, con tendencia de seroconversión superior en el G1 que G2 (p-valor = 0,058). La infección por el VIH (RTIJ 3,76, p-valor = 0,035) y la obesidad (RTIH 4,95, p-valor = 0,017) se asociaron a la respuesta vacunal inadecuada. En relación a la reatogenicidad, no hubo diferencia estadística entre los grupos (p-valor = 0,501). Las evidencias de esta investigación muestran que las dos vacunas, con diferentes sistemas de expresión, se mostraron satisfactorias en ese ensayo clínico, aunque todos los no respondedores pertenecían al grupo 2 con sistema de expresión por *Saccharomyces cerevisiae*. Es importante seguir monitoreando el desempeño de estas vacunas en adultos con miras a mejorar su inmunogenicidad, en particular evaluando los factores que interfieren en la respuesta de la vacunación.

Palabras claves: vacuna contra la hepatitis B; inmunogenicidad; privados de libertad; hepatitis B.

APROXIMAÇÃO COM A TEMÁTICA

No ano de 2003 ao adentrar no curso de enfermagem onde tive contato com grupos sociais vulneráveis durante as atividades de extensão, algo que me encantou. Depois, em 2007 terminei minha graduação e logo em seguida fui para a docência do ensino médio onde tive a oportunidade de ensinar os alunos a desenvolverem ações que visem contribuir com a saúde e bem estar desses grupos sociais vulneráveis que vivem às margens dos serviços públicos de saúde, e a cada dia fui me sentindo mais admirada com os resultados de cada uma das ações.

No ano de 2014 assumi o cargo de coordenadora adjunta de estágio supervisionado na UEG (Universidade Estadual de Goiás – Campus Itumbiara), onde atuei como professora parceira no ensino, extensão e pesquisa na Secretaria Municipal de Saúde de Itumbiara-Goiás, por meio do Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), Coordenação de Vigilância Epidemiológica e de Imunizações e Ambulatório de Hepatites Virais.

Desde 2016, ao ingressar no ensino superior no UNICERRADO (Centro Universitário de Goiatuba-Goiás), acompanho alunos de graduação em enfermagem em Estágio Supervisionado no Presídio Regional Antônio José Garrote. Dentre as inúmeras atividades realizadas nessa unidade, atuamos na prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e encaminhamento aos serviços especializados em Infecções sexualmente transmissíveis (IST). O desconhecimento acerca da hepatite B e a baixa cobertura vacinal dos privados de liberdade era algo que me chamava a atenção, haja vista que esse grupo é prioritário e a vacinação uma das atribuições do profissional enfermeiro.

A partir de então senti a necessidade de aperfeiçoamento e busca de melhorias para minha vida acadêmica e profissional, sempre visando contribuir para a qualidade do ensino superior e a assistência aos grupos sociais vulneráveis, bem como almejando o fortalecimento da pesquisa na região Sul de Goiás, algo ainda muito incipiente.

Ao iniciar o mestrado em 2017, ao discutir minha experiência e inquietações científicas, juntamente com meu orientador, ficamos intrigados sobre como seriam os critérios de escolha das vacinas contra hepatite B disponibilizadas no Brasil, já que a vacina brasileira que era produzida pelo instituto Butantã não estava mais disponível

no Programa Nacional de Imunização (PNI). Ainda, percebemos que em quase a totalidade dos presídios, como o que atuava, não dispunha de um protocolo/ programa para registro e/ou avaliação da resposta vacinal da população privada de liberdade. Desse trajeto, emergiu a necessidade de realizar uma investigação com vistas a contribuir para a prevenção e controle da hepatite B nos indivíduos privados de liberdade, assim como contribuir com o PNI com evidências científicas para uma vacinação mais segura e eficaz.

Durante esse processo, criou-se a Liga Acadêmica Interdisciplinar de Epidemiologia e Cuidados em Doenças Transmissíveis (LAIECDT), onde desempenho a função de líder, e o Laboratório Multiusuário de Análises Clínicas. Ambos foram fundados em 2017, e desde então realizam inúmeros projetos de extensão e pesquisa, os quais oportunizaram a formação de docentes em programas de pós-graduação *strictu sensu* e discentes, e firmar convênios e parcerias com programas e serviços que visam o cuidado à saúde e a prevenção de agravos infecciosos no município e região.

Neste momento, pretendo contribuir com a expansão da pesquisa e extensão nas Instituições de Ensino Superior que atuo como docente, dar continuidade aos projetos de pesquisa e extensão já em desenvolvimento pela LAIECDT em parceria com meu orientador, bem como colher os resultados das ações que estamos realizando. Da mesma forma que fui estimulada na graduação estou tendo essa oportunidade de estimular os alunos nessas atividades junto à comunidade, lembrando assim que, nós enfermeiros representamos metade da força de trabalho nos sistemas de saúde, além de assumirmos de fato a coordenação de equipes de saúde em diferentes setores e níveis de atenção.

1. INTRODUÇÃO

Hepatites virais são infecções provocadas por diferentes vírus hepatotrópicos, denominados de vírus da hepatite A (HAV) (FEINSTONE et al., 1973), vírus da hepatite B (HBV) (DANE et al., 1970), vírus da hepatite C (HCV) (CHOO et al., 1989), vírus da hepatite D (HDV) (RIZZETTO et al., 1977) e vírus da hepatite E (HEV) (BALAYAN et al., 1983) que, embora classificados em diferentes famílias, compartilham a capacidade de se replicar nos hepatócitos e podem apresentar um quadro clínico de icterícia.

Existem relatos de surtos de icterícia epidêmica há mais de 5.000 anos, sendo que no Brasil, especula-se o primeiro registro na época do descobrimento, ou seja, há cerca de 500 anos (FONSECA, 2010). Em 1885, no estaleiro de Bremen (Alemanha), um surto de icterícia catarral acometeu 191 dos 1.289 trabalhadores após vacinação contra varíola, sugerindo uma forma de hepatite provavelmente transmitida por via parenteral, que pelo período de incubação, o possível agente infeccioso seria o que atualmente é conhecido como vírus da hepatite B (LURMAN, 1885, SCHIMID, 1994).

Embora a infecção pelo vírus da hepatite B seja imunoprevenível desde a década de 90 e possua antivirais disponíveis, ainda hoje, continua representando uma das infecções mais prevalentes e de impacto na saúde pública mundialmente (WHO, 2016; 2017a). Estima-se que, em todo o mundo, 2 bilhões de pessoas têm evidências sorológica da infecção, e cerca de 257 milhões são portadores crônicos do HBV, principalmente em países em desenvolvimento (SCHWEITZER, et al., 2015; WHO, 2017a). A Organização Mundial de Saúde (2017) estima que mais de 658.000 indivíduos morram anualmente em decorrência das complicações da hepatite B crônica; hepatite fulminante (<1%), cirrose (30%) e carcinoma hepatocelular (45%) (GBD, 2017).

Ainda, acredita-se que se as estratégias atuais de prevenção e controle da infecção pelo vírus da hepatite B, juntamente com o tratamento eficaz não forem alcançadas, 20 milhões de pessoas devem evoluir para óbito até 2030 (WHO, 2017). Perante tal problemática, diversas formas de enfrentamento dessa infecção vêm sendo discutidas. No ano de 2017 aconteceu no Brasil um evento internacional realizado pela Cúpula Mundial de Hepatites Virais no qual foram discutidas as ações a serem desenvolvidas globalmente. Reafirmando-se o comprometimento e a

importância de ações prioritárias de impacto e passíveis de implementação para eliminação dessas infecções até 2030. As ações prioritárias previstas são: vacinação contra hepatite B; prevenção da transmissão vertical da hepatite B, injeções seguras, redução de danos, segurança no uso de sangue e hemoderivados; e implementação e ampliação de serviços de testagem e tratamento (WHO 2017b; WHO, 2016; REVILL et al., 2019).

Há evidências de que essa meta é passível de ser atingida, mesmo com os desafios enfrentados pelos países mais pobres, como distribuição geográfica heterogeneia do HBV, movimento migratório e imigratório, desigualdade socioeconômica, investimentos ainda incipientes e diferentes em serviços de saúde e inovação, desconhecimento acerca da epidemiologia dessa infecção em algumas partes do mundo e em determinadas populações; e dificuldade de acesso a grupos vulneráveis que impacta substancialmente no alcance dessa meta (WHO, 2017c).

Dentre os grupos sociais vulneráveis que contribuem para a manutenção da magnitude global da hepatite B, estão os indivíduos privados de liberdade. As prisões caracterizam-se por insalubridade, superlotação, infraestrutura arquitetônica inadequada e violação dos direitos humanos básicos, uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas, compartilhamento de objetos de uso pessoal, ocorrência de relações sexuais desprotegidas, homossexualidade, violência, relação sexual em troca de sexo e assistência à saúde (NOKHODIAN et al., 2012; SMITH et al., 2017; MORADI et al., 2018; MOAZEN et al., 2018).

Um dos fatores mais preocupantes trata-se da ineficiência dos programas de vacinação na população privada de liberdade, pois as vacinas contra o HBV, que conferem proteção entre 90 e 95% da população vacinada, já estão disponíveis gratuitamente a esse segmento populacional desde o final dos anos 90, mas apesar disso, a cobertura permanece muito baixa (BARROS et al., 2013; CARVALHO et al., 2015; SILVA; ARAÚJO, 2015; SMITH et al., 2017 HUANG; LIM, 2018), e estratégias para o monitoramento da resposta vacinal são escassas. Por conseguinte, fazem-se necessárias intensificações das ações recomendadas pela Organização Mundial de Saúde na eliminação das hepatites virais (WHO, 2018), somada a Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável (UNITED NATIONS, 2018).

1.1. Vírus da hepatite B

Na década de 1960, Blumberg e colaboradores, após a realização de experimentos, detectaram o antígeno Austrália (AuAg) e o mesmo foi relacionado à hepatite B, evidenciando que a causa do surto de icterícia ocorrido em trabalhadores do estaleiro em Bremem era infeccioso e de etiologia viral (BLUMBERG, 1967; OKOCHI, PRINCE, 1968; BLUMBERG et al., 1977). É importante ainda salientar que, apenas em 1970 Dane e colaboradores visualizaram pela primeira vez, por meio de microscopia eletrônica, a partícula viral completa do HBV, que ficou conhecida como partícula de Dane (DANE et al., 1970).

O HBV é um vírus hepatrópico, classificado na família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus* (ICTV, 2018), possui forma esférica medindo cerca de 42 nm de diâmetro. A partícula viral é formada externamente por um envelope, e no interior, um núcleocapsídeo icosaédrico e um genoma com aproximadamente 3,2 Kb, formado de DNA fita parcialmente dupla (LIANG, 2009) (Figura 1).

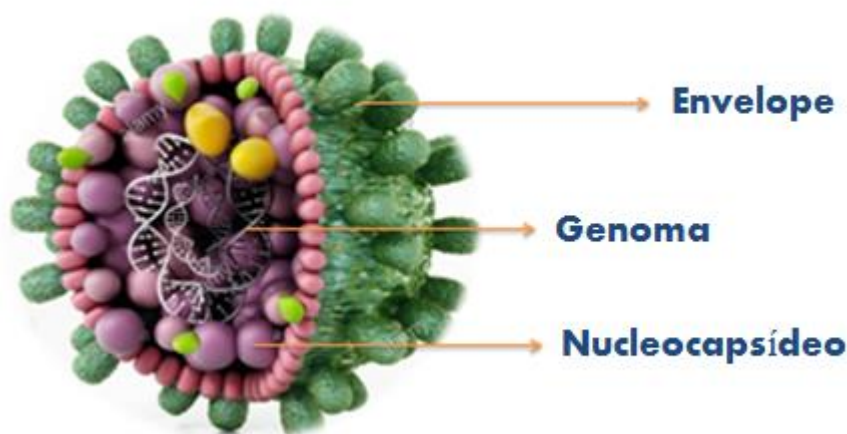


Figura 1: Estrutura do vírus da hepatite B (adaptado)

Fonte: <https://www.dreamstime.com/structural-detail-hepatitis-b-virus-isolated-white-d-illustration-background-image134563331>

O genoma do HBV é dividido em quatro unidades de leitura aberta (Open Reading Frame- ORFs), (pré-S/S, préC/C, P e X) que codificam as proteínas estruturais e não estruturais do vírus (LIANG, 2009; SEEGER; MASON, 2015) (Figura 2).

A ORF Pré S/S codifica as proteínas do envelope viral: S (small), M (middle) e L (large). Estas proteínas estão associadas à adsorção do vírus com a célula

hospedeira. Além disto, a proteína S induz anticorpos neutralizantes, sendo utilizada na produção de vacinas contra hepatite B (LIANG, 2009; MICHEL, TIOLLAIS, 2010).

A região Pré-C/C codifica duas proteínas. A primeira é um antígeno (HBeAg) solúvel e sua detecção no soro de indivíduos infectados pelo HBV pode indicar replicação viral e elevada infecciosidade. A outra proteína (HBcAg) é encontrada nos hepatócitos e compõe o nucleocapsídeo viral, sendo capaz de induzir a formação de anticorpos independente de células T (LIANG, 2009).

A região P codifica a enzima polimerase, é dividida funcionalmente em quatro domínios: transcriptase reversa, DNA polimerase, RNase H e proteína terminal (LIANG, 2009). Por fim, a região X codifica uma proteína transativadora que tem sido associada com a hepatocarcinogênese (LIANG, 2009; VIVEKANANDAN, SINGH 2010; YANG, BOUCHARD, 2012).

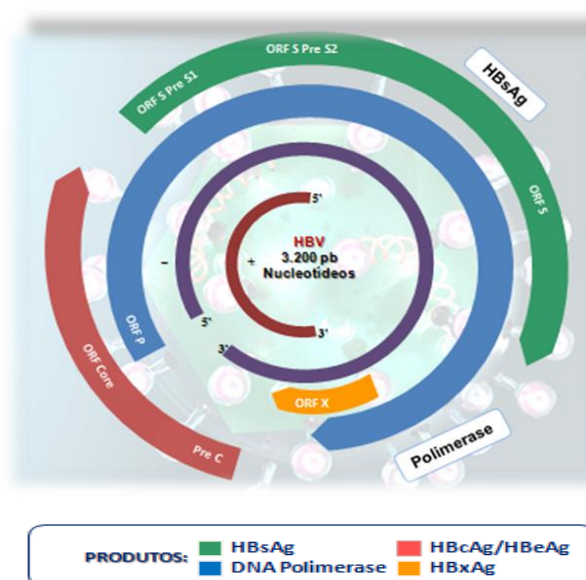


Figura 2: Genoma do vírus da hepatite B (adaptado)

Fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/HBx#/media/File:HBV_Genome.svg

O HBV é considerado um vírus oncogênico e apresenta uma heterogeneidade viral complexa, com dez genótipos classificados até o momento, denominados de A ao J (LIN; KAO, 2017). Estes são distintos entre si pela patogenicidade, sequência genômica e distribuição geográfica (COOKSLEY, 2010; HUANG et al., 2013; ZHANG et al., 2016; CHULANOV; PSHENICHNAYA; LEBLEBICIOGLU, 2018).

O estudo dos genótipos do HBV apresenta grande importância do ponto de vista epidemiológico e clínico, uma vez que permite mapear a distribuição geográfica,

associar a eventos migratórios e transmissão viral. Ainda, acredita-se que os genótipos do HBV podem influenciar no curso clínico da doença e na resposta à terapia antiviral (ORLANDO et al., 2015). Os estudos realizados no Brasil identificaram sete genótipos (A ao G) circulando no país; os mais prevalentes foram A, D e F, distribuídos em todas as regiões (MELLO et al., 2007; MATOS, et al., 2008; MELLO et al., 2007; MARINHO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016; LAMPE et al., 2017).

1.2. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B

Estimativas recentes de Carga Global de Doenças (CGD) indicam alta morbidade e mortalidade atribuíveis à infecção crônica pelo vírus da hepatite B, apesar das reduções nas últimas décadas (GDB, 2017). Inquéritos epidemiológicos regionais, nacionais e globais são imprescindíveis para direcionar as prioridades em saúde, destacando os impactos das estratégias preventivas e protetivas implementadas, o diagnóstico, o progresso da terapêutica, bem como para atualizar as estimativas de carga de doença (OTT et al., 2012; WHO, 2017c; 2018).

Para fins de classificação epidemiológica, a OMS caracteriza a endemicidade da hepatite B como baixa, intermediária baixa, intermediária alta ou alta, considerando a prevalência para o HBsAg (WHO, 2017a). Essa distribuição mundial heterogênea possivelmente está relacionada a diversidades de fatores de risco e rotas de transmissão viral entre os países e os investimentos em políticas de enfrentamento, em particular a vacinação (POLARIS, 2018; SCHWEITZER et al., 2015; WHO, 2018).

Países desenvolvidos tendem apresentar endemicidade mais baixa. Por conseguinte, há relação direta entre o aumento da industrialização no país com a redução progressiva da endemicidade da hepatite B, concomitante ao aumento do acesso a melhores condições econômicas, de moradia, higiene e infraestrutura (WHO, 2017b; 2018).

1.2.1. Hepatite B no mundo

A prevalência da hepatite B é considerada alta quando a prevalência para o HBsAg na população em geral é maior ou igual a 8%; intermediária alta quando varia de 5% a 7%; intermediária baixa, de 2% a 4%; e taxas inferiores a 2% indicam baixa endemicidade (SCHWEITZER et al., 2015) (Figura 3).

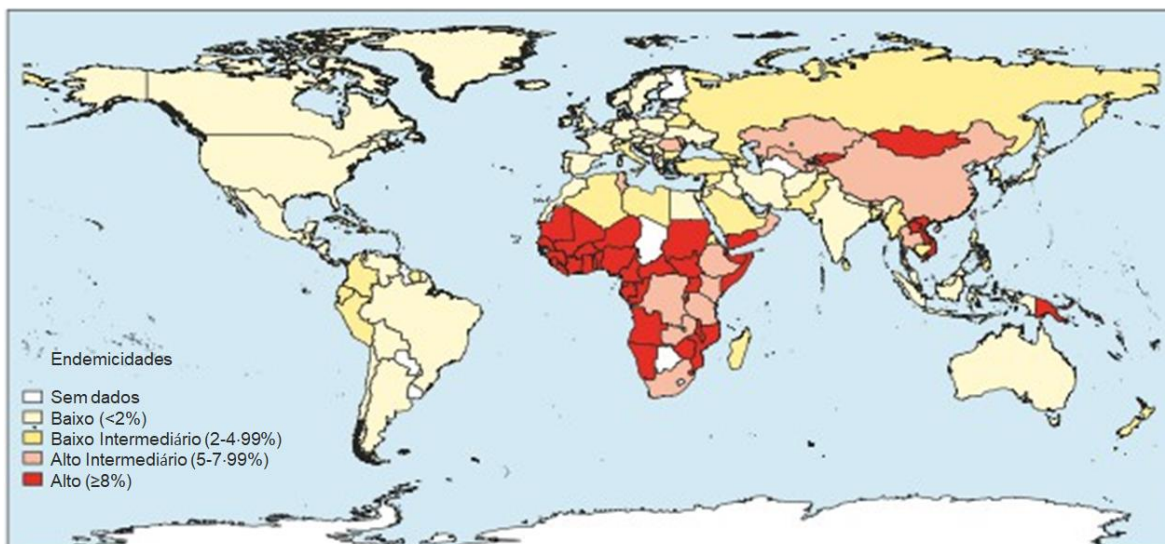


Figura 3: Padrões de endemicidade global para hepatite B (Adaptado).

Fonte: Schweitzer et al., 2015.

Uma revisão sistemática compreendendo o período de 1965 a 2013, a partir de estudos que reportaram a detecção do marcador sorológico HBsAg em 161 países, estimou uma soroprevalência mundial para a infecção pelo HBV de 3,61% (IC 95%: 3,61 - 3,61) (SCHWEITZER et al., 2015). Modelos matemáticos que respondem por variáveis de confusão, como a mortalidade populacional, sugerem que a prevalência global em 2016 estava mais próxima de 3,9%, correspondendo a 292 milhões de indivíduos HBsAg positivos em todo o mundo (POLARIS, 2018).

Elevadas taxas de HBsAg foram verificadas em países da África 8,83% (IC 95%: 8,82 - 8,83), variando de 0,48% a 22,38% e na Região do Pacífico Ocidental 5,26% (IC 95%: 5,26 - 5,26), variando de 0,37% a 22,70%. Em outras Regiões do mundo, intermediárias e baixas taxas de prevalências foram encontradas, a saber: Mediterrâneo Oriental (variando de 0,67% a 14,77%); Europa (entre 0,01% a 7,79%); Sudeste Asiático (variando de 0,82% a 6,42%) e América (entre 0,20% a 13,55%) (SCHWEITZER et al., 2015).

A possibilidade de contrair o vírus da hepatite B é proporcional à endemicidade da região. Aproximadamente 45% da população em geral vivem em áreas de alta endemicidade, onde o risco de infecção é de 60%. Outros 43% da população residem em áreas de média endemicidade, com risco de infecção variável de 20% à 60%, e 12% habitam em áreas de baixa endemicidade com risco de infecção pelo HBV menor que 20% (CDC, 2015).

Em áreas de alta prevalência a maioria das infecções ocorre durante a infância, já em regiões de prevalência intermediária as infecções ocorrem tanto na infância, quanto na fase adulta; e em áreas com baixa prevalência os maiores índices de infecção estão entre adolescentes e adultos jovens (TRÉPO, CHAN, LOK, 2014).

Cabe destacar que no período compreendido entre 1957 e 2013 foram observadas taxas decrescentes de infecção pelo HBV no Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e nas regiões do Mediterrâneo Oriental. Nos países das Américas, Europa Ocidental, Japão e Austrália as taxas se mantiveram constantes. Por outro lado, países da Europa Oriental e alguns países africanos tem apresentado tendência crescente na prevalência do HBsAg (SCHWEITZER et al., 2015), corroborando a magnitude e necessidades de estratégias específicas para a eliminação da hepatite B como meta da OMS.

Uma recente investigação, na modalidade revisão da literatura reforça estes dados, ratificando assim a necessidade de estudos populacionais sistemáticos em diversas áreas do mundo, bem como intensificar as ações de enfrentamento, principalmente em países mais pobres (GINZBERG; WONG; GISH, 2018).

1.2.2. Hepatite B no Brasil

No Brasil, apesar dos esforços crescentes para o controle da infecção pelo HBV, como disponibilização gratuita de tratamento e imunização, ainda evidencia-se a ocorrência de endemicidade heterogênea nas diversas regiões do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; EL KHOURI et al., 2010; SILVA, 2013; SOUTO, 2016), que pode ser justificada pelo seu contingente territorial e diferenças socioeconômicas (SOUTO, 2016).

De 1999 a 2017 foram registrados no SINAN 218.257 casos confirmados de hepatite B no Brasil, sendo 35,2% na região Sudeste, 31,6% na Sul, 14,3% na Norte, 14,3% na Nordeste e 9,7% na Centro-Oeste, sendo que em 16 anos (2000-2016) ocorreram 14.172 óbitos no país decorrente da hepatite B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Todavia, esses dados são controversos, pois não há distinção entre casos agudos e crônicos, e infecções recentes são somadas a infecções passadas, já notificadas anteriormente. Ademais, as notificações podem ser reflexo da melhoria do sistema de vigilância epidemiológica do Brasil (SOUTO, 2016).

Um inquérito de base populacional conduzido em capitais brasileiras constatou que no geral, o Brasil apresenta baixa endemicidade para hepatite B, sendo

que na região Centro-Oeste a prevalência foi de 0,31%, caracterizando-a como uma região de baixa endemicidade (PEREIRA et al., 2010). Em uma relevante revisão da literatura, a maioria dos estudos também mostrou prevalência menor que 1%, sugerindo a baixa endemicidade para o nosso país (SOUTO, 2016). No entanto, a bacia amazônica continua tradicionalmente hiperendêmica e ainda existem locais de endemicidade intermediária, especialmente em áreas de difícil acesso ou com baixa densidade populacional, como as populações ribeirinhas e comunidades isoladas de afrodescendentes (SOUTO, 2016). Convém destacar a escassez de dados epidemiológicos sobre o HBV na região nordeste, e que há muitos anos sabe-se que a prevalência da hepatite B aumentava da região sul para o norte do Brasil (PEREIRA et al., 2010), sendo que na primeira região, a doença parece estar sob controle (SOUTO, 2016).

Perante os dados de incidência e prevalência da hepatite B no Brasil, muito provavelmente na última década, o país consiga controlar a infecção, considerando que os investimentos em saúde pública permaneçam em ascensão e que os grupos de risco, considerados potenciais disseminadores do vírus, recebam abordagens conforme suas especificidades, se beneficiando da vacinação, diagnóstico precoce e, quando apropriado, de terapêutica antiviral.

1.2.3. Hepatite B em indivíduos privados de liberdade

As evidências do crescimento e dificuldade de acesso aos grupos populacionais considerados chaves na infecção pelo HBV, como a população privada de liberdade, somado a escassez de investigações, especialmente em países de baixa endemicidade e a heterogeneidade de endemicidade para o HBV podem impactar no processo saúde-doença se medidas emergenciais específicas para esse segmento populacional não forem implementadas (LEMOINE et al., 2014; WHO, 2017). Para tanto, faz-se necessário estudos epidemiológicos para identificar as especificidades de cada região e grupo de privados de liberdade. Diferentes prevalências são encontradas para os marcadores do HBV nas prisões do mundo, conforme a Figura 4.

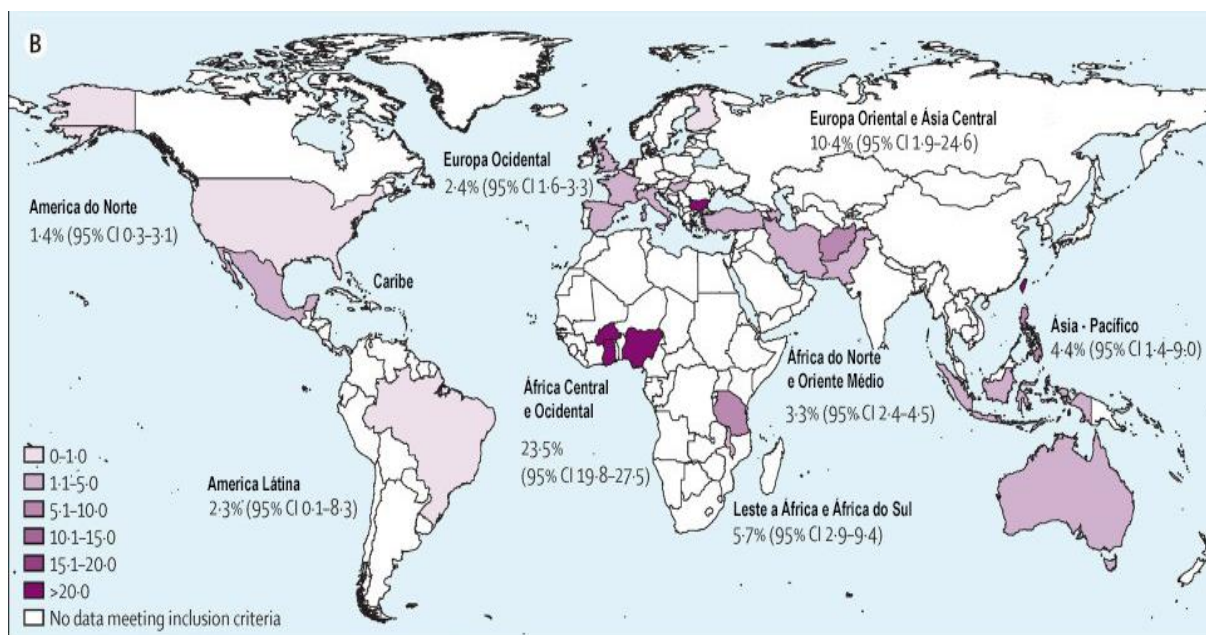


Figura 4: Prevalência global do HBsAg em indivíduos privados de liberdade, publicada entre 2005 e 2015 (Adaptada).

Fonte: DOLAN et al., 2016.

A prevalência para o HBsAg em privados de liberdade apresenta heterogeneidade em diversas regiões do mundo (Figura 4). Em países na América do Norte variam de 0,1% a 1% (SOSMAN et al., 2011; BAUTISTA-ARREDONDO et al., 2015). Na Europa estudos mostraram variação de 0,7% a 5,9 %, mas elevada para Anti-HBc 19,2%, indicando alto índice de contato com o HBV (MARQUES et al., 2011; KIRWAN et al., 2011; SAIZ DE LAHOYA, 2011, GÉTAZ et al, 2018). Na Ásia Ocidental e Sudoeste Asiático as prevalências variam de 21,7% a 1,2% e 5,9% a 5,8%, respectivamente (KAZI et al., 2010; NEWAN et al., 2010; MAHFOUD et al., 2010; MIR-NASSERI et al., 2011; NOKDION et al., 2012; PRASETYO et al., 2013; KETEN et al., 2016; ALMASI-HASHIANI et al., 2018; MORADI et al., 2018). As taxas mais elevadas de HBsAg foram verificadas em países da África variando de 27,3% a 8,02% (DIENDÉRE et al., 2011; ABDEL-RASOUL et al., 2016).

Há poucos estudos que avaliam a taxa da infecção pelo HBV entre IPL brasileiros e os publicados apresentam variadas prevalências. No Brasil, na região Sudeste, foi encontrada a maior taxa de prevalência para HBsAg, 30,6%. Na região Centro-oeste estudos realizados encontram prevalência variando de 0,5% a 6,9% e na região nordeste apresentaram 0,5% (GUIMARÃES et al., 2001; STIEF et al., 2010, BARROS et al., 2013; MOREIRA, 2014; SILVA, ARAÚJO, 2017).

1.3. Transmissão do vírus da hepatite B

O HBV é caracterizado por alta infectividade, pois os indivíduos podem apresentar títulos sanguíneos de 10^{10} partículas/mL, concentrações maiores do que em pacientes portadores do HIV ou HVC, sendo que uma única partícula viral é capaz de causar infecção. Por conseguinte, o sangue é o principal fluido corporal envolvido na transmissão do vírus da hepatite B (CHEN; YANG, 2011; SEEGER; MASON, 2015).

O DNA do HBV tem sido identificado em diversos outros fluidos corpóreos como saliva, urina, sêmen, lágrima, leite materno, líquido nasofaríngeo, pleural, cefalorraquidiano, peritoneal, pericárdico e amniótico, secreção pancreática, biliar, vaginal e menstrual. Todavia, sangue e o sêmen tem se mostrado infecciosos (KARAYIANNIS et al., 1985; KIDD-LJUNGGREN et al., 2006; GORGOS, 2013). Ainda, o HBV pode permanecer infeccioso em superfícies ou objetos por mais de sete dias (BOND et al., 1981).

O HBV é eficientemente transmitido pelas vias vertical, sexual, parenteral e horizontal (HOU, LIU, GU, 2005; LIAW, CHU, 2009; GORGOS, 2013; KO et al., 2016). A via vertical é a principal forma de transmissão do HBV em muitas partes do mundo, especialmente em áreas de alta endemicidade (WHO, 2018; CHEN, LIN, 2019). Pode ocorrer no útero e até mesmo no período pós-natal, mas principalmente durante o parto, pois a criança está mais exposta ao sangue e secreção cérvico-vaginal materna (KWON, LEE, 2011; FRANCO et al., 2012, YI et al., 2017). Sem profilaxia, o risco de transmissão vertical é de fato elevado, variando de 10% a 40% em mães HBsAg reagentes/HBeAg não reagentes até 70% em mães HBeAg reagentes (GENTILE; BORGIA, 2014). Outro ponto relevante a se considerar é que essa via apresenta um prognóstico desfavorável, com maior chance de cronificação, chegando a 90% (YI et al., 2017).

A transmissão sexual, frequente em países com endemicidade baixa ou intermediária, como o Brasil, está relacionada a uma diversidade de comportamentos/attitudes de risco, como a não adesão ao método de barreira em todas as relações sexuais, a multiplicidade de parcerias sexuais, relação homossexual, histórico de outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (GORGOS, 2013; INOUE; TANAKA, 2016).

A transmissão parenteral pode ocorrer com a inoculação de quantidades mínimas de sangue ou outros fluidos corpóreos durante procedimentos médico-

cirúrgico e odontológicos, inserção de *piercing* e/ou tatuagem, compartilhamento de seringas, agulhas e uso de drogas injetáveis (LOCARNINI et al., 2015; YANG et al., 2016). O compartilhamento de objetos cortantes, como escova de dente, cortadores de unha e lâminas de barbear e/ou depilar também está vinculado à transmissão da hepatite B (MANSOUR-GHANAIE et al., 2013).

A transmissão horizontal está diretamente relacionada à exposição ambiental (contato pele a pele com solução de continuidade, e/ou mucosas de pessoas contaminadas) em domicílios, prisões e outras instituições de confinamento (DAVIS et al., 1989; DEMIRTURK; DEMIRDAL, 2014).

1.4. História natural e aspectos clínicos da hepatite B

Os danos hepatocelulares decorrentes da infecção pelo HBV são predominantemente imuno-mediados e a história natural é dividida em dois tipos de infecção; a hepatite aguda e a crônica. Ambas podem apresentar manifestações clínicas que variam de quadros assintomáticos ou oligossintomáticos a alterações graves da função hepatocelular (GISH et al., 2015).

Aproximadamente 90 a 95% dos indivíduos adultos infectados pelo HBV apresentam hepatite aguda, com resolução da infecção caracterizada pela eliminação do HBsAg; HBV DNA indetectável e presença do marcador Anti-HBs. Essa infecção compreende quatro fases, assim denominadas: período de incubação, prodrômica ou pré-ictérica, ictérica e de convalescência (ASPINALL et al., 2011; LAMONTAGNE; BAGGA; BOUCHARD, 2016). O período de incubação da hepatite B é cerca de 45 a 180 dias (MULLEY, 1982). Nos casos sintomáticos, a clínica é inespecífica, com anorexia, náuseas, vômitos, inapetência, sensibilidade no quadrante superior direito do abdome, icterícia, prurido corporal, mal-estar, cefaleia e febrícula. Ainda, artrites, mialgias e exantemas cutâneos podem estar presentes (LIAW, CHU, 2009; NEBBIA; PEPPA; MAINI, 2012; TRÉPO, CHAN, LOK, 2014).

A infecção crônica é caracterizada pela detecção contínua do marcador HBsAg ao menos seis meses após o início da infecção (LAMONTAGNE; BAGGA; BOUCHARD, 2016). A evolução para hepatite crônica depende, principalmente, da idade de aquisição do HBV e da competência imunológica dos indivíduos infectados. O índice de cronicidade varia de 5% a 10% quando a transmissão ocorre por via horizontal em adultos, de 25% a 50% em crianças que adquirem o vírus com idade

entre um e cinco anos, e até 90% a 95% para aqueles infectados pela via vertical (mãe-filho) (ASPINALL et al., 2011; LOCARNINI et al., 2015).

De acordo com a European Association for the Study of the Liver – EASL (EASL, 2017), uma vez evoluindo para a cronicidade, a história natural da infecção crônica pelo HBV pode ser dividida em fases (Figura 5), que não são necessariamente sequenciais, considerando a presença do antígeno HBeAg, níveis de HBV DNA, valores de alanina aminotransferase (ALT) e, eventualmente, a presença de inflamação hepática (LAMONTAGNE; BAGGA; BOUCHARD, 2016; EASL, 2017).

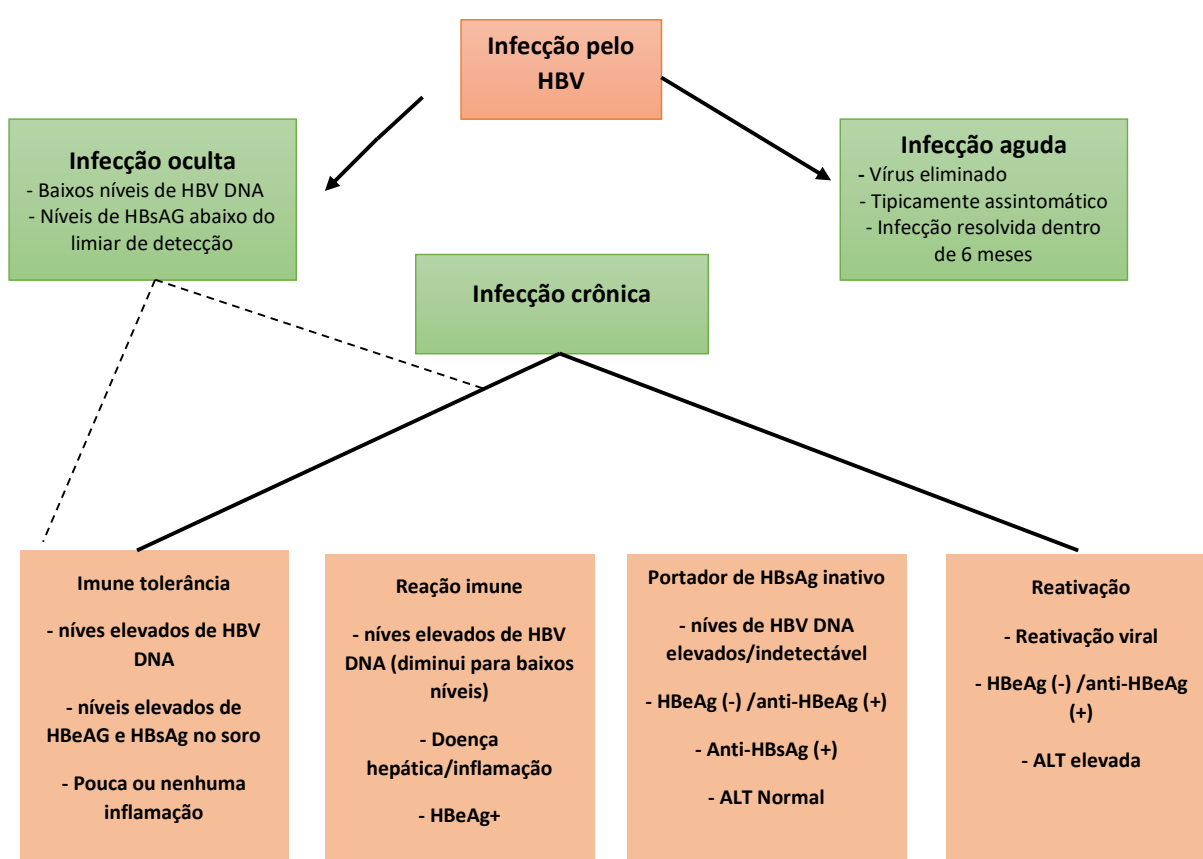


Figura 5: História natural da infecção pelo vírus da hepatite B (modificado)

Fonte: LAMONTAGNE; BAGGA; BOUCHARD, 2016.

Na primeira fase, conhecida como tolerância imunológica, o HBeAg é positivo, o DNA do HBV é encontrado em níveis elevados e as taxas de ALT são normais. No fígado, há ausência ou mínima necroinflamação ou fibrose. Essa fase é mais frequente em indivíduos infectados por via perinatal (EASL, 2017).

A segunda fase, denominada de imunorreativa, é caracterizada por HBeAg reagente, altos níveis de HBV-DNA e elevação da ALT. No fígado, há necroinflamação

hepática moderada ou grave e progressão acelerada da fibrose. Pode surgir vários anos após a primeira fase, e é mais frequente em indivíduos infectados na fase adulta (EASL, 2017).

Na terceira fase, o HBeAg é negativo, há presença de anti-HBe no soro, baixos níveis ou ausência do DNA viral e taxas de ALT normais. Nessa fase há baixo risco de progressão para cirrose ou hepatocarcinoma (EASL, 2017). Já a quarta fase (reativação) se caracteriza pela ausência do HBeAg no soro, anti-HBe detectável, níveis de DNA do HBV persistentes ou variando entre moderado e alto, e taxas de ALT elevadas. No fígado, há necroinflamação e fibrose. Essa fase está associada a baixas taxas de remissão espontânea da doença. Neste caso, podem ocorrer mutações na Região Pré-core/core, prejudicando a expressão de HBeAg (EASL, 2017).

Nos últimos anos, métodos mais sensíveis de diagnóstico permitiram identificar a infecção oculta pelo HBV, caracterizada pela persistência do DNA viral no soro ou tecido hepático na ausência do HBsAg (LOBAINA; MICHEL, 2017; RAIMONDO; POLLICINO, 2016).

A progressão para a forma crônica é inversamente proporcional à idade em que o indivíduo é infectado. Estudos demonstram que a possibilidade de uma criança que se infecta ao nascer, quando as mães são HBsAg e HBeAg positivas, evoluir para a forma crônica da doença é de 90%. A administração da vacina e imunoglobulina no recém-nascido nas primeiras 24 horas após o nascimento reduz o risco para 10% - 5% (BUT et al, 2008; MCMAHON, 2010; LOCARNINI et al, 2015). Em menores de cinco anos a taxa de cronificação é entre 20% e 60%, e em adultos de 5% a 10% (WHO, 2016).

Os fármacos utilizados para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HBV visam controlar a replicação viral, evitar danos progressivos no fígado e as complicações, como cirrose hepática e hepatocarcinoma celular (EASL, 2017; LOBAINA; MICHEL, 2017).

O Ministério da Saúde brasileiro, implementou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Este documento recomenda, atualmente, o uso dos seguintes fármacos para o tratamento desse agravo infeccioso: interferon alfa pequilado, entecavir e tenofovir. Os medicamentos estão contidos no arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS) e são disponibilizados

gratuitamente para todos aqueles que desenvolveram as formas graves da hepatite aguda, portadores crônicos do HBV e coinfeções (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

1.5. Estratégias de prevenção contra hepatite B

A vacinação representa a principal forma de prevenção contra a hepatite B, e, por conseguinte, a estratégia padrão ouro para a eliminação dessa importante infecção (WHO, 2017c). É emergente alcançar aqueles que ainda não foram contemplados com a vacinação contra hepatite B, particularmente grupos marginalizados e população residente na África, Regiões do Mediterrâneo Europeu e Oriental. Outrossim, expandir o acesso à dose ao nascer deve ser considerado política de cuidado básico que vá além da Região das Américas e Região Ocidental do Pacífico (WHO, 2018).

Outras medidas são importantes para o controle e prevenção da hepatite B, tais como: provisão de serviços de triagem e aconselhamento de indivíduos que desconhecem seu perfil sorológico, rastreamento do HBV em bancos de sangue e hemoderivados, injeções seguras, prevenção da transmissão vertical através da triagem pré-natal, aumento dos serviços de redução de danos, com acesso legal a injeções estéreis, terapia de substituição de drogas e políticas de suporte e garantia de acesso a tratamento seguro e eficaz de indivíduos infectados (KO et al., 2016; NELSON; EASTERBROOK; MCMAHON, 2016; WHO, 2016, WILKINS, SAMS, CARPENTER, 2019).

Diante desse quadro, no Brasil, na década de 90, foi instituído a triagem de doadores de sangue e também implantados os Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), por meio do Programa Nacional de IST/Aids (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005), que prevê, além da realização de testes, o acolhimento e aconselhamento dos indivíduos. Em 2011, houve a implementação e incentivo à testagem rápida para hepatite B, sendo este um instrumento valioso para a detecção precoce desse agravo infeccioso. O TR pode ser realizado por profissionais de saúde devidamente capacitados, inclusive o enfermeiro, o que pode aumentar a possibilidade de realização da testagem, não sendo dependente exclusivamente de uma categoria profissional - médico, ampliando a possibilidade de diagnósticos precoces (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Para a prevenção da transmissão vertical do HBV, é recomendada a triagem pré-natal e imunização de gestantes (KO et al., 2016; NELSON; EASTERBROOK; MCMAHON, 2016; KANG et al., 2017). Durante o atendimento à gestante, deve-se fazer a investigação do HBsAg, preferencialmente no primeiro trimestre de gestação, além da imunização contra hepatite B e ações educativas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

Outra medida importante para a prevenção do HBV é o uso da profilaxia pós-exposição, em casos específicos, como em vítimas de exposição ocupacional ao material biológico contaminado, comunicantes sexuais de casos de hepatite B e vítima de violência sexual (KUMAR et al., 2015; ABDELA et al., 2016).

Demais medidas preventivas são melhorias nas condições higiênicas sanitárias de ambientes em contato e/ou manuseio com fluído corpóreo, orientação em sexualidade humana e sexo com proteção, esterilização de materiais perfurocortantes de uso comum e odonto-médico hospitalares, bem como criação de programas de educação permanente nos serviços e educação em saúde (WHO, 2016).

1.5.1. Vacina contra hepatite B

1.5.1.1 Breve histórico

A vacinação, estratégia com maior custo-benefício em saúde pública até os dias atuais, estimulam o organismo a produzir anticorpos dirigidos, especificamente, contra o agente infeccioso ou contra seus produtos tóxicos. Ademais, desencadeia uma resposta imune específica mediada por linfócitos, produzindo células de memória, as quais serão responsáveis por desencadear uma resposta imune (JANEWAY, 2015).

O histórico sobre vacinas se inicia no século XVIII, época onde o mundo temia a varíola, doença responsável por 10 a 40% de mortalidade. Edward Jenner, ao observar que ordenhadores contaminados pelo *cowpox*, doença branda semelhante à varíola, que contaminava bovinos, se mantinham refratárias à doença; resolveu inocular secreções de pústula de varíola bovina em uma criança (RIEDEL, 2005; EGIL et al., 2014).

A mesma contraiu uma infecção, porém em dez dias estava recuperada. Deste modo, em 1796 foi divulgada a vacina contra varíola, e a partir dessa

investigação o interesse pela criação de vacinas passou a ser alvo de anseio dos principais órgãos governamentais e cientistas. Atualmente, estamos expostos a uma gama de doenças imunopreveníveis e a vacinação em massa tem possibilitado o controle da disseminação de várias doenças (SHAW, 1988; CDC, 2010; FINCO, RAPPUOLI, 2014; WHO, 2018).

Em relação à hepatite B, em 1971, Samuel Krugman, nos Estados Unidos, deu início à pesquisa para o desenvolvimento da vacina, inoculando soro com vírus inativado pelo calor em crianças com necessidades especiais, todavia, os resultados não foram satisfatórios, pois não apresentaram uma proteção adequada (KRUGMAN, 1971). A partir de então, vários estudos foram conduzidos, até a descoberta da vacina contra o HBV produzida por engenharia genética, sendo recomendada e utilizada atualmente (BLUMBERG, 2006).

As tecnologias inovadoras desenvolvidas para produção das vacinas contra hepatite B representaram um grande avanço na vacinologia, existindo, até o momento, três gerações de vacinas. A primeira geração foi desenvolvida em 1982 a partir do HBsAg purificado, extraído do plasma de portadores crônicos do HBV. Porém, devido ao potencial risco de transmitir infecções veiculadas pelo sangue, baixa imunogenicidade e ao fato de não ser possível sua produção em larga escala (processo de purificação demorado), houve o incentivo para a produção de vacinas de DNA recombinante (FRANCO et al., 2012; ZANETTI; VAN DAMME; SHOUVAL, 2008; TAJIRI; SHIMIZU, 2015).

Dessa forma, em 1986 as vacinas de segunda geração, DNA recombinante, foram disponibilizadas e são produzidas a partir de HBsAg expresso em leveduras. Desde o início da comercialização, até os dias atuais, as vacinas de segunda geração são as mais utilizadas (GERLICH, 2015; KENNEDY; READ, 2018; LEROUX-ROELS, 2015).

A terceira geração de vacinas surgiu na década de 90, essas vacinas foram produzidas a partir do sistema de expressão DNA recombinante em células de mamíferos transfectadas com HBV. São consideradas mais imunogênicas, porém, devido ao alto custo, são recomendadas para indivíduos imunocomprometidos e para os não-respondedores às vacinas convencionais (HUANG; LI, 2018; KRAWCZYK et al., 2014; REZAEE-ZAVAREH; EINOLLAHI, 2014).

A vacina EngerixTM-B, produzida pelo laboratório *Smithkline Beecham Biologicals, Rixensat, Belgium*, foi a primeira vacina produzida por meio de

engenharia genética (ASSAD; FRANCIS, 1999). Utiliza a levedura *Saccharomyces cerevisiae* para expressão do HBsAg recombinante, e até os dias atuais é considerada vacina contra a hepatite B de referência globalmente (KENNEDY; READ, 2018).

1.5.1.2 Imunologia da vacina

Logo após a administração do imunobiológico ocorre a resposta inata, onde células dendríticas imaturas reconhecerão o antígeno de superfície do vírus da hepatite B por meio do *toll like receptor*, passando a expressar o HBsAg através do MHC classe II, que, por sua vez, atuará como células apresentadoras de antígeno (CAA). Considerando que o antígeno, em geral, é pouco imunogênico, comumente, são associados adjuvantes para prolongar o tempo de exposição do antígeno no sítio de aplicação e, por conseguinte às CAA (SIEGRIST; 2018).

Em resposta, células B ao encontrarem com o HBsAg tornam-se ativas e migram para os linfonodos regionais, ocorrendo uma reação extrafolicular, na qual células B antígeno-específicas diferenciam-se rapidamente produzindo imunoglobulinas plasmáticas de baixa afinidade, e que aparecem em níveis baixos no soro poucos dias após a imunização (SIEGRIST; 2018).

Essas células B, ao atingirem a zona linfocitária T, reação do Centro Germinativo (GC), são ativadas pelas Células Dendríticas Folículares (FDCs), que tornam a resposta das células B aos estímulo antigênico mais eficiente pela presença de moléculas co-estimuladoras (CD40L, IL 10, IL 21). De tal modo, entre 4 a 6 semanas, ocorre a diferenciação destas células B em plasmócitos com ampla proliferação clonal e produção de anticorpos (MACLENNAN et al., 2003; SIEGRIST; 2018). Por conseguinte, cerca de 6 meses, verifica-se uma maciça maturação de anticorpos, período este considerado ideal para a terceira dose “dose de reforço” da hepatite B (LIN et al., 2003).

Durante toda essa fase, considerada resposta imune humoral, surgem concomitantemente as células B de memória. Assim, quando há re-exposição ao HBsAg, ocorre elevada produção de anticorpos específicos, sem a necessidade de ativação das células T. A proliferação e diferenciação de células B de memória está relacionada a resposta à primeira dose da vacina, bem como da terceira dose “dose de reforço”. Essa produção de células B de memória pode não ser tão efetiva

em casos de esquemas vacinais acelerados com intervalos menores do que 4 meses (BOCK, et al., 1995; LALLA et al., 1988), contudo são necessárias maiores investigações (DUVAL et al., 2005).

Em se tratando da resposta imune mediada por células, no linfonodo, as células T CD4 também são ativadas após a ligação do receptor à molécula MHC classe II específica, expressa pelas CAA, sendo este o primeiro sinal. Há ainda a co-estimulação, segundo sinal necessário para ativar as células T antígeno-específicas (SIEGRIST; 2018).

Uma vez ativadas, diferenciam-se em TH1, produzindo IFN γ e TNF α , citocinas associadas à estimulação de linfócitos T citotóxicos, e TH2, associados com a produção de IL4, IL5, IL13, relacionadas com a resposta humoral e produção de anticorpos. Células T de memória também são produzidas, refletindo a magnitude da expansão de células T inicial (SIEGRIST; 2018).

1.5.1.3 Imunogenicidade, segurança e eficácia da vacina

As vacinas contra a hepatite B são altamente imunogênicas, seguras e eficazes. A proteção é conferida após o desenvolvimento de títulos de anticorpos anti-HBs igual ou acima de 10 mUI/ml; que, em adultos imunocompetentes, ocorre em aproximadamente 90-95% dos casos, e em até 100% das crianças saudáveis (HUANGI; LIM, 2018; MICHEL; TIOLLAIS, 2010; ROMANÒ; PALADINI; ZANETTI, 2012).

Apesar de algumas discussões acerca da administração intradérmica, oral e intranasal da vacina contra a hepatite B (HUANGI; LIM, 2018), ainda há muito a ser estudado. Portanto, na prática clínica convencional, a vacina monovalente é administrada por via intramuscular na região deltoidea direita, vasto lateral da coxa ou na região ventro glútea (JUNQUEIRA et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; WHO, 2016) em três doses, nos intervalos de 0, 1 e 6 meses.

Os programas de vacinação acelerados podem ser administrados com o esquema de 0, 1 e 2 meses ou de 0, 7 e 21 dias, mas requerem uma dose de reforço após 12 meses e maiores investimentos em robustas investigações da eficácia são necessárias (HUANGI; LIM, 2018). As concentrações de HBsAg nas vacinas licenciadas depende de cada fabricante e da faixa etária a ser imunizada, sendo a recomendação de 10 ou 20 mcg para adultos e de 5 a 10 mcg, para

crianças (HUANGI; LIM, 2018; MICHEL; TIOLLAIS, 2010; MINISTÈRIO DA SAÚDE, 2014; WHO, 2016).

Vários estudos demonstraram que a vacina contra hepatite B pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas rotineiramente recomendadas para crianças, sem interações em suas respectivas respostas imunológicas (MADHI et al., 2019; MARTINÓN-TORRES et al., 2019).

Vários fatores podem influenciar na resposta vacinal, como idade, sexo, conservação da vacina, local de administração, obesidade, doenças como diabetes, insuficiência renal, doença hepática crônica, câncer, sorologia positiva para HIV ou outras patologias imunossupressoras e uso de medicação imunossupressora (LIU, GUO; DONG, 2017; MICHEL; TIOLLAIS, 2010; SHOUVAL, ROGGENDORF, ROGGENDORF, 2015; YANG et al., 2016). Vale destacar que importante metanálise identificou que não houve diferença estatística na resposta vacinal ao utilizar outros esquemas alternativos (YANG et al., 2016).

Por fim, até o momento, para indivíduos hígidos e com esquema tradicional, não existem níveis de evidências suficientes para recomendar a vacinação de reforço da vacina contra a hepatite B após as três doses preconizadas, pois não foi observada diferença na concentração de anti-HBs quando o indivíduos atingem títulos >10 mUI/mL (WHO, 2016; MONDIALE DE LA SANTÉ, 2017; OSIOWY, 2018).

1.5.2. Vacinação contra hepatite B em todo o mundo

Desde o início da década de 80 a Organização Mundial de Saúde reitera a relevância das complicações da hepatite B como problema de saúde pública global e ratifica que a vacinação seja prioridade nos programas nacionais de imunização, devido o alto potencial de impacto dessa medida na prevenção da hepatite B (ASPINALL et al., 2011; LEIDNER, 2018; 2019; MICHEL; TIOLLAIS, 2010; WHO, 2014; 2016; 2018; WHITFORD et al., 2018). Contudo, ainda existe uma divergência nas taxas de cobertura vacinal nas diversas regiões do mundo, pois os países vêm adotando gradativamente a vacinação em seus programas. Ademais, sugere-se a vacinação não somente dos grupos prioritários, mas a recuperação de coortes não vacinadas.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde defendeu a meta de eliminação da infecção pelo HBV como ameaça à saúde pública até 2030, com o objetivo de reduzir em 90% as novas infecções crônicas e reduzir em 65% a mortalidade. Contudo, como podemos verificar na Figura 6, apenas 61% dos países tem cobertura vacinal infantil $\geq 90\%$ (WHO, 2017).

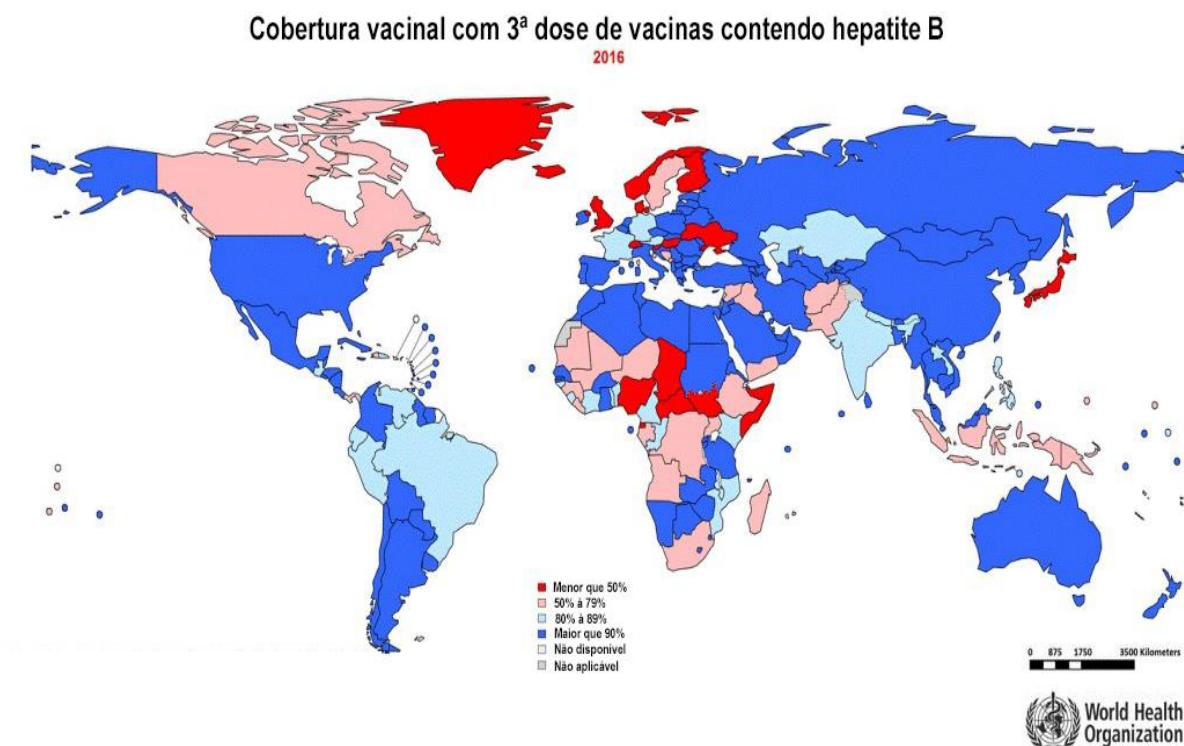


Figura 6: Distribuição mundial de cobertura vacinal em crianças e cobertura com 3ª dose (adaptado)

Fonte: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/hepatitis/en/

Importa aqui destacar, que a vacinação é uma das medidas para o alcance das metas propostas para eliminação da hepatite B e, mesmo assim, temos mundialmente uma implementação heterogênea e bem abaixo das metas previstas pela OMS para os anos de 2020 e 2030 (Figura 7). De tal forma que, somente a região Ocidental do Pacífico conseguiria, hoje, atingir a meta 2020 da OMS para a vacinação de hepatite B. Quanto à meta de vacinação ao nascimento, até o momento, somente a região das Américas e Ocidental do Pacífico conseguiram atingir a meta WHO 2020, as demais estão bem abaixo, destacando a região Africana com apenas 10% de cobertura vacinal ao nascimento e a região Oriental do Mediterrâneo com apenas 23% (GINZBERG; WONG; GISH, 2018).

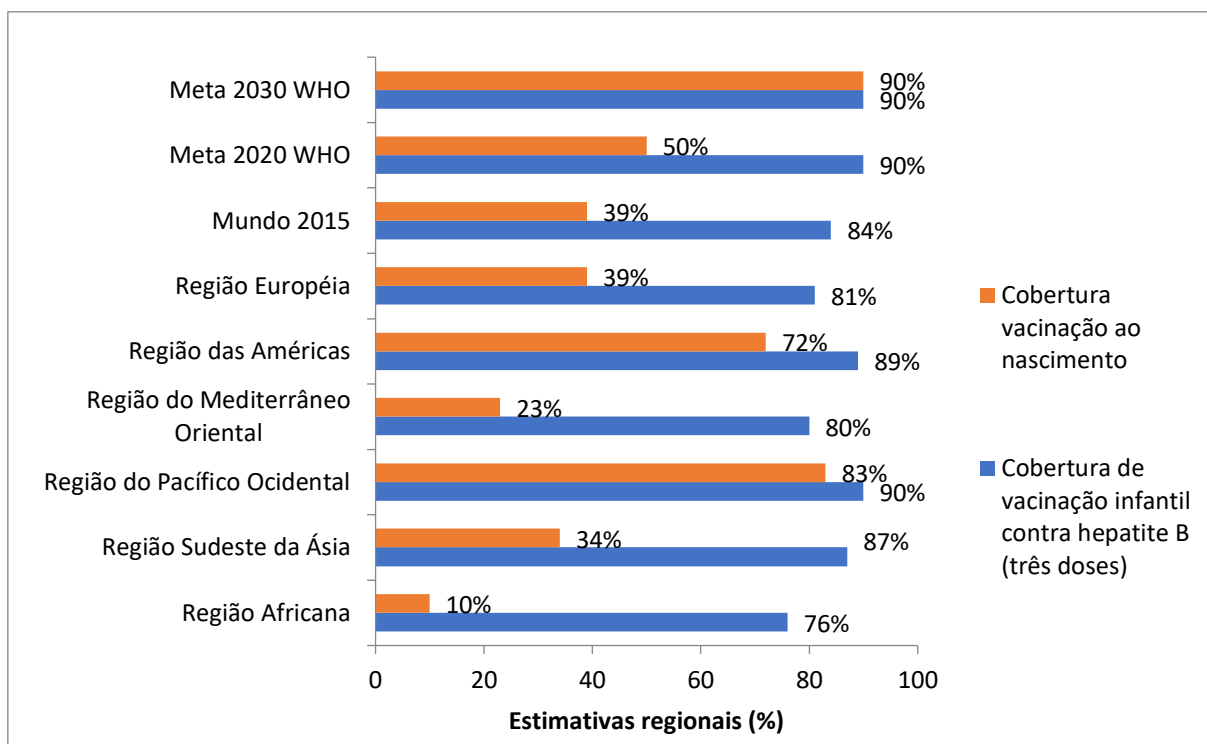


Figura 7: Estimativas da OMS sobre as taxas de aderência a vacinação até 2015 (adaptado).

Fonte: GINZBERG; WONG; GISH, 2018

A entrada da vacina contra hepatite B nos programas nacionais de imunização causou uma redução nos índices de transmissão do vírus em diversos países onde a endemia era alta. Dentre as estratégias utilizadas para controle da epidemia ressaltam-se vacinação ao nascimento e infantil, uso de imunoglobulinas contra hepatite B, diagnóstico das mães que possuíam alto risco de transmissão e uso de agentes antivirais durante a gravidez (NELSON, EASTERBROOK, McMAHON, 2016; SORIANO, YOUNG, REAU, 2018).

Um modelo matemático demonstrou que a vacinação logo após o nascimento evitaria 84% das mortes relacionadas ao HBV em todo o mundo (CHANG; NGUYEN, 2017). Estudos conduzidos pela OMS demonstraram que 82% das crianças no mundo haviam recebido a vacina em 3 doses, porém apenas 38% receberam a vacina logo após o nascimento (WHO, 2016).

1.5.3. Vacinação contra hepatite B no Brasil

No Brasil, a vacinação ampla contra o HBV começou a ser implementada a partir de 1992, quando deixou de ser restrita aos grupos de risco da infecção e passou

a ser oferecida a recém-nascidos nas primeiras 24 horas vida em todo o país, além das doses adicionais. A vacinação em recém-nascidos reduziu drasticamente a prevalência de hepatite B, não somente no Brasil, mas em vários países do mundo (GERLICH, 2015; TRÉPO; CHAN; LOK, 2014; REZAEE-ZAVAREH; EINOLLAHI, 2014; GINZBERG; WONG; GISH, 2018).

Em 1998, a vacina passou a fazer parte do calendário vacinal para menores de um ano, em todas as regiões do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Em 2001, a faixa etária de distribuição da vacina foi expandida para os menores de 20 anos e, em 2011, ampliou-se para os adultos jovens de 20 a 24 anos. Posteriormente, nos anos 2012 e 2013, a vacinação estendeu-se para as faixas etárias de 25 a 29 anos e 30 a 49 anos, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Além disso, em 2010, a vacina foi disponibilizada para indivíduos em alto risco de exposição ao HBV, independentemente da idade, como homossexuais, profissionais do sexo, presidiários, homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis, portadores de IST, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Somente em 2015, a vacina contra hepatite B passou a ser disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para toda a população brasileira, independentemente da idade e/ou condição de vulnerabilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A vacina contra hepatite B não se limita apenas à dimensão individual, mas coletiva, uma vez que confere proteção não só ao indivíduo vacinado, mas também à totalidade dos indivíduos inseridos num determinado contexto social e em uma realidade epidemiológica específica (WALSH E et al., 2014).

Em 1999, o Brasil iniciou a produção da vacina recombinante contra hepatite B, sendo desenvolvida pelo Instituto Butantan utilizando como sistema de expressão para obtenção do HBsAg recombinante a levedura *Hansenulla polymorpha* modificada (IOSHIMOTO et al., 1999; MARTINS et al., 2004). Contudo, estudos mostraram uma menor resposta imunogênica da vacina brasileira em lactentes e adultos acima de 40 anos (MARTINS et al., 2004; MORAES, LUNA e GRIMALDI, 2010; CAETANO et al., 2017).

Atualmente o PNI recebe vacinas de dois laboratórios internacionais, LG Life Sciences, da Coreia e SERUM, Instituto da Índia. O LG Life Sciences produz a vacina EUVAX recombinante, isto é, a tecnologia utilizada na sua fabricação é a engenharia genética, mais especificamente a recombinação de DNA. É constituída de partículas

não infecciosas de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) altamente purificadas, produzida por DNA recombinante em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*), adsorvidas em sais de alumínio como adjuvante.

O SERUM produz uma vacina não infecciosa de DNA recombinante do vírus da hepatite B, contém o antígeno de superfície purificado do vírus obtido pelo cultivo das células de levedura *Hansenula polymorpha* geneticamente modificada que têm o gene do antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) expressado nas células de *Hansenula polymorpha* purifica-se por vários passos químicos e formula-se no formato de uma suspensão do antígeno adsorvido em hidróxido de alumínio, como adjuvante, e o Timerosal é adicionado como conservante. A vacina não contém nenhum material de origem humana ou animal e cumpre as exigências da OMS ao ser testada pelos métodos descritos em OMS TRS978 (2013).

1.6. População privada de liberdade e hepatite B

Segundo o *World Prison Brief*, (2018) o Brasil possui a terceira maior população carcerária do mundo, seguida pelos Estados Unidos da América e China. O Levantamento Nacional de Informação Penitenciária (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2017), mostrou que houve um aumento de 44,79% no número de IPL entre 2006 e 2016, saltando de 401.200 para 726.712. Em contrapartida, na análise realizada junto ao IBGE para o mesmo período, constatou-se que em 2006 haviam 186,7 milhões de brasileiros e em 2017 eram 204,4 milhões, ou seja, em uma década houve um crescimento de 8,65% no número de pessoas fora do cárcere (IBGE, 2017).

Consoantes a estes dados, no Brasil a cada 100 mil habitantes, cerca de 352 pessoas estão encarceradas (INFOPEN, 2017). Porém, o país apresenta um déficit de mais de 358.663 vagas e taxa de ocupação de 197,4%, o que significa que existe quase o dobro de IPL em relação ao número de vagas. Em Goiás, a população prisional é de 16.917 pessoas, com uma taxa de ocupação de 236,6% acima da média nacional (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2017; WORD PRISION BIEF, 2018).

Estes números são extremamente preocupantes levando-se em consideração a precariedade do sistema penitenciário e o número crescente de pessoas presas. Sendo assim, estes fatores tornam ainda mais vulnerável a população em estudo, transformando as prisões em um ambiente favorável a comportamentos e atitudes que contribuem para o contágio e à propagação de diversas doenças, como a hepatite B (KAMARULZAMAN et al., 2016).

Com o passar do tempo, houve um aumento significativo dos fatores de risco contribuintes e facilitadores da propagação do HBV entre a população privada de liberdade (EPSTEIN et al., 2014), sejam estes ligados às práticas comportamentais de risco (sexuais e não sexuais), ou ainda, às condições de saúde e infraestrutura arquitetônica. A superlotação das celas potencializa a exposição percutânea por meio do compartilhamento de objetos pessoais (lâmina de barbear, parafernália para uso de crack, outros), contato direto com fluídos corpóreos, relação sexual ou uso compartilhado de drogas injetáveis (BARROS et al., 2013; COELHO 2009; EPSTEIN et al., 2014; GOIS et al., 2012, KAMARULZAMAN et al., 2016, MORADI et al., 2018; POTEAT; MALIK; BEYRER 2018). Também, a prática de tatuagem, entre colegas de cela, é prevalente e importante fator de risco, uma vez que, os instrumentos utilizados não são esterilizados ou descartados de forma a evitar qualquer tipo de contaminação (REIS; BERNARDES, 2011; KAMARULZAMAN et al., 2016; MARQUES et al., 2011).

O uso de drogas lícitas e ilícitas, também comuns no ambiente prisional, minimiza a percepção de vulnerabilidade, que, por conseguinte, aumenta a prática sexual sem o método de barreira, violência sexual e prática homossexual. Ainda, a carência e/ou precariedade dos serviços de saúde dentro das unidades prisionais contribui para a automedicação e injeções inseguras entre os IPL. Ainda, as atividades de promoção da saúde e prevenção, como a educação em saúde, distribuição de preservativos e lubrificantes, testagem rápida e vacinação são raras e pouco resolutivas (MORADI et al., 2018).

Ademais, a saída dos IPL do sistema prisional agrava a situação infecciosa da população, uma vez que, adquirindo a infecção dentro do presídio, e sendo colocados em liberdade, tornam-se agentes de manutenção da infecção (BARROS et al., 2013). Ainda, as visitas íntimas, por sua vez, também favorecem a manutenção da hepatite B, uma vez que as parcerias sexuais dos IPL são desprovidas de estratégias de prevenção ao adentrarem nas unidades prisionais, sendo a transmissão sexual comum (GÉTAZ et al., 2018, KINNER et al., 2018).

A partir da década de 1970, alguns estudos começaram a evidenciar proporções mais elevadas de infecção pelo HBV na PPL do que na população geral, com altas taxas de prevalência para o HBsAg, bem como para o anti-HBc, cuja presença indica exposição prévia ao HBV. A partir destes estudos foi possível verificar que a população masculina é a que tem maior número de casos de hepatite B (TRESÓ et al., 2012, WALSH et al., 2014, SILVA; ARAÚJO, 2015, GIDDING et al., 2015).

A baixa cobertura vacinal em presídios, citada por diversos autores (HENNESSEY, 2009; NEWAN et al., 2010; SAIZ DE LA HOYALA et al., 2011; SOSMAN et al., 2011; MARQUES et al., 2011), e, por conseguinte, o elevado número de indivíduos suscetíveis à infecção, justificam a necessidade de garantir o acesso aos serviços de saúde, projetos de educação e implementação de programas de vacinação nas prisões (CHISTENSEN, 2004, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b, KEANE; FUNK; SHIMAKAWA, 2016).

Além do controle de vacinação, salienta-se que preservativos e lubrificantes sejam de fácil, discreto e livre acesso nas instituições prisionais, sendo disponibilizados de acordo com os espaços físicos e movimentações dos IPL. Porém, sabe-se que a simples entrega do método não traz garantia de resultados, incumbindo às instituições prisionais a criação e efetivação de programas educativos em saúde, visando a mudança de comportamentos e atitudes de risco nos IPL (FRANCO et al., 2012; GIDDING et al., 2015).

Neste caso, as orientações quanto ao uso adequado dos métodos acima citados, devem preceder a ação, pois, além de prevenir a hepatite B, estarão prevenindo diversas outras infecções sexualmente transmissíveis. Vale ressaltar, que os IPL em algumas prisões fazem uso de materiais perfurocortantes, facilitando o processo de infecção e proliferação da doença (BARROS et al., 2013; PALMATEER et al., 2018; NOSKA 2017). No entanto, dados sobre a infecção de hepatite por medicamentos ou tratamentos ainda são escassos na literatura.

Assim como nos Estados Unidos da América e países europeus, no Brasil, observam-se fortes recomendações e exigências do Plano Nacional de Saúde do Sistema Penitenciário (PNSSP) de programas que consistem na vacinação contra hepatite B e na realização de testagem periódica, associadas à educação em saúde e proteção específica, visando à redução, controle e prevenção aos agravos da doença (SMITH et al., 2017; MINISTERIO DA SAÚDE, 2014b), todavia, no Brasil, considera-se que há muito que avançar.

1.7 População privada de liberdade e vacinação contra hepatite B

A vacinação contra o HBV é recomendada internacionalmente pelo CDC para todos os IPL e todos os funcionários de unidades prisionais. Inclusive no Brasil, faz parte das ações propostas pelo Plano Nacional de Saúde do Sistema Penitenciário (PNSSP), juntamente com a realização de testagem para hepatites virais (BRASIL, 2005a). Todavia, a grande maioria dos sistemas correcionais não apresenta tal programa, o que pode contribuir para o aumento da prevalência do vírus (CHANG, 2017).

Estudos apontam que a cobertura vacinal contra a hepatite B em indivíduos privados de liberdade, em todo o mundo, varia de 7,4% a 55% (HENNESSEY, 2009; NEWAN et al., 2010; SAIZ DE LA HOYALA et al., 2011; SOSMAN et al., 2011; MARQUES et al., 2011; GIDDING et al., 2015; GÉTAZ et al., 2018).

São poucos os estudos que demostram a cobertura vacinal contra o HBV entre IPL brasileiros. No Brasil, na região centro-oeste, foi encontrada a maior cobertura vacinal 24,0%; na região Sudeste estudos realizados variaram de 9,9% a 11,3% e na região Nordeste apresentaram 17,7% (COELHO et al., 2009; STIEF et al., 2010; MAERRWI et al., 2015; SILVA, ARAÚJO, 2017). Tais dados demonstram que, apesar do fato dos IPL serem considerados prioritários para imunização pelo Ministério da Saúde e CDC, a cobertura vacinal permanece abaixo dos níveis esperados, aumentando a prevalência e potencial disseminação da infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b; MORADI et al., 2018).

A presença de fatores e comportamentos de risco dentro da prisão indica a importância de incentivar os profissionais de saúde para instruírem sobre os benefícios da imunização para os IPL, e assim aumentar a índice de adesão à vacinação (VISWANATHAN, 2011; KINNER, 2012; HASHIAN et al., 2018).

1.8. Justificativa

A infecção pelo vírus da hepatite B, ainda hoje, representa uma séria ameaça à saúde global, uma vez que não existe “cura virológica” e, a vacinação, considerada principal pilar de erradicação da doença, não atingiu as taxas de cobertura

preconizadas, em especial em países em desenvolvimento e em grupos sociais vulneráveis (WHO, 2018).

A Organização Mundial de Saúde institui estreita relação entre a redução do carcinoma hepatocelular e a vacinação contra a hepatite B, estabelecendo como meta a vacinação de 90% da população até 2030 (WHO, 2018). Nesse sentido, desde 1982 são disponibilizadas, vacinas contra essa infecção, com alta imunogenicidade, soroconversão acima de 90%, eficiência e segurança com alto nível de evidência.

Atualmente, uma gama de vacinas está licenciada e disponível no mercado, inclusive, o Brasil já produziu a vacina Butang®, que foi desenvolvida pelo Instituto Butantan, sendo utilizada a levedura *Hansenula polymorpha* modificada geneticamente para a obtenção do HBsAg recombinante (IOSHIMOTO et al., 1999).

Todavia, ainda que utilizasse o mesmo sistema de expressão, alguns estudos demonstraram imunogenicidade inferior à vacina considerada padrão ouro (Engerix-B) e a sua produção, em atendimento às novas exigências de boas práticas de fabricação da ANVISA, foram interrompidas desde 2012. Portanto, o Ministério da Saúde tem comprado e disponibilizado no Programa Nacional de Imunização as vacinas *Serum Institute of India PVT* e *LG Life Sciences*, que utilizam *Saccharomyces cerevisiae* e *Hansenula polymorpha* como sistema de expressão, respectivamente.

Pondera-se que as vacinas nacionais e internacionais diferem em termos de latência (tempo necessário para a produção de anticorpos em níveis protetores), reatogenicidade, tempo de produção e custo financeiro. Como o impacto da imunização contra o HBV em adultos em termos de segurança, imunogenicidade e eficácia a longo prazo não pode ser medido no contexto de programas nacionais, torna-se imperativo continuar monitorando o desempenho da vacinação em estudos com grupos específicos utilizando métodos sistemáticos e imparciais (PETRY; KUPEK, 2006; PNIEWSKI, 2013; WU et al., 2019).

Dentre o grupo de populações chave nos programas de vacinação contra a hepatite B, temos os indivíduos privados de liberdade devido à alta vulnerabilidade individual, social e programática ao HBV. Esse segmento populacional apresenta baixíssima cobertura vacinal contra a hepatite B (GOIS et al., 2012; HALEY et al., 2014; KIVIMENTS et al., 2014; KINNER et al., 2018; SMITH et al., 2017; WALMSLEY, 2016), e comungam de algumas características pessoais, como serem adultos jovens, do sexo masculino e hígidos, bem como de estilo de vida decorrente das questões arquitetônicas de unidades prisionais e rotinas de satisfação das necessidades

humanas básicas (alimentação, sono, repouso, outros). Diante tal homogeneidade, considerada um diferencial nas populações dos estudos sobre vacina, que se subsidia a presente investigação, avaliando a imunogenicidade e ratogenicidade da vacina contra a hepatite B, comparando vacinas com sistema de expressão por *Hansenula polymorpha* e por *Saccharomyces cerevisiae*.

Não identificamos estudos que avaliassem a efetividade das vacinas utilizadas atualmente no Brasil, em grupos de pessoas com perfil semelhante e residentes em área de baixa endemicidade. Assim, o presente estudo representa um importante avanço científico, tecnológico e de inovação, à medida que possui potencial de (re) orientar as políticas públicas de imunização. Além disso, espera-se contribuir para a discussão de estratégias frequentes de monitoramento da imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas em uso pelo PNI no Brasil, de forma a refletir acerca do custo benefício da produção da vacina nacional ou compra de vacinas internacionais.

Por fim, pretende-se realizar considerações acerca da importância da ciência enfermagem em vacinologia, principalmente relacionada à avaliação dos programas de imunização, contribuindo para a vacinação em massa da população e grupos específicos como os IPL, tendo em vista que a implementação do programa de imunização é uma das metas do Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário (PNSSP), além de meta internacional para eliminação da hepatite B.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a resposta da vacina contra a hepatite B em homens privados de liberdade de um presídio do interior do estado de Goiás, Brasil Central, comparando uma vacina com sistema de expressão por *Hansenula polymorpha* à outra por *Saccharomyces cerevisiae*.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar as características sociodemográficas, clínicas e comportamentais dos homens privados de liberdade de um presídio do interior do Estado de Goiás;
- Comparar a resposta vacinal de indivíduos utilizando vacinas com dois sistemas de expressão (*Hansenula polymorpha* e *Saccharomyces cerevisiae*);
- Verificar a reatogenicidade nos indivíduos, comparando as duas vacinas diferentes utilizadas no estudo;
- Avaliar os fatores que por ventura interferiram na resposta à vacina nos dois grupos de estudo.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipologia de pesquisa

Esta investigação faz parte de um estudo maior denominado “Avaliação da vulnerabilidade social e em saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do Estado de Goiás: um estudo multicêntrico”. Inicialmente, no período de setembro de 2017 a janeiro de 2018, houve um estudo de corte transversal para estimar a situação vacinal contra a hepatite B em homens privados de liberdade do Sul do estado de Goiás. Posteriormente, após a identificação dos indivíduos susceptíveis à infecção pelo HBV, foi conduzido um ensaio clínico controlado randomizado. Todo o desenho do estudo foi delineado segundo o “Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT).

O ensaio clínico foi desenvolvido em dois grupos – Grupo 1 (G1) e Grupo 2 (G2) no período de novembro de 2017 a outubro de 2018, por meio de quatro etapas de coleta de dados, a saber:

A primeira etapa (E1) aconteceu no momento de acolhimento, no qual o indivíduo privado de liberdade recebeu a primeira intervenção; na segunda etapa (E2), que ocorreu um mês após, foi aplicada a segunda intervenção; a terceira etapa (E3) se deu seis meses após a primeira intervenção; e na quarta etapa (E4), sucedida de 30 a 45 dias após a etapa três, finalizou-se o seguimento e coleta das demais variáveis do estudo.

3.2. Local de Pesquisa

Esta pesquisa foi realizada no Presídio Regional de Itumbiara, situado no Distrito de Sarandi (Itumbiara–GO). O município de Itumbiara localiza-se no interior do estado de Goiás, na divisa com o estado de Minas Gerais e São Paulo. Pertencente a Mesorregião do Sul Goiano e Microrregião do Meia Ponte, situa-se ao sul da capital do estado, sendo considerado o portal de entrada e fluxo migratório das regiões Sul e Sudeste para o Norte e Nordeste do país (SEAP, 2017).

Segundo a Superintendência Executiva da Administração Penitenciária, a instituição possui dois blocos de celas interligadas por passarelas, totalizando 252 vagas. A estrutura conta com área para banho de sol, encontros íntimos e com familiares, ambulatório médico, consultório odontológico, consultório psicológico, sala

da assistência social, escola, biblioteca, salas para juiz, promotor, advogado, blocos administrativos e módulos de segurança. De acordo com o relatório do Conselho Nacional e do Ministério Público de Itumbiara-GO (2015), a Unidade Prisional de Itumbiara foi inaugurada em 27/06/2009 e conta com uma equipe de profissionais na área da saúde com enfermeiro, técnico de enfermagem, psicólogo, odontólogo, auxiliar de saúde bucal, assistente social, médico clínico geral e psiquiatra (SEAP, 2017).

3.3. Participantes da pesquisa

Atualmente o Presídio Regional de Itumbiara acolhe 419 indivíduos, divididos em 396 do sexo masculino e 23 do sexo feminino, apresentando uma taxa de ocupação de 173,4% (SEAP, 2018). Assim, todos os indivíduos privados de liberdade que se encontraram no referido presídio no momento da coleta de dados e que atenderam aos critérios de inclusão foram convidados a participar da investigação. Do total de 396 homens privados de liberdade da unidade prisional, 196 não aceitaram participar do estudo em detrimento a crise do sistema penitenciário à época, e 175 atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo e aceitaram participar. Destes, 75 eram susceptíveis à infecção pelo vírus da hepatite B, e, portanto, elegíveis para o ensaio clínico controlado randomizado.

3.4. Critérios de inclusão e exclusão

3.4.1. Os critérios de inclusão

- Ser susceptível à infecção pelo vírus da hepatite B;
- Ter idade superior a 18 anos;
- Estar em regime de cárcere no Presídio Regional de Itumbiara com pena prevista para mais de oito meses;
- Sexo masculino.

3.4.2. Os critérios de exclusão

- Apresentar relato de reação anterior à vacina contra hepatite B.

3.5. Variáveis do estudo

3.5.1. Variável de predição

- Características sociodemográficas: Idade e cor/raça.
- Comportamentos/attitudes de risco: consumo de drogas ilícitas, IMC e tabagismo.
- Clínica: história de IST, HCV e HIV e doença imune.
- Vacina contra hepatite B: história de vacinação prévia.

3.5.2. Variável de desfecho

- Título de anti-HBs quantitativo 30 a 45 dias após esquema vacinal completo (0, 1 e 6 meses) contra a hepatite B (Títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL = títulos protetores);
- Reatogenicidade nos indivíduos em estudo comparando as duas vacinas com diferentes sistemas de expressão.

3.6. Recrutamento, coleta e processamento das amostras

Inicialmente foram realizadas várias reuniões com a direção do Sistema Prisional do Estado de Goiás para apresentação da proposta do projeto de pesquisa e recebemos autorização para a realização do estudo conforme carta de anuência (ANEXO A). Em seguida, ocorreram reuniões com o diretor da Unidade prisional de Itumbiara, coordenadora da equipe de segurança, coordenadora da reintegração social e cidadania, coordenador do projeto e equipe de pesquisadores para apresentação do projeto, organização dos fluxos de coleta e sensibilização dos Agentes de Segurança Prisional (ASP) (ANEXO L).

Após o consentimento e planejamento das atividades junto à direção de segurança do Presídio Regional de Itumbiara iniciou-se o convite aos indivíduos privados de liberdade, seguindo o número de registro penal, situação da pena e distribuição espacial nas alas e celas do presídio. Nessa etapa, contamos com o apoio dos Agentes de Segurança Prisional (ASP) e Monitores de Saúde Penitenciária (MSP), para tanto foi realizado projeto de extensão intitulado Ação e prevenção no presídio Regional de Itumbiara (ANEXO G), visando sensibilizá-los da relevância da parceria.

Após o aceite para participar do estudo e atendendo aos critérios de elegibilidade, o indivíduo era conduzido pelo ASP ao encontro dos auxiliares de pesquisa, onde eram explanados os objetivos, riscos, benefícios e necessidade de seguimento no estudo, com posterior leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) para assinatura.

As coletas ocorreram sempre no período vespertino, em dois dias durante a semana, de terça à quinta-feira, de modo a se adequar a rotina e normas de segurança da Unidade Prisional. A entrevista foi realizada nas dependências da escola prisional, em local privativo, utilizando-se um roteiro estruturado (APÊNDICE B), contendo questões sobre características sociodemográficas, comportamentais e clínicas.

Após esta etapa, iniciou-se a colheita de espécime clínica, sendo coletados 10 mL de sangue por punção venosa, utilizando-se seringas e agulhas descartáveis. O sangue total obtido foi conservado em tubos de ensaio identificados com as iniciais do nome e o código de identificação (ID) do participante de acordo com o número do instrumento de coleta de dados.

Os tubos com sangue foram acondicionados em caixas térmicas e transportados para o Laboratório Multiusuário de Processamento de amostras da UEG/Câmpus Itumbiara, onde os soros foram centrifugados e separados para realização do teste rápido, e, em seguida, estocados em alíquotas a -20°C até serem transportados à equipe do Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP/UFG) para a realização imediata dos ensaios sorológicos.

3.7. Estudo piloto

Antes da realização da pesquisa foi feito um teste piloto (20 entrevistas com IPL) para avaliação do instrumento de coleta de dados e procedimentos realizados pelos auxiliares de pesquisa (ANEXO L). Após isso, foram realizados os ajustes necessários dos instrumentos e de todos os auxiliares de pesquisa que participaram do projeto na fase de coleta de dados. Devido às características da população alvo da pesquisa, como meio de padronização da coleta de dados, optou-se pela entrevista direta com a aplicação conduzida pelo entrevistador.

Todas as etapas da pesquisa foram realizadas por integrantes docentes e discentes da Liga Acadêmica Interdisciplinar de Epidemiologia e Cuidados em Doenças Transmissíveis (LAIECDT) da UEG - Câmpus Itumbiara. Inicialmente, todos os pesquisadores realizaram os cursos da plataforma de Educação Continuada do

Ministério da Saúde Tele Lab: Biossegurança, Testes rápidos – acesso rápido, Avaliação da qualidade dos testes rápidos, Coleta de sangue e Diagnóstico da hepatite B e, posteriormente, foram capacitados (ANEXO L) pela equipe do NECAIH da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. Assim, foram abordadas questões sobre coleta, manuseio, transporte e descarte de materiais biológicos, bem como acolhimento e abordagem a grupos sociais vulneráveis, a fim de minimizar possíveis constrangimentos e erros nas respostas dos mesmos.

3.8. Randomização

A randomização foi realizada mediante sorteio com envelopes não transparentes e selados contendo os dois tipos de vacinas. Seguindo a razão de 1:1, sendo o G1 (grupo 1 - intervenção: Vacina com sistema de expressão por *Hansenula polymorpha*) e o G2 (grupo 2 - intervenção: Vacina com sistema de expressão *Saccharomyces cerevisiae*) foram incluídos 88 indivíduos privados de liberdade para o G1 e 87 indivíduos para o G 2.

Após o sorteio conduzido pelo próprio homem privado de liberdade, iniciou-se a vacinação conforme recomendação do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) com posteriores anotações em caderno próprio acerca do número da alocação, lote do imunógeno e data da administração, além da data da inclusão para controle no acompanhamento das doses subsequentes e ficha com os possíveis dados de reatogenicidade.

3.9. Intervenção

Após a entrevista e coleta de espécime clínica os indivíduos foram apresentados a um conjunto de orientações relacionado à vacinação contra a hepatite B objetivando sanar dúvidas, estabelecer vínculo e minimizar perdas. Também foi apresentada a escala visual analógica (EVA) graduada de zero a 10, na qual zero significa ausência de dor e 10 a pior dor imaginável (JESSEN; KAROLY; BRAVER, 1986).

Como a totalidade dos indivíduos privados de liberdade não sabia sua situação vacinal, não tinham cartão de vacinas e nem relatório nos prontuários médicos, a primeira dose da vacina contra hepatite B foi oferecida a todos os participantes após a colheita de sangue. As doses subsequentes foram oferecidas para os indivíduos identificados como suscetíveis ao HBV, conforme randomização.

As vacinas administradas foram as mesmas utilizadas atualmente pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) (BRASIL, 2018) e as doses foram disponibilizadas pela Secretaria Municipal de Saúde de Itumbiara por meio de parceria entre o grupo de pesquisa e a Coordenação Municipal de Imunização e o setor de Vigilância em Saúde da Regional Sul de Goiás. Foram administradas utilizando-se o esquema convencional de 0, 1 e 6 meses de intervalo entre as doses.

Com os insumos e imunógenos separados, mãos devidamente higienizadas e conhecimento seguro da indicação, iniciou-se a triagem clínica e vacinação. Na sala adaptada de procedimento do presídio, o homem privado de liberdade foi orientado a posicionar-se de forma confortável na posição ortostática com os braços estendidos, e com a manga da roupa direito erguida, de modo a deixar a região deltodeana exposta.

Para localizar o lugar correto da punção, traçou-se um retângulo na região lateral do braço direito, iniciando na extremidade mais inferior do acrômio, respeitando-se a distância de 3 - 5 cm abaixo do acrômio, e terminando no ponto oposto à axila, a 3 - 3,5 cm acima da margem inferior do deltoide (Figura 8).

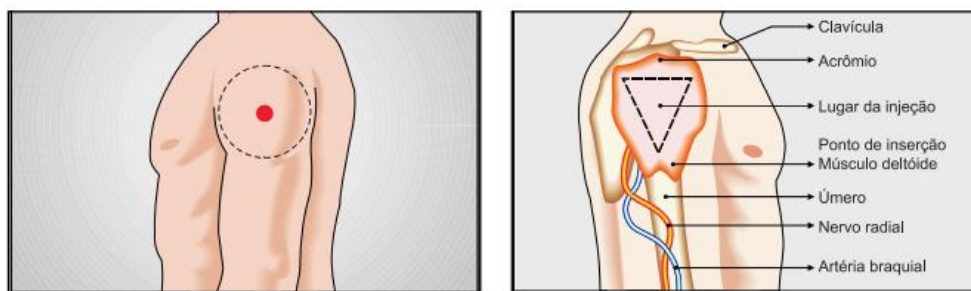


Figura 8: Local de administração na região deltodeana (adaptada)

Fonte: <http://interligadonaatualidade.blogspot.com/2011/05/intramuscular.html>

3.9.1. Vacinas utilizadas nas intervenções

Para o grupo 1 (G1) utilizou-se a vacina contra hepatite B (rADN), fabricada pelo laboratório Serum Institute (Lote nº 035L6030), produzida na INDIA (ANEXO J), administrada no volume de 1 ml.

Já para o grupo (2) G2 foi utilizada a vacina contra hepatite B, recombinante EUVAX B fabricada pelo laboratório LG Life Sciences (Lote nº WVX 16014), produzida na KOREA (ANEXO K), administrada no volume de 1 ml.

Em todos os procedimentos foram respeitadas as normas de biossegurança, conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 306, de 07 de dezembro de 2004 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). As vacinas utilizadas foram mantidas entre +2°C à +8°C desde o deslocamento da rede de frio central até o momento da sua administração, de acordo com as normas do PNI (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; 2017). O Quadro 1 mostra as características das duas vacinas utilizadas na presente investigação.

Quadro 1: Comparativo das vacinas utilizadas no estudo

Vacinas	Vacina contra Hepatite B (rADN)	Vacina contra Hepatite B Euvax B
Laboratório	Serum Institute of India PVT	LG Life Sciences
Sistema de expressão	<i>Hansenula polymorpha</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Composição para cada 1 ml	20 µg de HBsAg purificado	20 µg de HBsAg purificado
	0,5 mg à 0,8 mg de hidróxido de alumínio (adjuvante)	0,5 mg de hidróxido de alumínio gel (adjuvante)
	0,005% de timerosal (conservante)	0,01 p/v% de timerosal (conservante)

Fonte: Vacina contra hepatite B, recombinante, 2016; Vacina contra hepatite B, rADN.

3.10. Avaliação da Imunogenicidade

Após 30 a 45 dias da última dose da vacina contra a hepatite B, conforme já orientado nos outros encontros, o homem era convidado a se deslocar até o encontro dos pesquisadores para a colheita de 3 mL de sangue. Nessa etapa, a colheita de espécime clínica, separação, armazenamento e transporte seguiram os mesmos critérios já mencionados anteriormente.

Desfecho primário: títulos de anti-HBs < 10 mUI/mL (não respondedor a vacina contra hepatite B), títulos de anti-HBs entre 10 mUI/mL e 99 mUI/mL (baixo respondedor a vacina contra hepatite B) bons respondedores (anti-HBs: 100-999 mUI/mL) e altos respondedores (anti-HBs ≥ 1000 mUI/mL) (MICHEL; TIOLLAIS, 2010)

Ainda para a análise final, utilizou-se como Resposta Imune Efetiva (RIE): títulos de anti-Hbs > 100 UI/mL e Resposta Imune Adequada (RIA): títulos de anti-Hbs > 10 mUI/mL (ETIZION et al., 2016).

3.11. Avaliação da Reatogenicidade

Após cada dose da vacina contra a hepatite B, solicitou-se que o IPL relatasse a dor utilizando a escala numérica de dor (EVA). Ainda, foi orientado a observar possíveis sinais e sintomas de reatogenicidade para avaliação imediata e tardia.

Desfecho local: enduração, rubor, calor local, edema e dor.

Desfecho sistêmico: hipertermia, fadiga, tontura, cefaleia, irritabilidade e reações de hipersensibilidade.

3.12. Testes laboratoriais

Inicialmente todos os participantes foram submetidos a testagem rápida para hepatite B, conforme recomendações do Ministério da Saúde. Esta etapa deu-se devido à necessidade de retorno do exame imediato ao indivíduo privado de liberdade, e ainda fortalecendo a parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Itumbiara e Gerência de Saúde Prisional. Estes kits foram fornecidos pela Coordenação Municipal de Hepatites Viras e de DST/HIV/Aids de Itumbiara e da Secretaria do Estado da Saúde de Goiás, conforme parceria estabelecida anteriormente.

O teste rápido de triagem da marca Biomériux VIKIA HBsAg utilizado, é um teste qualitativo de imunocromatografia de fluxo lateral para a pesquisa do HBsAg circulante. É baseado na associação de anticorpos monoclonais e policlonais contra o HBsAg, permitindo a detecção dos principais subtipos circulantes. Esta etapa foi realizada no Laboratório Multiusuário de Processamento de amostras da UEG/Câmpus Itumbiara.

A fita de teste foi identificada pelas iniciais do participante e horário do início da testagem. Em seguida, foram dispensadas 3 (três) gotas de soro, colocadas com a pipeta no poço de amostra indicado com um “S”, em seguida posicionou-se uma gota da solução tampão no local indicado com um “S”. A interpretação do resultado foi realizada após 30 minutos conforme instruções do fabricante (ANEXO H)

Além disso, todas as amostras foram testadas, pelo ensaio imunoenzimático (ELISA), para a detecção dos marcadores HBsAg (ANEXO F), anti-HBc total (ANEXO D) e anti-HBs (ANEXOS E), utilizando kits comerciais, de acordo com as recomendações dos fabricantes.

3.12.1. Detecção quantitativa do anti-HBs

A detecção quantitativa do anti-HBs foi realizada por meio do ensaio de electroquimioluminescência (ECLIA), utilizando os analisadores de imunoensaios Elecsys e cobas. O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra em UI/L, tendo como limite de detecção 2.0 UI/L. (ANEXO E).

O critério de soroproteção foi definido como concentração de anti-HBs igual ou superior a 10 mUI/mL. Os indivíduos foram classificados como não respondedores (anti-HBs < 10 mUI/mL), baixos respondedores (anti-HBs: 10 – 99 mUI/mL), bons respondedores (anti-HBs: 100-999 mUI/mL) e altos respondedores (anti-HBs $\geq$ 1000 mUI/mL) (MICHEL; TIOLLAIS, 2010) (ANEXO J). Ainda para a análise final, utilizou-se como Resposta Imune Efetiva (RIE): títulos de anti-Hbs > 100 e Resposta Imune Adequada (RIA): títulos de anti-Hbs > 10 (ETIZION et al., 2016).

3.13. Considerações Éticas

Esta investigação faz parte do projeto matriz intitulado como “Avaliação da vulnerabilidade social e em saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do Estado de Goiás: um estudo multicêntrico” e está de acordo com as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, certificação Nº 80757617.9.1001.5078 - Plataforma Brasil - Parecer nº 2.500.582 (ANEXO I). Este estudo foi registrado na ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos), nº RBR-2hf357.

3.14. Apoio financeiro

A pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) (ANEXO B) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (ANEXO C).

3.15. Entrega dos resultados, aconselhamento e orientações sobre prevenção de IST

Todos os IPL participantes do estudo foram orientados quanto aos resultados do TR com aconselhamento pré, intra e pós-teste, conforme o preconizado pelo MS e realizado por um profissional da saúde já qualificado pelo serviço (Ministério da Saúde, 2011). Os resultados foram entregues pessoalmente aos indivíduos, em local privativo, no ambulatório da instituição e entregues também para equipe de saúde da Unidade Prisional para serem arquivados nos prontuários de cada participante.

Os IPL com resultados reagentes no TR para hepatite B foram orientados quanto aos fatores de risco, medidas preventivas e a necessidade de confirmação diagnóstica. Assim sendo, foram aconselhados e encaminhados para o ambulatório local para posterior condução para a Coordenação de IST/HIV/AIDS do município. A resposta vacinal, com suas respectivas titulações, foi arquivada nos respectivos prontuários dos IPL e realizadas as orientações e aprazamento das doses necessárias para os não respondedores. Ainda, o projeto subsidiou a criação do ambulatório em doenças infecciosas na unidade prisional, ficando sob a supervisão da equipe da Liga Acadêmica Interdisciplinar de Epidemiologia e Cuidados em Doenças Transmissíveis (LAIECDT) da UEG - Campus Itumbiara (ANEXO L), onde será campo de estágio para os alunos da saúde da UEG.

3.16. Tratamento e análise dos dados

Inicialmente, foi feita a comparação das características sociodemográficas e clínicas dos grupos (G1 e G2) por meio dos testes U de Mann-Whitney ou t de *student* para amostras independentes (variáveis quantitativas) ou testes de qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher (variáveis qualitativas). Para verificar as diferenças entre os grupos quanto a média geométrica de títulos (MGT) pós-vacinal, imunogenicidade e reatogenicidade foram utilizados o teste de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher para proporções.

Para verificar os fatores associados à MGT e resposta vacinal não respondedor/baixa foi realizada análises bivariadas e múltiplas. Para o desfecho “MGT” utilizou-se um modelo linear generalizado da família linear. Para o desfecho “resposta vacinal não respondedor/baixa” utilizou-se um modelo linear generalizado

da família log-binomial. Foram incluídos nos modelos, variáveis com p-valor $< 0,20$ na análise bivariada e idade, escolaridade e raça/cor pelo seu potencial confundidor. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

Do total de 396 homens privados de liberdade da unidade prisional, 196 não aceitaram participar do estudo em detrimento a crise do sistema penitenciário à época. Do restante, 25 não atenderam aos critérios de elegibilidade da investigação. De tal modo, 175 indivíduos participaram da amostra. Destes, 7 indivíduos recusaram por medo de agulha, 93 apresentaram marcadores sorológicos e 75 apresentaram nenhum marcador, ou seja, eram susceptíveis à infecção pelo vírus da hepatite B, sendo, portanto, elegíveis para o ensaio clínico randomizado controlado.

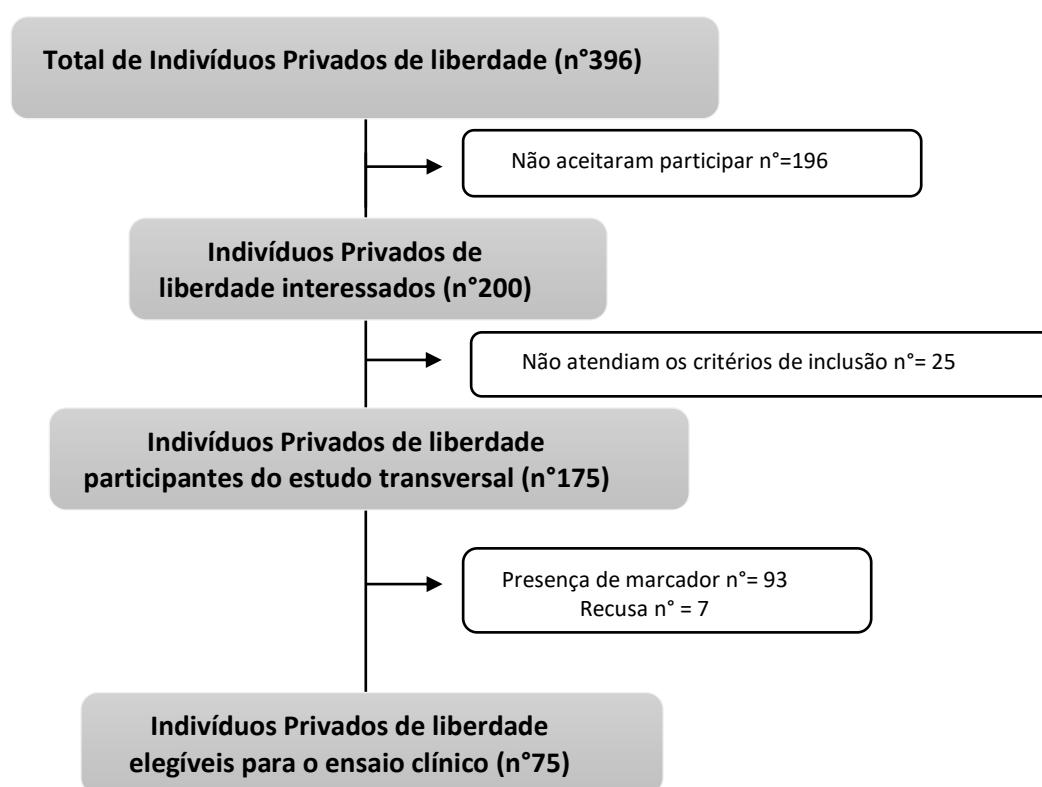


Figura 9: Fluxograma de homens privados de liberdade participantes do estudo.

4.1. Características sócio demográficas dos homens privados de liberdade

A Tabela 1 sintetiza as características sociodemográficas dos IPL que participaram do estudo transversal (n =175). Verificou-se tratar de uma população predominantemente jovem (Média: 31,6 anos; DP=10,9), com baixa escolaridade (Média: 7,3 anos de estudo; DP=3,0), solteiros (55,2%), de cor preto/parda autodeclarada (59,4%), e provenientes do estado de Goiás (68,0%). Quanto ao tempo de encarceramento, verificou-se uma média de 24,9 meses (DP=25,3).

Tabela 1: Características sociodemográficas dos homens privados de liberdade da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018

Variáveis qualitativas	n	%
Estado		
Goiás	119	68,0
Outros	56	32,0
Estado civil		
Casado/união consensual	77	44,8
Solteiro	95	55,2
SI: 03		
Raça/cor da pele (autodeclarada)		
Branca	63	37,1
Preta	17	10,0
Parda	84	49,4
Outra (amarela ou indígena)	6	3,5
SI: 5		
Variáveis quantitativas	Mediana (IIQ)	Média (DP)
Idade (anos)	28 (23-39)	31,6 (10,9)
Escolaridade (anos)	7,3 (5,5-9,0)	7,3 (3,0)
Tempo de prisão (meses)	17 (8-35)	24,9 (25,3)

Abreviações: SI: Sem informação; IIQ: Intervalo interquartil; DP: Desvio-padrão.

4.2. Comportamentos não sexuais e variáveis clínicas

A Tabela 2 apresenta os comportamentos não sexuais de risco e as variáveis clínicas da população privada de liberdade da região Sul de Goiás. O uso de álcool (64,1%) e de drogas ilícitas (76,3%) foi constatado em mais da metade dos homens, porém a grande maioria relatou não fazer uso de drogas injetáveis (91,1%). Além disso, observou-se o envolvimento dos participantes em prisões anteriores (65,3%). Bem como na realização de testagem para o HIV (69%), ainda que não houvesse histórico pregresso de IST (84,2%) e de transfusão sanguínea (89,3%). A maior parte dos participantes nunca haviam realizado testagem para hepatite B (75,6%) ou sífilis (55,3%). Já na testagem utilizando Teste Treponêmico (TT) e Não Treponêmico (NT) para sífilis, (8,6%) da população apresentou positividade. Aliado a isto, a massiva maioria dos participantes relatou não saber ou não ter sido vacinado contra a hepatite B, durante a vida (82,1%).

Tabela 2: Comportamentos não sexuais de risco e variáveis clínicas relatadas por homens privados de liberdade da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018

Variáveis	n	%
<i>Comportamentais</i>		
Uso de drogas ilícitas		
Não	41	23,7
Sim	132	76,3
SI: 02		
Uso de droga injetável		
Não	153	91,1
Sim	15	8,9
SI: 07		
Uso de álcool		
Não	61	35,9
Sim	109	64,1
SI: 05		
Histórico de prisão anterior		
Não	60	34,7
Sim	113	65,3
SI: 02		
Transfusão sanguínea		
Não	150	89,3
Sim	18	10,7
SI: 07		
<i>Clínicas</i>		
Testagem prévia para o HIV		
Não	53	31,0
Sim	118	69,0
SI: 04		
Testagem prévia para sífilis		
Não	94	55,3
Sim	76	44,7
SI: 05		
Testagem prévia para hepatite B		
Não	130	75,6
Sim	42	24,4
SI:05		
Relato de vacinação contra hepatite B		
Não ou não sabe	142	82,1
Sim	31	17,9
SI: 02		
História de IST		
Não	139	84,2
Sim	26	15,8
SI: 10		
Sífilis ativa		
Negativo	159	91,4
Positivo	15	8,6
SI: 01		

Abreviações: IST: Infecção Sexualmente Transmissível; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; SI: Sem informação.

4.3 Práticas e comportamentos sexuais de risco

O estudo foi realizado em uma população na qual os participantes declararam-se predominantemente heterossexuais (99,4%), nunca tendo realizado relações homossexuais (96,4%). Prática de sexo em grupo e prática de sexo anal foi relatada por 74,6% e 78,6% da população, respectivamente.

Observou-se que a média da idade de início das relações sexuais foi 13,9 (DP = 1,8) anos de idade e que a média do número de parcerias sexuais na vida foi de 58,2 (DP = 139,9), sendo que, 52,9% dos indivíduos relataram possuir parceria fixa atual e apenas 11,4% faziam uso contínuo de preservativos com parcerias fixas.

No que diz respeito a relações eventuais, apenas (50%) dos participantes faziam uso de preservativos, mesmo que 65,3% dos mesmos tenham tido relações sexuais com profissionais do sexo, bem como, terem pagado (72,2%) ou recebido dinheiro/drogas/alimentação na prisão por troca de sexo (5,9%).

Neste sentido, constatou-se que (52,6%) dos homens em estudo, tiveram relações sexuais com usuários de drogas ilícitas e a grande maioria, declarou não saber, ou não ter tido relações sexuais com portadores IST/HIV/Aids.

Tabela 3: Práticas e comportamentos sexuais de risco de homens privados de liberdade da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018

Variáveis	n	%
Relação homossexual		
Não	160	96,4
Sim	6	3,6
SI:09		
Relação sexual com profissional do sexo		
Não	60	34,7
Sim	113	65,3
SI:02		
Pagou dinheiro/drogas/alimentação na prisão por troca de sexo		
Não	47	27,8
Sim	122	72,2
SI:06		
Recebeu dinheiro/drogas/alimentação na prisão por troca de sexo		
Não	160	94,1
Sim	10	5,9
SI:05		
Relação sexual com parceria com IST/HIV/Aids		
Não/não sabe	156	91,2
Sim	15	8,8
SI:04		
Prática de sexo anal		
Não	37	21,4
Sim	136	78,6
SI:02		
Sexo em grupo		
Não	129	74,6
Sim	44	25,4
SI:02		
Relação sexual com usuários de drogas ilícitas		
Não	81	47,4
Sim	90	52,6
SI:02		
Parceria sexual atual (fixa e/ou eventual)		
Não	81	47,1
Sim	91	52,9
SI:03		
Uso do preservativo com parceria fixa		
Sempre	20	11,4
Nunca/às vezes	126	86,3
SI:29		
Uso do preservativo com parceria eventual		
Sempre	60	50,0
Nunca/às vezes	60	50,0
SI:55		
Variáveis quantitativas	Mediana (IIQ)	Média (DP)
Idade de início da relação sexual	14 (13-15)	13,9 (1,8)
Número de parcerias sexuais na vida	12 (10-30)	26,7 (32,3)

Abreviações: SI: Sem informação; IIQ: Intervalo interquartil; DP: Desvio-padrão.

4.4. Ensaio clínico randomizado controlado

Considerando tratar-se de um grupo de homens com alto risco para a infecção pelo HBV e tradicionalmente com baixa cobertura vacinal, utilizou-se, para todos os indivíduos, a recomendação de vacinação de coorte de não vacinados, sendo a primeira dose da vacina SERUM (intervenção 1 – G1) administrada em 88 indivíduos e a EUVAX LG (intervenção 2 – G2) para 87 homens (Figura 10).

Após triagem sorológica dos marcadores do HBV, 51 e 49 indivíduos, do G1 e G2, respectivamente, foram excluídos do estudo, permanecendo 75 indivíduos susceptíveis (ausência de marcadores HBV), e por conseguinte, aptos a segunda dose (37 SERUM vs 38 EUVAX LG).

Quanto ao G1, a segunda dose da vacina SERUM foi administrada nos 37 indivíduos e a terceira em 29 privados de liberdade (78,38%). Os homens privados de liberdade que receberam as três doses da vacina foram avaliados quanto à resposta vacinal. Destes, nenhum indivíduo foi não respondedor, dois (7,7%) baixo respondedores, cinco (19,2%) bons respondedores e 19 (70,1%) alto respondedores.

Com relação ao G2, a segunda e terceira dose da vacina Euvax LG foi administrada em 38 e 33 indivíduos, respectivamente. Neste grupo, 32 homens foram avaliados sobre a resposta vacinal após a terceira dose, sendo que cinco (15,6%) foram considerados não respondedores, dois (6,2%) baixo respondedores, oito (25,0%) bons respondedores e 17 (53,1%) alto respondedores.

Apesar do esforço dos pesquisadores, infelizmente obtivemos onze perdas no G1 e seis no G2, não sendo possível completar o esquema vacinal. Os fatores que influenciaram tais perdas foram transferências, alvarás, recusa ou desistência em participar do estudo, o período de intervalo para coleta, além de serem do sexo masculino com suas características específicas à forma de se relacionar com o sistema de saúde.

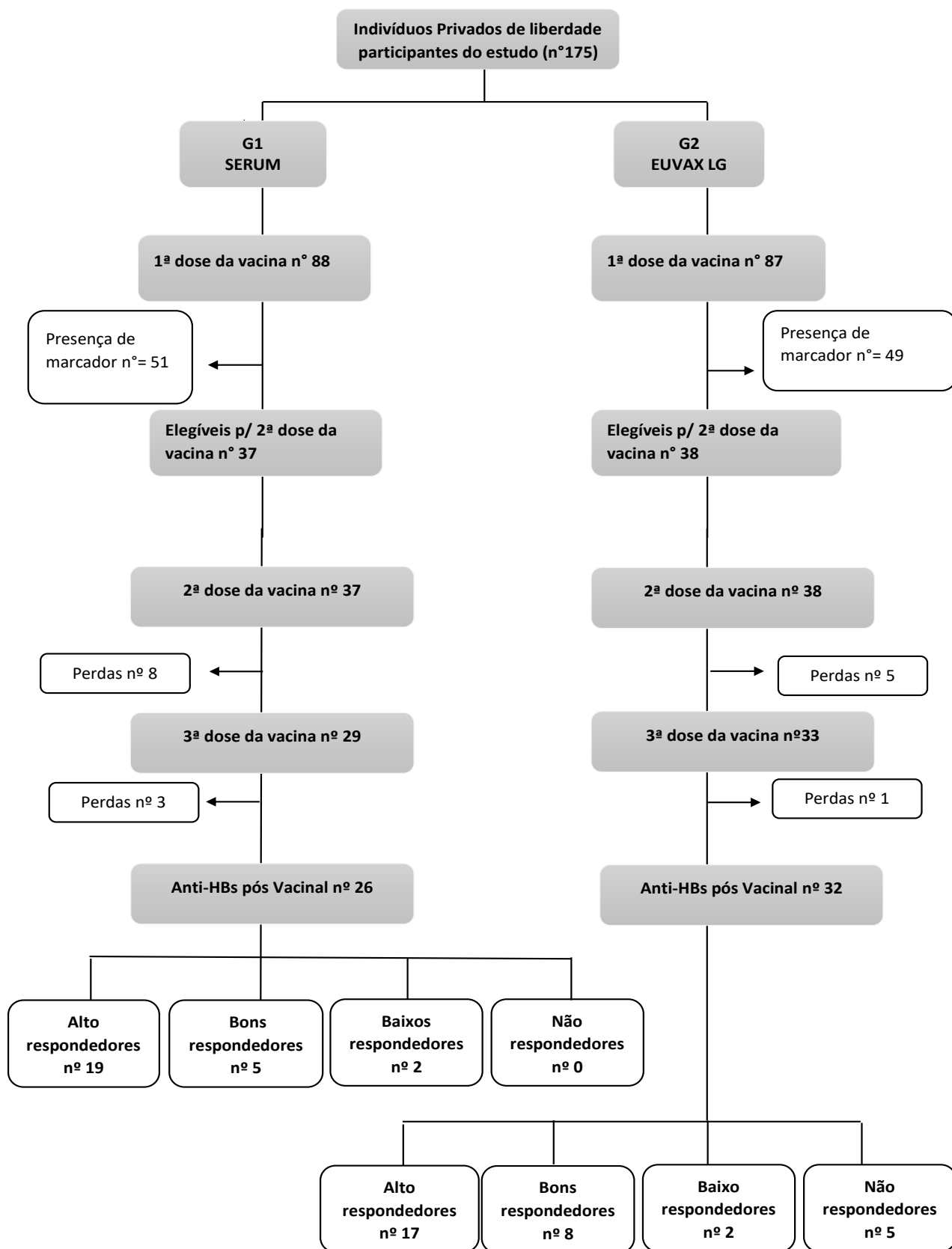


Figura 10: Fluxograma da vacinação contra hepatite B realizada em homens privados de liberdade da região Sul de Goiás, Brasil Central, 2017-2018.

4.4.1. Características dos indivíduos privados de liberdade vacinados

A Tabela 4 mostra as características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos anti-HBs negativos randomizados, por grupo de vacina, que completaram o esquema vacinal (G1 *versus* G2). Não verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação às características sociodemográficas, comportamentais e clínicas entre os dois grupos (p -valor $> 0,05$). Também, não se observou diferença significativa na proporção de indivíduos que completaram o estudo entre os dois grupos (70,3% no G1 e 71,1% no G2; p -valor = 0,934).

Tabela 4: Características basais dos indivíduos privados de liberdade anti-HBs negativos da região Sul de Goiás, Brasil Central, por grupo de vacina (G1 *versus* G2), 2017-2018.

Variáveis	G1 (n =26)	G2 (n = 32)	p-valor
Sociodemográficas			
<i>Idade (anos), mediana (IIQ)</i>	33,0 (26,0-41,0)	36,0 (23,0-42,0)	0,926*
<i>Faixa etária ≥ 40 anos, n (%)</i>	10 (27,0)	18 (34,0)	0,218 [†]
<i>Escolaridade, mediana (IIQ)</i>	7,0 (4,0-9,0)	7,0 (4,0-9,0)	0,704*
<i>Escolaridade ≤ 8 anos, n (%)</i>	23 (62,2)	33 (73,3)	0,279 [†]
<i>Cor da pele branca, n (%)</i>	12 (32,4)	16 (34,6)	0,767 [†]
<i>Estado civil sem cônjuge, n (%)</i>	19 (51,1)	32 (71,1)	0,066 [†]
Clínicas			
IMC (Kg/m ²), média $\pm$ DP	24,6 $\pm$ 4,9	24,8 $\pm$ 3,8	0,836 ^s
<i>Excesso de peso (IMC≥ 25), n (%)</i>	13 (35,1)	25 (55,6)	0,065 [†]
<i>Obesidade (IMC≥ 30), n (%)</i>	4 (10,8)	4 (8,9)	1,000 [‡]
<i>Comorbidades crônicas, n (%)</i>			
Diabetes mellitus	1 (2,7)	3 (6,7)	0,823 [‡]
Hipertensão arterial	3 (8,1)	5 (11,1)	0,724 [‡]
Distúrbios cardíacos	1 (2,7)	4 (8,9)	0,372 [‡]
Distúrbios renais	3 (8,1)	4 (8,9)	1,000 [‡]
<i>Presença de comorbidades, n (%)</i>	6 (16,2)	11 (24,4)	0,360 [†]
<i>DM+HA, n (%)</i>	3 (8,1)	6 (13,3)	0,503 [‡]
<i>Sífilis ativa, n (%)</i>	6 (16,2)	2 (4,4)	0,132 [‡]
<i>HIV, n (%)</i>	-	3 (6,7)	0,248 [‡]
<i>Relato de vacinação prévia, n (%)</i>	7 (18,9)	5 (11,1)	0,320 [†]
<i>Uso de substâncias, n (%)</i>			
Drogas ilícitas	25 (67,6)	34 (75,6)	0,423 [†]

Continua

Continuação

Tabaco	23 (62,2)	29 (64,4)	0,831 [†]
Álcool	22 (64,7)	26 (57,8)	0,513 [†]
Completo do estudo, n (%)	26 (70,3)	32 (71,1)	0,934 [†]

Abreviações: IMC: Índice de Massa Corporal; IST: Infecções Sexualmente Transmissíveis; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; IIQ: Intervalo interquartil; DP: Desvio-padrão; *Teste U de Mann-Whitney; [†]Teste qui-quadrado de Pearson; [‡]Teste exato de Fisher; [§]Teste t de student para amostras independentes; G1: Serum; G2: Euvax LG.

4.4.2. Resposta vacinal/Imunogenicidade

Do total de indivíduos, 58 pessoas completaram o estudo e tiveram seu anti-HBs mensurados após a terceira dose da vacina. Independente do grupo de estudo, a MGT foi de 344,4 (IC 95%: 184,5; 641,2).

A Figura 11 mostra a análise comparativa da MGT de anti-HBs entre os grupos do estudo. A MGT foi de 656,1 (IC 95%: 446,6; 972,7) do G1 (SERUM) e de 203,7 (IC 95%: 69,3; 597,0) no G2 (EUVAX LG). A análise não ajustada mostrou ausência de diferença significativa da MGT entre os grupos (U = 316,50; p-valor = 0,075).

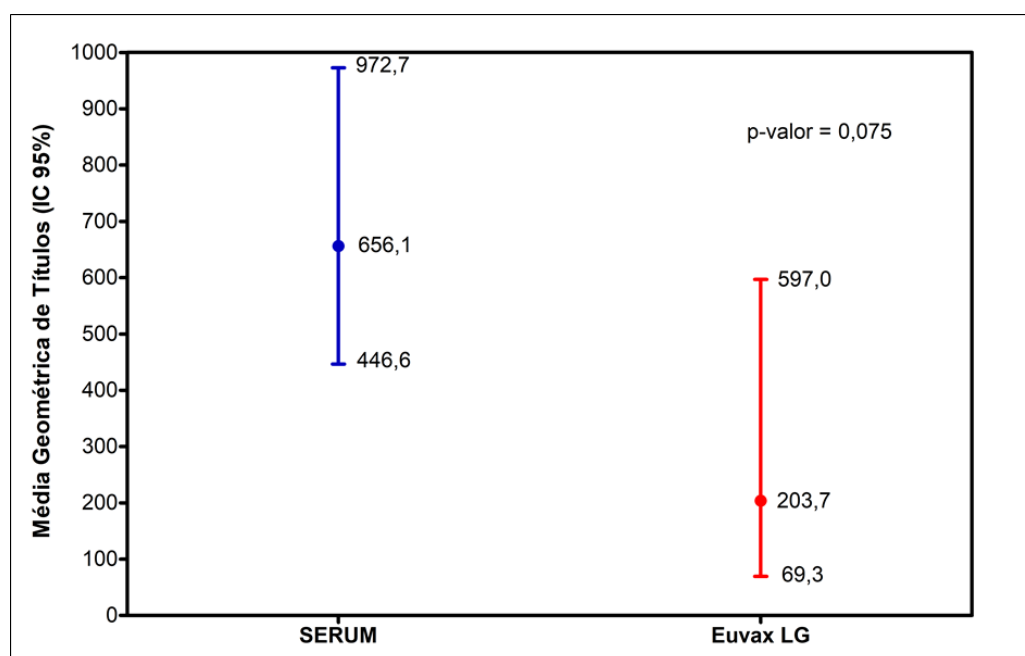


Figura 11: Análise comparativa da Média Geométrica de Títulos de anti-HBs por grupo de estudo

Independente do grupo de randomização verificou-se que 91,4% (n = 53; IC 95%: 81,4; 96,3) da coorte que completaram o estudo soroconverteram após um esquema de três doses, ou seja, apresentaram RIA (títulos de anti-HBs $\geq$ 10 mUI/mL).

No entanto, 84,5% (IC 95%: 73,1; 91,6) da coorte apresentaram RIE (títulos de anti-HBs > 100 mUI/mL).

A Figura 12A-C mostra a análise comparativa da imunogenicidade após administração da vacina entre os grupos de estudo. Na Figura 12A os indivíduos foram classificados em não respondedores, baixo respondedores, bons respondedores e alto respondedores, onde não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p-valor = 0,068).

A Figura 12B mostra a comparação de acordo com a RIA, quando os indivíduos foram classificados em não respondedores (títulos < 10 mUI/mL) e respondedores (títulos $\geq$ 10 mUI/mL). A taxa de soroconversão foi de 100% para o G1 e 82,8% para o G2, sem diferença estatística entre os grupos (p-valor = 0,058).

A Figura 12C, os indivíduos foram classificados de acordo com a RIE em não/baixo respondedores (títulos < 100 mUI/mL) e bom/alto respondedores (títulos $\geq$ 100 mUI/mL). Verificou-se proporção de RIE semelhante no G1 e G2 (92,3% versus 78,9%; p-valor = 0,167).

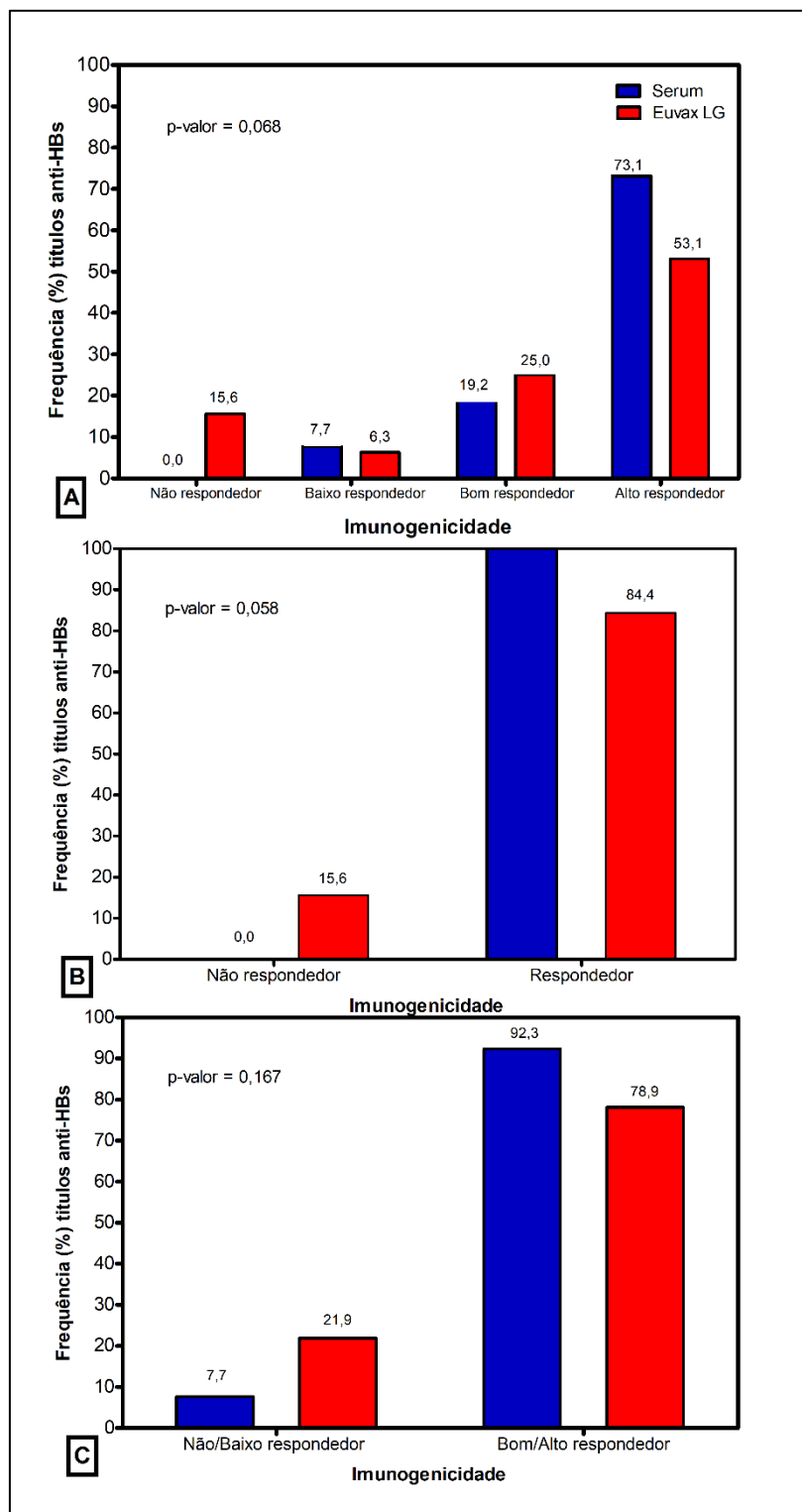


Figura 12: Imunogenicidade à vacina contra hepatite B em homens privados de liberdade. [A] Classificação em não respondedores, baixo respondedores, bons respondedores e alto respondedores; [B] classificação de acordo com RIA em não respondedores (títulos < 10 mUI/mL) e respondedores (títulos ≥ 10 mUI/mL) e [C] classificação de acordo com RIE: não ou baixo respondedores (títulos < 100 mUI/mL) e bom ou alto respondedores (títulos ≥ 100 mUI/mL).

4.4.3. Características dos indivíduos não respondedores

A Tabela 5 sintetiza as características dos indivíduos não respondedores após três doses da vacina contra hepatite B.

Tabela 5: Características dos cinco indivíduos privados de liberdade não respondedores à vacina contra hepatite B

ID	Grupo	Idade (anos)	Raça/cor	Escolaridade (anos)	IMC	Estado nutricional	Sífilis ativa	Relato de vacinação prévia	Presença de comorbidade	Infecção pelo HIV	Uso de drogas	Uso de álcool	Uso de tabaco
26	G2	37	Parda	9	19,7	Eutrófico	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
41	G2	47	Branca	4	26,3	Excesso de peso	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
125	G2	42	Branca	6	25,2	Excesso de peso	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
131	G2	37	Negra	6	31,1	Excesso de peso	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
152	G2	39	Branca	5	28,3	Excesso de peso	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim

Abreviações: ID: Identificação do participante; IMC: Índice de Massa Corpórea; IST: Infecções Sexualmente Transmissíveis; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

4.4.4. Reatogenicidade

Em ambos os grupos do estudo, nenhum paciente relatou calor, rubor, enduração e febre às doses da vacina. No entanto, nove pacientes que completaram o estudo relataram dor durante pelo menos uma dose da vacina (2 [7,7%] do G1 e 7 [24,1%] do G2; p-valor = 0,149). A mediana de intensidade da dor total foi de 2 (IIQ: 0-5) para o G1 e 2 (IIQ:1-4), sem diferença estatística entre os grupos (p-valor = 0,501).

4.4.5. Fatores associados à resposta vacinal

Foram realizadas análises bivariadas e múltiplas para verificar os fatores associados à MGT e resposta vacinal, e verificar o efeito ajustado do tipo de vacina (SERUM *versus* EUVAX LG) nesses desfechos. Devido ao pequeno número de não respondedores (n = 5), a análise dos determinantes foi realizada comparando dois grupos: não/baixo respondedores (n = 9) *versus* bons/alto respondedores (n = 49).

4.4.6. Média Geométrica de Títulos

A Tabela 6 mostra a comparação da MGT, segundo características sociodemográficas, clínicas e grupo do estudo (SERUM *versus* EUVAX LG). A análise bivariada não ajustada mostrou ausência de diferença significativa da MGT entre as variáveis estudadas (p-valor > 0,05).

Tabela 6: Potenciais fatores associados à MGT após esquema vacinal

Variáveis	N**	MGT	IC 95%	p-valor*
Idade (anos)				
< 40	35	313,3	120,5; 812,8	0,623
≥ 40	23	397,2	198,6; 796,2	
Escolaridade (anos)				
≤ 8	43	328,8	152,8; 707,9	0,984
> 8	15	392,6	127,3; 1210,6	
Cor da pele				
Branca	20	193,2	40,8; 914,1	0,334
Outra	38	466,7	272,3; 799,8	
Grupo				
G1	26	656,1	446,6; 972,7	0,075
G2	32	203,7	69,3; 597,0	
Estado nutricional				
Eutrófico (IMC < 24,9)	31	458,1	255,9; 820,3	0,391
Excesso de peso (IMC ≥ 25)	27	247,7	74,1; 820,3	

Continua

Continuação**Obesidade**

Não	53	370,7	193,2; 712,8	0,321
Sim	5	155,6	7,5; 3.221,7	

Comorbidades**Diabetes**

Não	54	411,1	258,8; 653,1	0,689
Sim	4	31,3	$-\infty$; $+\infty$	

Hipertensão arterial

Não	50	434,5	267,9; 704,7	0,111
Sim	7	55,72	0,54; 5.754,4	

Doenças cardiovasculares

Não	53	330,4	168,3; 647,1	0,871
Sim	4	457,1	39,5; 5.296,6	

Doenças renais

Não	53	334,2	170,2; 656,1	0,756
Sim	4	385,5	37,5; 3.971,9	

DM+HÁ

Não	49	427,6	261,2; 698,2	0,207
Sim	8	79,9	1,5; 4.294,4	

Comorbidades

Não	45	431,5	255,3; 729,5	0,137
Sim	12	135,2	11,0; 1.655,8	

Infecção HIV

Não	54	402,7	220,3; 736,2	0,138
Sim	3	14,3	0,0; $+\infty$	

Sífilis ativa

Não	50	326,6	160,3; 666,8	0,824
Sim	7	426,6	131,5; 1.383,6	

Relato de vacinação prévia contra hepatite B

Não	48	319,1	152,0; 669,9	0,925
Sim	9	458,1	186,2; 1.129,8	

Uso de tabaco

Não	17	542,0	319,2; 918,3	0,375
Sim	40	276,7	114,5; 666,8	

Uso de álcool

Não	23	299,2	120,5; 743,0	0,807
Sim	34	366,4	148,9; 903,6	

Uso de drogas ilícitas

Não	17	308,3	54,8; 1.733,8	0,795
Sim	40	350,7	192,7; 639,7	

MGT: Média Geométrica de Títulos; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; *Teste U de Mann-Whitney; **Número de respostas válidas.

Idade, escolaridade, comorbidades, hipertensão, grupo de vacina e infecção pelo HIV foram incluídos em um modelo de regressão linear generalizada. Os resultados mostram que nenhum fator foi associado à MGT no modelo ajustado (p-valor > 0,05) (Dados não mostrados em tabelas).

4.4.7. Determinantes da resposta vacinal

A análise bivariada os fatores associados à RIA são exibidas na Tabela 7. Na análise não ajustada, nenhum fator foi associado à RIA na amostra em estudo (p-valor > 0,05).

Tabela 7: Potenciais fatores associados à RIA em indivíduos privados de liberdade

Variáveis	RIA		p-valor
	Não (n = 9)	Sim (n = 49)	
Idade (anos), mediana (IIQ)	37,0 (35,0-44,5)	38,0 (27,0-42,5)	0,372*
Faixa etária ≥ 40 anos, n (%)	3 (33,3)	20 (33,3)	1,000 [†]
Escolaridade (anos), mediana (IIQ)	6,0 (3,5-8,5)	7,0 (4,0-9,0)	0,597*
Escolaridade ≤ 8 anos, n (%)	7 (77,8)	36 (73,5)	1,000 [†]
Cor da pele branca, n (%)	4 (44,4)	16 (32,7)	0,704 [†]
IMC (Kg/m ²), média $\pm$ DP	25,0 $\pm$ 4,5	24,3 $\pm$ 3,6	0,627 [§]
Excesso de peso (IMC ≥ 25), n (%)	5 (55,6)	22 (44,9)	0,720 [†]
Obesidade (IMC ≥ 30), n (%)	2 (22,2)	3 (6,1)	0,168 [†]
<i>Comorbidades crônicas, n (%)</i>			
Diabetes mellitus	1 (11,1)	3 (6,1)	0,501 [†]
Hipertensão arterial	2 (22,2)	5 (10,2)	0,296 [†]
Distúrbios cardíacos	1 (11,1)	3 (6,1)	0,501 [†]
Distúrbios renais	1 (11,1)	3 (6,1)	0,501 [†]
Presença de comorbidades, n (%)	3 (33,3)	9 (18,4)	0,374 [†]
DM+HA, n (%)	2 (22,2)	6 (12,2)	0,597 [†]
Sífilis ativa, n (%)	1 (11,1)	6 (12,2)	1,000 [†]
HIV, n (%)	2 (22,2)	1 (2,0)	0,060 [†]
Relato de vacinação prévia, n (%)	1 (11,1)	9 (18,4)	1,000 [†]
<i>Uso de substâncias, n (%)</i>			
Drogas ilícitas	7 (77,8)	33 (67,3)	0,706 [†]
Tabaco	8 (88,9)	32 (65,3)	0,249 [†]
Álcool	4 (44,4)	30 (61,2)	0,467 [†]
<i>Grupo, n (%)</i>			
G1	2 (22,2)	24 (49,0)	0,167 [†]
G2	7 (77,8)	25 (51,0)	

IMC: Índice de Massa Corporal; IST: Infecções Sexualmente Transmissíveis; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; RIA: Resposta Imune Adequada; IIQ: Intervalo interquartil; DP: Desvio-padrão; Nota: indivíduos classificados de acordo com a RIA em não: não respondedor/Baixo respondedor (títulos de anti-HBs < 100) e sim: bom/alto respondedor (títulos de anti-HBs ≥ 100); *Teste U de Mann-Whitney; [§]Teste t de student para amostras independentes; [†]Teste exato de Fisher.

A Tabela 8 mostra o modelo final dos fatores associados à RIA. O modelo foi ajustado por idade, escolaridade, grupo de estudo, infecção pelo HIV, obesidade e tabagismo. Após ajuste, verificou-se a infecção por HIV e obesidade aumentaram a taxa de resposta imune inadequada na amostra.

Tabela 8: Modelo linear generalizado de Poisson dos fatores associados a RIA em indivíduos privados de liberdade

Variáveis	RTI_{aj}	IC 95%	EP_r	p-valor*
Idade (anos)				
< 40 (R)				
≥ 40	1,04	0,30; 1,52	0,647	0,953
Escolaridade (anos)				
≤ 8				
> 8	0,93	0,41; 2,12	0,392	0,869
Grupo				
G1 (R)				
G2	2,48	0,53; 11,53	1,945	0,257
Infecção HIV				
Não (R)				
Sim	3,76	1,09; 12,86	2,359	0,035
Obesidade				
Não (R)				
Sim	4,95	1,32; 18,17	3,277	0,017
Tabaco				
Não (R)				
Sim	3,57	0,72; 17,61	2,906	0,119

Abreviações: RTI_{aj}: Razão de taxa de incidência ajustada; R: Categoria de referência; *Modelo de regressão de Poisson ajustado por idade, escolaridade, grupo de estudo, tabagismo, infecção pelo HIV, obesidade e tabagismo; *Pearson goodness-of-fit*: χ^2 : 43,09; p-valor = 0,777; AIC: 57,53; BIC: 71,95; *log pseudolikelihood*: - 21,76.

5. DISCUSSÃO

A presente investigação representa o primeiro ensaio clínico randomizado controlado realizado no Brasil para avaliar a resposta da vacina contra hepatite B em homens privados de liberdade, comparando uma vacina com sistema de expressão por *Hansenula polymorpha* à outra por *Saccharomyces cerevisiae*, e nessa perspectiva, espera-se contribuir com o PNI apresentando evidências científicas para uma vacinação mais segura e eficaz, bem como apontando estratégias de monitoramento da resposta vacinal.

Os programas de vacinação fazem parte das principais estratégias de enfrentamento da hepatite B em todo o mundo, visando atingir a erradicação dessa infecção, que embora seja imunoprevenível a mais de três décadas, ainda representa relevante desafio para a saúde pública (WHO, 2019). Essa vacina representa um grande avanço, uma vez que constituiu o primeiro imunobiológico desenvolvido contra uma infecção crônica, a primeira vacina contra uma Infecção Sexualmente Transmissível, bem como a pioneira contra um câncer (LAVANCHY; 2012).

Todavia, globalmente, a cobertura vacinal contra hepatite B em adultos ainda é muito baixa, independentemente da endemicidade do HBV e vulnerabilidade dos indivíduos e coletividade (BRASIL, 2018; WHO, 2019). Os achados atuais corroboram o já afirmado, mas também evidencia a magnitude da problemática quando se trata de Indivíduos Privados de Liberdade. Estudos internacionais (ALMASI-HASHIANI et al., 2018; BAUTISTA-ARREDONDO et al., 2015; DOLAN et al., 2016; GÉTAZ et al., 2018; HALEY et al., 2014; KAZI et al., 2010; KETEN et al., 2016; KIVIMENTS et al., 2014; KIRWAN et al., 2011; KINNER et al., 2018; LARNEY et al., 2013; MAHFOUD et al., 2010; MARQUES et al., 2011; MIR-NASSERI et al., 2011; MORADI et al., 2018; NEWAN et al., 2010; NOKDION et al., 2012; PRASETYO et al., 2013; SAIZ DE LAHOYA, 2011; SEQUERA et al., 2015; SMITH et al., 2017; SOSMAN et al., 2011; WALMSLEY, 2016) apontam que a cobertura vacinal contra a hepatite B em indivíduos privados de liberdade varia de 7,4% a 55%, e as poucas investigações no Brasil evidenciaram prevalências que variaram de 9,9% a 24,0% (COELHO et al., 2009; STIEF et al., 2010; MAERRWI et al., 2015; SILVA, ARAÚJO, 2017), ratificando a alta vulnerabilidade desse grupo considerado prioritário pelos órgãos governamentais a receberem a vacinação (CDC, 1993, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; WHO, 1998).

A população do presente estudo (n=175) foi composta predominantemente de homens jovens, com baixa escolaridade, solteiros, da cor parda autodeclarada, com

baixa escolaridade e prisão prévia o que confirma dados obtidos em outras pesquisas envolvendo população privada de liberdade no mundo e no Brasil (BEYEN et al., 2017; GÉTAZ, 2018; NICOLAU; PINHEIRO 2012; PUGA et al., 2017; REY et al., 2018; VILLARROE-TORRICO et al., 2018).

Em conformidade com os dados já mencionados, observou-se o envolvimento dos participantes em prisões anteriores (65,3%) tratado por outros autores como risco de contaminação e disseminação dessa infecção na comunidade por meio, em especial, das visitas íntimas (SEQUERA, GARCIA-BASTEIRO, BAYAS, 2014; MIZUSAWA et al., 2013; WIRTZ et al., 2018; MORADI et a., 2018).

Baseado nas relações supracitadas, referente à baixa escolaridade destaca-se a necessidade de uma melhor convergência entre a educação, levando consigo o acesso à informação e, a adesão dos calendários vacinais, promovendo a prevenção como forma de combate à doença (STTON et al., 2008; STIEF et al., 2010; LARNEY et al., 2013; GIDDING et al., 2015). Além disso, acreditamos ser importante, sugerir, como estratégia, a adesão da imunização contra hepatite B no momento de admissão no sistema prisional, algo ainda distante no Brasil, mas que já existe em alguns países desenvolvidos (DOLAN et al., 2016).

Comportamentos sexuais e não sexuais de risco para hepatite B, como múltiplas parcerias sexuais, desconsideração ao uso do método de barreira, relação sexual com profissional do sexo, e uso de drogas lícitas e ilícitas, respectivamente foram frequentemente reportados, semelhantemente a outros estudos observados por Dolan e colaboradores (2016) em uma importante revisão da literatura. Ainda, histórico de IST e triagem para HIV, HCV, HBV e sífilis também foi reiterado. Nessa investigação, histórico de testagem rápida se mostrou algo inédito na literatura, muito provavelmente em decorrência dessa metodologia de fácil diagnóstico ser recente (WHO, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Em se tratando de um grupo de indivíduos de difícil acesso, optou-se por realizar a primeira dose da vacina em todos os participantes, considerando a normativa da Organização Mundial de Saúde de aproveitar a oportunidade para iniciar o esquema e/ou estimular o sistema imunológico- resposta anamnética. Assim, dos 175 homens privados de liberdade (88 grupo 1 – G1; SERUM vs 87 grupo 1 – G2; EUVAX), a aceitação da primeira dose foi de 100%, valor diferente de outros estudos com essa população. Tal achado pode estar arrolado ao vínculo com os indivíduos, em decorrência de projeto de extensão universitária já realizada no presídio pelas pesquisadoras.

Após triagem sorológica dos marcadores do HBV, 51 e 49 indivíduos, do G1 e G2, respectivamente, foram excluídos do estudo, permanecendo 75 indivíduos susceptíveis, e por conseguinte, aptos a segunda dose (37 SERUM vs 38 EUVAX LG). Em ambos os grupos, mesmo os investigados estando em regime de cárcere, houveram perdas de seguimento. Porém, felizmente, com relação às características sociodemográficas, comportamentais e clínicas entre os dois grupos não verificou diferença estatisticamente significativa ($p\text{-valor} > 0,05$). Assim, como não se observou diferença significativa na proporção de indivíduos que completaram o estudo entre os dois grupos (70,3% no G1 e 71,1% no G2; $p\text{-valor} = 0,934$).

Estudiosos apontam que o intervalo de seis meses entre a segunda e terceira dose prejudica sobremaneira a adesão ao esquema vacinal completo (DOLAN et al., 2016). Verifica-se também, que a variável sexo influencia na adesão, sendo que os homens são mais prováveis a receberem a primeira dose da vacina, mas as mulheres maior probabilidade em completar o esquema (MIDDLEMAN; 2004).

Embora não tenhamos encontrado evidências robustas, acreditamos que tal fenômeno pode ser atribuído à maior preocupação da mulher em aderir a medidas preventivas e a falta de tempo e percepção de invulnerabilidade, somado ao medo dos homens em relação à dor decorrente da injeção.

A massiva maioria dos participantes relatou não saber ou não ter sido vacinado contra a hepatite B, durante a vida (82,1%), esses fatores contribuem diretamente para disseminação do HBV no ambiente prisional (KGIDDING et al., 2015; KINNER et al., 2018; ALMASI-HASHIANI et al., 2018., MORADI et al., 2018). Não diferente de outros estudos, em particular com grupos vulneráveis, a concordância do relato de vacinação com positividade ao anti-HBs isolado apresentou baixa validade. Contudo, leva-nos questionarmos a eficiência do serviço de saúde do presídio e também recomendarmos a política conhecida como “Don’t ask, vaccinate”, ou seja, “Não sabe, vacine” (DAY et al., 2010).

A Média Geométrica de Títulos (MGT) de anti-HBs entre os grupos do estudo foi de 656,1 (IC 95%: 446,6; 972,7) do G1 (SERUM) e de 203,7 (IC 95%: 69,3; 597,0) no G2 (EUVAX LG). Mesmo uma sendo superior a outra, a análise não ajustada mostrou ausência de diferença significativa da MGT entre os grupos ($U = 316,50$; $p\text{-valor} = 0,075$).

Independente do grupo de randomização verificou-se que 91,4% ($n = 53$; IC 95%: 81,4; 96,3) da coorte que completaram o estudo soroconverteram após um esquema de três doses, ou seja, apresentaram Resposta Imune Específica (RIA)

(títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL). Por outro lado, 84,5% (IC 95%: 73,1; 91,6) da coorte apresentaram Resposta Imune Adequada (RIE) (títulos de anti-HBs > 100 mUI/mL) e em todas as comparações, embora não tenha havido associação estatísticas, taxa de soroconversão foi maior no grupo G1 (SERUM).

É importante reiterar que inquéritos realizados pelo mundo com indivíduos hígidos utilizando vacina recombinante e os mesmos sistemas de expressão dessa investigação, com dosagem de 20 μ g de HBsAg e esquema vacinal 0, 1, 6 meses, apresentaram soroconversão semelhante. Estudo conduzido no Sul da Índia com 778 indivíduos; na Europa com 175 e no Brasil realizado com 419 participantes, apontaram uma resposta de 98,89%, 92,8%, 95,3%, respectivamente (KULKAMI et al., 2006; ALBUQUERQUE, GRIMALDI, 2010; KEVORKYAN et al., 2011; THOMAS et al., 2015).

Devido ao pequeno número de não respondedores ($n = 5$), a análise dos determinantes foi realizada comparando dois grupos: não/baixo respondedores ($n = 9$) *versus* bons/alto respondedores ($n = 49$). Assim sendo, nenhum fator foi associado à RIA na amostra em estudo (p -valor $> 0,05$). Após a análise linear generalizado de Poisson dos fatores associados à RIA, observou-se que infecção pelo HIV (RTI_{aj} 3,76; IC 95%: 1,09; 12,86; EP_r 2,359; $p = 0,035$) e obesidade RTI_{aj} 4,95; IC 95%: 1,32; 18,17; EP_r 3,277 ($p = 0,017$), foram variáveis que diminuíram a resposta vacinal. Tais fatores já foram descritos por diversos autores como influenciadores na resposta imune (NI et al., 2013; O'BRYAN, 2015; JANSSEN et al., 2015; YANG et al., 2016; LIU, GUO, DONG, 2017; CURTIS, 2019).

A obesidade é um distúrbio metabólico caracterizado pelo acúmulo de gordura corporal excessiva e inflamação crônica de baixo grau, estando significativamente associada com a não resposta à vacina contra a vacina contra hepatite B, como observado na presente investigação. Homens privados de liberdade com obesidade apresentaram uma razão de taxa de incidência ajustada 4,95 (IC 95%: 1,32; 18,17) maior do que os indivíduos eutrofos. Uma meta-análise incluindo 21053 adultos em 37 artigos mostrou resposta significativamente diminuída à vacina contra hepatite B em adultos com IMC ≥ 25 adultos (RR: 1,56; IC95%: 1,12–2,17) (YANG, 2016).

Segundo a literatura, o mecanismo responsável pela diminuição da resposta incluiu a inflamação intrínseca sistêmica e de células B induzida pela leptina, a diminuição das respostas das células T e a divisão e proliferação de linfócitos (LIU; GUO; DONG, 2017). Nesse sentido, visando melhorar o efeito imunoprotetor da vacina, estudo aponta que o uso de agulha mais longa em indivíduos obesos pode

aumentar os títulos de anti-HBs (MIDDLEMAN et al., 2010), mas é necessário maiores investimentos de estudos.

Portadores do HIV têm resposta diminuída à vacina contra a hepatite B, e seus títulos de anticorpos protetores diminuem mais rapidamente que os de indivíduos imunocompetentes, possivelmente devido à disfunção das células B causada pela infecção pelo HIV (MENA et al., 2015; PARVEZ et al., 2019). Nessa investigação, indivíduos portadores do HIV apresentaram uma razão de taxa de incidência ajustada 3,76 (IC 95%:1,09; 12,86) maior do que não portadores.

O controle da replicação viral (cargas virais baixas ou indetectáveis), adesão a HAART e contagens de células CD4 elevada melhora das taxas de soroconversão em pessoas com HIV (MENA et al., 2015. WEISER, et al., 2018), sendo uma importante avaliação clínica antes da imunização dessas pessoas. Diante disso, novas estratégias de vacinação, como aumento da dosagem da vacina, uso da via intradérmica e adição de adjuvantes podem melhorar as taxas de resposta em adultos com HIV (WHITAKE et al., 2012).

Conforme alguns autores, muitos fatores estão relacionados a não resposta à vacinação contra hepatite B, incluindo idade superior a 40 anos, sexo masculino, condições de armazenamento da vacina, administração da vacina no glúteo, infecções, abuso de drogas, tabagismo, doenças renais / hepáticas crônicas, doença celíaca, talassemia, diabetes mellitus tipo I, síndrome de Down e outras formas de retardo mental que se caracterizam por uma resposta pior do que os indivíduos saudáveis à vacinação contra o HBV (KWON, LEE, 2011; YANG et al., 2016; ZIMMERMANN, CURTIS, 2019).

Conforme a literatura, a diferença de resposta vacinal encontrada entre homens e mulheres ocorre, possivelmente, devido a fatores hormonais e genéticos, sendo que alguns estudos apontam menores taxas de resposta vacinal em homens (RUGGIERI et al. 2016). O tabagismo pode afetar as respostas imunes, danificar o antígeno nas células T e na resposta cálcio intracelular. Também, indivíduos mais velhos podem sofrer uma disfunção relacionada com a idade, denominada “imunossenescência”. Caracterizado por desequilíbrio do sistema imune, em que ocorre uma deterioração na capacidade de resposta do organismo a novos estimulantes, corroborando com os dados da literatura internacional e nacional (WOLTERS et al., 2003; NI et al., 2013; O'BRYAN, 2015; JANSSEN et al., 2015; YANG et al., 2016; LIU, GUO, DONG, 2017; CURTIS, 2019).

Outro fator que pode gerar baixa efetividade da vacina contra o HBV é a própria condição patológica dos pacientes. Alguns estudos apontam para menores taxas de soroproteção contra o HBV em indivíduos diabéticos (CHIN 2003, OCAK & ESKIOCAK 2008, SCHIELIE ET AL. 2012, VAN DER MEEREN 2016).

Não se pode deixar de lembrar que uso de álcool e drogas ilícitas diminuem a resposta vacinal contra essa infecção (YANG et al., 2016; ZIMMERMANN, CURTIS, 2019) e, que o uso de álcool (64,1%) e de drogas ilícitas (76,3%) foi constatado em mais da metade dos homens em investigados. Cabe apontar que tem sido reportado que administração da vacina recombinante HBV pela via intradérmica é muito eficaz e poderia ser uma estratégia mais útil e uma alternativa à vacina intramuscular convencional em todos os pacientes não respondedores (FILIPPELLI et al., 2014).

Tanto a dose quanto a estrutura do antígeno vacinal influenciam a resposta primária de anticorpos, bem como o desenvolvimento da memória imunológica, sendo necessárias estratégias de monitoração (BANATVALA et al., 2000). A proteção em longo prazo contra a infecção pelo HBV depende da persistência da memória imunológica. Não há necessidade de reforços em indivíduos imunocompetentes que terminaram seu esquema de vacinação de acordo com os cronogramas recomendados. Isso foi demonstrado em vários estudos realizados até 20 anos após o curso original de imunização. No entanto, uma dose de reforço é recomendada para indivíduos imunocomprometidos com base na monitorização sorológica (LEURIDAN, 2011).

Atualmente, as vacinas combinadas ajudam a melhorar a adesão e simplificam os complexos esquemas de imunização pediátrica, reduzem os requisitos de armazenamento, reduzem o manuseio, os custos dos programas de imunização e minimizam o número de injeções necessárias, reduzindo assim o desconforto para bebês e pais (MOHMNOOD et al., 2013). Ainda, temos os esquemas alternativos, que embora tenhamos alguns estudos com bons resultados, fazem-se necessários mais estudos.

Em relação à reatogenicidade, observou-se que nenhum dos pacientes relatou calor, rubor, enduração e febre às doses da vacina, interessante reiterar, que outros estudos apresentados pelo mundo relatam poucas reações sendo elas as mais comuns, dor e vermelhidão no local da aplicação das vacinas recombinantes (MORAES et al., 2010; COSTA et al., 2017). No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos G1 e G2 ($p = 0,149$) em relação à presença de dor, tão pouco, para a intensidade da mesma ($p = 0,501$). Autores apontam que o número de

eventos adversos é muito pequeno comparado ao grande número de vacinados, correspondendo a um para 15.500 doses distribuídas. Os benefícios obtidos com a vacina superam em muito os raros riscos de eventos adversos (MORAES et al., 2010; COSTA et al., 2017).

Nosso estudo indica que de fato, as duas vacinas, com diferentes sistemas de expressão, se mostraram satisfatórias nesse ensaio clínico, entretanto, é importante continuar monitorando o desempenho dessas vacinas em adultos, haja vista a discrepância de valores das titulações dos dois grupos de vacinas. Ainda, é extremamente importante destacar que cinco participantes do estudo não responderam a vacinação após completarem o esquema de três doses; destes todos estavam alocados no G2. Algo que nos chamou a atenção e merece reflexões. Todos eram adultos jovens, sem relato de vacinação prévia e reportaram uso do tabaco. Quatro informaram uso de drogas ilícitas, 4 excessos de peso e dois portadores da infecção pelo HIV. Somente um tenha comorbidade e 2 faziam uso de álcool.

Diante dessas considerações, as duas vacinas, com sistemas de expressão diferentes, utilizadas no estudo são equivalentes, devido ao pequeno número de participantes do estudo com HIV e obesidade, sugere-se que estudos futuros sejam realizados, tomando por base, estas duas comorbidades e a associação das mesmas, para a confirmação da diferença na eficácia das vacinas estudadas neste trabalho.

Novas vacinas contra hepatite B estão em desenvolvimento para ajudar a alcançar proteção a longo prazo em populações hiporresponsivas à vacina contra hepatite B e para diminuir o número de doses necessárias para alcançar uma resposta imune efetiva (WARD, JOHWN, VAN DAMME., 2018). Nesse sentido, acreditamos que o nosso estudo poderá contribuir para discussão de alguns dos principais desafios enfrentados pelas atuais vacinas contra o HBV têm sido sua incapacidade de induzir imunidade humoral e celular a múltiplos alvos antigênicos, e a indução de respostas imunes potentes contra os principais genótipos do vírus (OBENG-ADJEI N et al., 2013).

Outro aspecto a ser considerado, é que a vacina recombinante derivada de levedura tem várias limitações que justificam o desenvolvimento de novas vacinas contra o HBV: a necessidade de doses múltiplas, falta de imunidade duradoura, proteção incompleta em todos os vacinados onde existe um grupo de não-respondedores é terapeuticamente ineficaz (SHOUVAL, 2003; COBLEIGH et al., 2010; SAID et al., 2015, VANDEN ENDE, 2017).

O estudo possui limitações, uma vez que a resposta vacinal ficou comprometida pela amostra e recusa dos IPL e dificuldades de acesso às celas do presídio. Também, não foi possível a comparação de dados uma vez que não encontramos na literatura trabalhos que avaliassem a efetividade dessas duas vacinas em um grupo homogêneo que comungam de características inerentes ao compartilhamento do mesmo ambiente e com os mesmos fatores que possam interferir na resposta vacinal. Por outro lado, o estudo possui relevância, para o PNI auxiliando no processo de aquisição de vacinas e vale destacar que até o momento não tínhamos informações acerca das duas vacinas utilizadas, atualmente, pelo PNI.

6. CONCLUSÃO

- A população de estudo é predominantemente de homens jovens, com baixa escolaridade, solteiros, da cor parda autodeclarada, com baixa escolaridade e histórico de prisão anterior.
- Os Indivíduos Privados de Liberdade apresentam grande vulnerabilidade ao HBV devido aos inúmeros comportamentos sexuais e não sexuais de risco, como múltiplas parcerias sexuais, desconsideração ao uso do método de barreira, relação sexual com profissional do sexo, e uso de drogas lícitas e ilícitas, respectivamente.
- A Média Geométrica de Títulos (MGT) de anti-HBs entre os grupos do estudo foi de 656,1 (IC 95%: 446,6; 972,7) do G1 (SERUM - *Hansenula polymorpha*) e de 203,7 (IC 95%: 69,3; 597,0) no G2 (EUVAX LG - *Saccharomyces cerevisiae*). Mesmo uma sendo superior a outra, a análise não ajustada mostrou ausência de diferença significativa da MGT entre os grupos ($U = 316,50$; $p\text{-valor} = 0,075$).
- Independente do grupo de randomização verificou-se que 91,4% ($n = 53$; IC 95%: 81,4; 96,3) da coorte que completaram o estudo soroconverteram após um esquema de três doses, ou seja, apresentaram Resposta Imune Específica (RIE) (títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL). Por outro lado, 84,5% (IC 95%: 73,1; 91,6) da coorte apresentaram Resposta Imune Adequada (RIA) (títulos de anti-HBs > 100 mUI/mL) e em todas as comparações, embora não tenha havido associação estatísticas, taxa de soroconversão foi maior no grupo G1 (SERUM - *Hansenula polymorpha*).
- Observou-se que infecção pelo HIV ($RTI_{aj} 3,76$; IC 95%: 1,09; 12,86; $EP_r 2,359$; $p = 0,035$) e obesidade ($RTI_{aj} 4,95$; IC 95%: 1,32; 18,17; $EP_r 3,277$ ($p = 0,017$), foram variáveis estatisticamente associadas a resposta vacinal.
- Não houve diferença estatística entre os grupos G1 (SERUM - *Hansenula polymorpha*) e G2 (EUVAX LG - *Saccharomyces cerevisiae*) ($p = 0,149$) em relação à presença de dor, tão pouco, para a intensidade da mesma ($p = 0,501$).

- Nosso estudo indica que de fato, as duas vacinas, com diferentes sistemas de expressão, se mostraram satisfatórias nesse ensaio clínico, entretanto, é importante continuar monitorando o desempenho dessas vacinas em adultos, haja vista a discrepância de valores das titulações dos dois grupos de vacinas. É extremamente importante destacar que cinco participantes do estudo não responderam a vacinação após completarem o esquema de três doses; destes todos estavam alocados no G2 (EUVAX - *Saccharomyces cerevisiae*).

REFERÊNCIAS

- Abdela A, Woldu B, Haile K, Mathewos B, Deressa T. Assessment of knowledge, attitudes and practices toward prevention of hepatitis B virus infection among students of medicine and health sciences in Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):410. doi: 10.1186/s13104-016-2216-y. PubMed PMID: 27543117. PubMed Central PMCID: PMC4992214.
- Abdel-Rasoul GM, Ibrahim RA, Salem MAA, Mourad WS. Hepatitis B and C Viral Infections among prisoners: Prevalence and Associated Risk Factors. *Egyptian Family Medicine Journal (EFMJ)*. 2018 May;2(1): 22-32.
- Almasi-Hashiani A, Ayubi E, Mansori K, Salehi-Vaziri M, Moradi Y, Gholamaliei B et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among Iranian high risk groups: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018;11(2):91-100. PMID: 29910849. PMCID: PMC5990920.
- Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occupational medicine*. 2011;61(8):531-40. doi: 10.1093/occmed/kqr136. PubMed PMID: 22114089.
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecaloral route. *Intervirology*. 1983;20(1):23-31. doi: 10.1159/000149370. PubMed PMID: 6409836.
- Barros LA, Pessoni GC, Teles SA, Souza SM, Matos MA, Martins RM et al. Epidemiology of the viral hepatitis B and C in female prisoners of Metropolitan Regional Prison Complex in the State of Goiás, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Jan-Feb; 46(1):24-9. PubMed PMID: 23563821.
- Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*. 2000 Nov 22;19(7 - 8):877–85. PubMed PMID: 11115711.
- Bautista-Arredondo S, González A, Servan-Mori E, Beynon F, Juarez-Figueroa L, Conde-Glez CJ et al. A crosssectional study of prisoners in Mexico City comparing prevalence of transmissible infections and chronic diseases with that in the general population. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0131718. doi: 10.1371/journal.pone.0131718.
- Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med*. 1967 May;66(5):924-31. PubMed PMID: 4225883.
- Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*. 1977 Jul 1;197(4298):17-25. PubMed PMID: 325649.
- Blumberg BS. The Curiosities of Hepatitis B Virus Prevention, Sex Ratio, and Demography. *Proc Am Thor Soc*. 2006 Mar; 3(1): 14-20. doi: 10.1513/pats.200510-108JH.
- Bock HL, Löscher T, Scheiermann N, Baumgarten R, Wiese M, Dutz W et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *J Travel Med*. 1995 Dec 1;2(4):213-217. PubMed PMID: 9815393.
- Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*. 1981 Mar 7;1(8219):550-1. PubMed PMID: 6111645.

Carvalho PMRS, Matos MA, Martins RMB, Pinheiro RS, Caetano KAA, Souza MM et al. Prevalence, risk factors and hepatitis B immunization: helping fill the gap on hepatitis B epidemiology among homeless people, Goiânia, Central Brazil. *Cad Saude Publica*. 2017; 33(7): e00109216. doi: 10.1590/0102-311x00109216.

Carvalho RF, Bastos SFT, Fingola F, Leandro KC, Costa CI. Hepatitis B monovalent vaccines produced by different manufacturers: comparative study on the quality of vaccine in period before and after the shelf life. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2015;74(2):97-103. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13589>

CDC – Center for diseases control and prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Abr 2015; 13 ed: 149-74.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Atlanta: Pertussis(Whooping cough). 2010. Pertussis Vaccination. 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/Pertussis/vaccines.html>

Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Jun;31(3):239-47. doi: 10.1016/j.bpg.2017.05.008. PubMed PMID: 28774405.

Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(4):628-38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x. PubMed PMID: 21323729.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62. PubMed PMID: 2523562.

Christensen PB, Fisker N, Krarup HB, Liebert E, Jaroslavtsev N, Christensen K et al. Hepatitis B vaccination in prison with a 3-week schedule is more efficient than the standard 6-month schedule. *Vaccine*. 2004 Sep 28;22(29-30):3897-901. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.04.011. PubMed PMID: 15364437.

Chulanov V, Pshenichnaya N, Leblebicioglu H. Genetic Diversity of the Hepatitis B Virus and Its Epidemiological Significance. In: *Viral Hepatitis: Chronic Hepatitis B*. Springer, Cham, 2018: 41-50.

Cobleigh MA, Buonocore L, Uprichard SL, Rose JK, Robek MD. A vesicular stomatitis virus-based hepatitis B virus vaccine vector provides protection against challenge in a single dose. *J Virol*. 2010 Aug;84(15):7513–22. doi: 10.1128/JVI.00200-10.

Coelho HC, Oliveira SAN, Miguel JC, Oliveira MLA, Figueiredo JFC, Perdoná GC et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus da Hepatite B em uma prisão brasileira. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(2):124-31. doi: 10.1590/S1415-790X2009000200003.

Cooksley WG. Do we need to determine viral genotype in treating chronic hepatitis B? *J Viral Hepat*. 2010 Sep;17(9):601-10. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01326.x. PubMed PMID: 20529201.

Costa FM, Martins AMEBL, Lima CA, Rodrigues QF, Santos KKF, Ferreira RC. Fatores associados à verificação da imunização pós-vacinação contra hepatite B entre trabalhadores da Atenção Primária. *Cad saude colet*. 2017 Apr;25(2):192-200. doi: 10.1590/1414-462x201700020136.

Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. 1970 Apr 4;295(7649):695-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)90926-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)90926-8).

- Day CA, White B, Dore GJ, van Beek I, Rodgers C, Cunningham P et al. Hepatitis B virus among injecting drug users in Sydney, Australia: Prevalence, vaccination and knowledge of status. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Apr 1;108(1-2):134-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.11.013.
- Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet.* 1989 Apr 22;1(8643):889-93. PubMed PMID: 2564960.
- de Lalla F, Rinaldi E, Santoro D, Pravettoni G. Immune response to hepatitis B vaccine given at different injection sites and by different routes: a controlled randomized study. *Eur J Epidemiol.* 1988 Jun;4(2):256-8. PMID: 2969825.
- Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, Kinner SA et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet.* 2016;388 (10049):1089-102. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30466-4.
- Duval B, Gîlca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Mar;24(3):213-8. PubMed PMID: 15750456
- EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. PubMed PMID: 28427875.
- Egil A, Santer D, Barakat K, Zand M, Levin A, Vollmer M et al. Vaccine adjuvants – understanding molecular mechanisms to improve vaccines. *Swiss Med Wkly.* 2014 May;144:w13940. doi: 10.4414/smw.2014.13940.
- El Khouri M, Cordeiro Q, Luz DA, Duarte LS, Gama ME, Corbett CE. Endemic hepatitis B and C virus infection in a Brazilian Eastern Amazon region. *Arq Gastroenterol.* 2010 Jan-Mar;47(1):35-41. PubMed PMID: 20520973.
- Epstein M, Bailey JA, Manhart LE, Hill KG, Hawkins JD, Haggerty KP et al. Understanding the link between early sexual initiation and later sexually transmitted infection: test and replication in two longitudinal studies. *J Adolesc Health.* 2014 Apr;54(4):435- 41.e2. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.09.016.
- Etzion O, Novack V, Perl Y, Abel O, Schwartz D, Munteanu D et al. Sci-B-Vac TM Vs ENGERIX-B Vaccines for Hepatitis B Virus in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis.* 2016 Aug;10(8):905-12. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw046.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science.* 1973 Dec 7;182(4116):1026-8. PubMed PMID: 4356028.
- Finco O, Rappuoli R. Designing vaccines for the Twenty-First Century society. *Front Immunol.* 2014;5(12):1-6. doi: 10.3389/fimmu.2014.00012.
- Fonseca JC. Histórico das hepatitesvirais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 May-Jun;43(3):322-30. PubMed PMID: 20563505.
- Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012 Mar 7;4(3):74-80. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.74. PubMed PMID: 22489259. PubMed Central PMCID: PMC3321493.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–

2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PubMed PMID: 25530442. PubMed Central PMCID: PMC4340604.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1151-210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9. PubMed PMID: 28919116. PubMed Central PMCID: PMC5605883.

Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2014;6:605–11. doi: 10.2147/IJWH.S51138. PubMed PMID: 24966696. PubMed Central PMCID: PMC4062549.

Gerlich WH. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives. *Med Microbiol Immunol*. 2015 Feb;204(1):39-55. doi: 10.1007/s00430-014-0373-y. PubMed PMID: 25523195.

Gétaz L, Casillas A, Siegrist CA, Chappuis F, Togni G, Tran NT et al. Hepatitis B prevalence, risk factors, infection awareness and disease knowledge among inmates: a cross-sectional study in Switzerland's largest pre-trial prison. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):020407. doi: 10.7189/jogh-08-020407. PMID: 30140433 PMCID: PMC6076584

Gidding HF, Mahajan D, Reekie J, Lloyd AR, Dwyer DE, Butler T. Hepatitis B immunity in Australia: a comparison of national and prisoner population serosurveys. *Epidemiol Infect*. 2015 Oct; 143(13):2813-21. doi: 10.1017/S0950268814003914. PubMed PMID: 25600771.

Ginzberg D, Wong RJ, Gish R. Global HBV burden: guesstimates and facts. *Hepatol Int*. 2018 Jul;12(4):315-29. doi: 10.1007/s12072-018-9884-8. PubMed PMID: 30054801.

Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*. 2015 Sep; 121:47-58. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.06.008.

Gois SM, Santos Jr HPO, Silveira MFA, Gaudêncio MMP. Para além das grades e punições: uma revisão sistemática sobre a saúde penitenciária. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2012; 17(5): 1235-46. doi: 10.1590/S1413-81232012000500017.

Gorgos L. Sexual transmission of viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Dec;27(4):811–36. doi: 10.1016/j.idc.2013.08.002. PubMed PMID: 24275272.

Haley DF, Golin CE, Farel CE, Wohl DA, Scheyett AM, Garrett JJ et al. Multilevel challenges to engagement in HIV care after prison release: a theory-informed qualitative study comparing prisoners' perspectives before and after community reentry. *BMC Public Health*. 2014 Dec;14:1253. doi: 10.1186/1471-2458-14-1253.

Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1): 50-7. PubMed PMID: 15968340. PubMed Central PMCID: PMC1142225.

Huang CC, Kuo TM, Yeh CT, Hu CP, Chen YL, Tsai YL et al. One single nucleotide difference alters the differential expression of spliced RNAs between HBV genotypes A and D. *Virus Res*. 2013 Jun;174(1-2):18-26. doi: 10.1016/j.virusres.2013.02.004. PubMed PMID: 23501362.

Huang QD, Lim SG. New Advances in Hepatitis B Vaccination for Adults. *Curr Hepatol Rep*. 2018 Dec;17(4):466-74. doi: 10.1007/s11901-018-0435-5.

IBGE; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet] Brasília (Brasil): Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (BR). Cidades 2017. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>.

ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus taxonomy: 2016 release [Internet]. 2016 [cited 2017 nov 20]. Available from: <<http://ictv.org>>.

Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update. *Microbial cell*. 2016 Sep;3(9):420-37. doi: 10.15698/mic2016.09.527.

Ioshimoto LM, Rissato ML, Bonilha VSJ, Miyaki C, Raw I, Granovski N. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang in adults. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 1999 May-Jun;41(3): 191-3. doi: 10.1590/S0036-46651999000300011.

Janssen JM, Jackson S, Heyward WL, Janssen RS. Immunogenicity of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in subpopulations of healthy adults 18-70 years of age. *Vaccine*. 2015 Jul 17;33(31):3614-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.070.

Junqueira AL, Tavares VR, Martins RM, Frauzino KV, da Costa e Silva AM, Minamisava R et al. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into ventrogluteal vs. anterolateral thigh sites in infants: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2010 Sep;47(9):1074-9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.01.009.

Kamarulzaman A, Reid SE, Schwitters A, Wiessing L, El-Bassel N, Dolan K et al. Prevention of transmission of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and tuberculosis in prisoners. *Lancet*. 2016 Sep 10; 388(10049):1115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30769-3. PubMed PMID: 27427456.

Kang W, Li Q, Shen L, Zhang L, Tian Z, Xu L et al. Risk factors related to the failure of prevention of hepatitis B virus Mother-to-Child transmission in Yunnan, China. *Vaccine*. 2017 Jan;35(4):605-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.016.

Karayiannis P, Novick DM, Lok AS, Fowler MJ, Monjardino J, Thomas HC. Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6485):1853-5. PubMed PMID: 3924282. PubMed Central PMCID: PMC1416807.

Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Nov;44(10):1005-17. doi: 10.1111/apt.13795. PubMed PMID: 27630001.

Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12878-86. doi:10.1073/pnas.1717159115.

Keten D, Ova ME, Keten HS, Keten A, Gulderen E, Tumer S et al. The prevalence of hepatitis B and C among prisoners in Kahramanmaraş, Turkey. *Jundishapur J Microbiol*. 2016 Feb;9(2):e31598. doi:10.5812/jjm.31598.

Kevorkyan AK, Teoharov PB, Petrova NS, Baltadzhiev IG, Stoilova YD, Angelova NG et al. Immune response and immunologic memory in medical personnel vaccinated with hepatitis B vaccine. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011 Jul-Sep;53(3):32-8. PubMed PMID: 22359980.

Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Blackberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect*. 2006 Dec;64(4):352-7. doi: 10.1016/j.jhin.2006.06.029. PubMed PMID: 17046105.

- Kinner SA, Streitberg L, Butler T, Levy M. Prisoner and ex-prisoner health - improving access to primary care. *Aust Fam Physician*. 2012 Jul;41(7):535-7. PubMed PMID: 22762077.
- Kinner SA, Snow K, Wirtz AL, Altice FL, Beyrer C, Dolan K. Age-Specific Global Prevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, and Tuberculosis Among Incarcerated People: A Systematic Review. *J Adolesc Health*. 2018 Mar;62(3S):S18-S26. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.09.030. PMID: 29455713.
- Kivimets K, Uusküla A. HIV testing and counselling in Estonian prisons, 2012 to 2013: aims, processes and impacts. *Euro Surveill*. 2014 Nov; 19(47):20970. PMID: 25443037.
- Ko SC, Fan L, Smith EA, Fenlon N, Koneru AK, Murphy TV. Estimated Annual Perinatal Hepatitis B Virus Infections in the United States, 2000-2009. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Jun;5(2):114-21. doi: 10.1093/jpids/piu115. PubMed PMID: 26407247.
- Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, Fiedler M, Heinemann FM, Shouval D et al. Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation Pre S/S vaccine. *Vaccine*. 2014 Sep;32(39):5077-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.076.
- Krugman S, Shapiro S. Experiments at the Willowbrook State School. *Lancet*. 1971 May; 297(7706):966-7. doi: 10.1016/S0140-6736(71)91462-0
- Kulkarni PS, Raut SK, Patki PS, Phadke MA, Jadhav SS, Kapre SV et al. Immunogenicity of a new, low-cost recombinant hepatitis B vaccine derived from *Hansenula polymorpha* in adults. *Vaccine*. 2006 Apr 24;24(17):3457-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.02.008. PubMed PMID: 16530299.
- Kumar HN, Nambiar RP, Mohapatra S, Khanna A, Praveen R, Sai Bhawana D. A Cross-sectional Study on Hepatitis B Vaccination Status and Post-exposure Prophylaxis Practices Among Health Care Workers in Teaching Hospitals of Mangalore. *Ann Glob Health*. 2015 Sep-Oct;81(5):664-8. doi: 10.1016/j.aogh.2015.08.015. PubMed PMID: 27036723.
- Kwons SY, LEE CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol*. 2011 Jun;17(2): 87-95. doi: 10.3350/kjhep.2011.17.2.87
- Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res*. 2016;2:163-86. doi: 10.20517/2394-5079.2016.05. PubMed PMID: 28042609. PubMed Central PMCID: PMC5198785. NIHMSID: NIHMS802503.
- Lampe E, Mello FCA, do Espírito-Santo MP, Oliveira CMC, Bertolini DA, Gonçalves NS et al. The Brazilian Hepatitis B Research Group. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *J Gen Virol*. 2017 Jun;98(6):1389-98. doi: 10.1099/jgv.0.000789. PubMed PMID: 28631602. PubMed Central PMCID: PMC5962896.
- Larney S, Monkley DL, Indig D, Hampton SE. A cross-sectional study of susceptibility to vaccine-preventable diseases among prison entrants in New South Wales. *Med J Aust* 2013;198(7):376-9. doi: 10.5694/mja12.11110.
- Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol*. 2012 Dec;55(4):296-302. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.022.
- Launay O, Floret D. [Hepatitis B vaccination: a review]. *Med Sci (Paris)* 2015 May; 31(5): 551-8. French. doi: 10.1051/medsci/20153105018. PubMed PMID: 26059307.

- Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, Biggerstaff M, Stoecker C, Harris AM et al. Many vaccinations recommended for adults cost saving. *Vaccine*. 2019 Jan 7;37(2):226-234. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.056.
- Lemoine M, Thursz M, Nije R, Dusheiko G. Forgotten, not neglected: viral hepatitis in resource-limited settings, recall for action. *Liver Inter*. 2014 Jan;34(1):12-5. doi: 10.1111/liv.12283.
- Leroux-Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med Microbiol Immunol*. 2015 Feb;204(1):69-78. doi: 10.1007/s00430-014-0375-9. PubMed PMID: 25523196.
- Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):68-75. doi: 10.1093/cid/cir270.
- Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009 May;49(5Suppl):S13-21. doi: 10.1002/hep.22881. PubMed PMID: 19399811. PubMed Central PMCID: PMC2809016.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009 Feb 14;373(9663):582-92. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60207-5. PubMed PMID: 19217993.
- Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: the role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Jun;31(3):249-55. doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.010. PubMed PMID: 28774406.
- Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis*. 2003 Jan 1;187(1):134-8. doi: 10.1086/345871. PubMed PMID: 12508157.
- Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 May;13(5):1014-7. doi: 10.1080/21645515.2016.1274475.
- Lobaina Y, Michel ML. Chronic hepatitis B: Immunological profile and current therapeutic vaccines in clinical trials. *Vaccine*. 2017 Apr 25;35(18):2308-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.049. PubMed PMID: 28351734.
- Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Publicpolicy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S76-86. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.018.
- Lurman A. [Eine icterus epidemic]. *Berl Klin Wochenschr*. 1885;22:20-3. German.
- MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, Serre K, Sze DM, Zúñiga E et al. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev*. 2003 Aug;194:8-18. PubMed PMID: 12846803
- Madhi SA, López P, Zambrano B, Jordanov E, B'Chir S, Noriega F et al. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):658-68. doi: 10.1080/21645515.2018.1546524.
- Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Yaseri M, Soati F, Atrkar-Roushan Z. Intrafamilial spread of hepatitis B virus in Guilan Province-North of Iran. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2013 Nov;4(4):250-7. PubMed PMID: 24319540. PubMed Central PMCID: PMC3852644.
- Marinho TA, Lopes CLR, Teles SA, Matos MA, Matos MAD, Kozlowski AG et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection among recyclable waste collectors in central

- Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2014 Feb;47(1):18-23. doi: 10.1016/S1413-8670(11)70188-X.
- Martinón-Torres F, Diez-Domingo J, Feroldi E, Jordanov E, B'Chir S, Da Costa X. Evaluation of a Hexavalent-Pentavalent-Hexavalent Infant Primary Vaccination Series Followed by a Pentavalent Booster Vaccine in Healthy Infants and Toddlers *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Mar;38(3):317-322. doi: 10.1097/INF.0000000000002231.
- Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Barbosa GG, Oliveira MLA, Camacho LAB. Estudo multicêntrico de imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra hepatite B: informe preliminar. *Epidemiol Serv Saúde*. 2003 Set;12(3):165-6. doi: 10.5123/S1679-49742003000300007.
- Matos MA, Martins RM, da Silva França DD, Pessoni GC, Ferreira RC, Matos MA et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in truck drivers in Brazil, South America. *Sex Transm Infect*. 2008 Oct;84(5):386-9. doi: 10.1136/sti.2008.030205.
- Mahmood K, Pelkowski S, Atherly D, Sitrin RD, Donnelly JJ. Hexavalent IPV-based combination vaccines for public-sector markets of low-resource countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Sep;9(9):1894-902. doi: 10.4161/hv.25407.
- Meireles LC, Marinho RT, Van Damme P. Three decades of hepatitis B control with vaccination. *World J Hepatol*. 2015 Aug 28;7(18):2127-32. doi: 10.4254/wjh.v7.i18.2127. PubMed PMID: 26328023. PubMed Central PMCID: PMC4550866.
- Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2582-98. doi: 10.1080/21645515.2015.1055424.
- Mello FC, Souto FJ, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HS, Franz HC et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiology*. 2007 Nov 23;7:103. doi: 10.1186/1471-2180-7-103. PubMed PMID: 18036224. PubMed Central PMCID: PMC2231365.
- Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. *PatholBiol (Paris)*. 2010 Aug; 58(4):288-95. doi: 10.1016/j.patbio.2010.01.006. PubMed PMID: 20382485.
- Middleman AB, Anding R, Tung C. Effect of needle length when immunizing obese adolescents with hepatitis B vaccine. *Pediatrics*. 2010;125:e508–e512.
- Ministério da Justiça e Segurança Pública; Departamento Penitenciário Nacional. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias – Atualização Junho 2016. Brasília (Brasil); 2017. 65p.
- Ministério da Justiça; Departamento Penitenciário Nacional; Sistema Integrado de Informações Penitenciárias (InfoPen). Formulário Categoria e Indicadores Preenchidos. Brasília (Brasil): Ministério da Justiça; 2011. Available from: <http://www.justica.gov.br/seus-direitos/politica-penal/transparencia-institucional/estatisticas-prisional/anexos-sistema-prisional/total-brasil-dez-2010.pdf>.
- Ministério da Saúde e Ministério da Justiça. Portaria Interministerial nº 1, de 2 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional (PNAISP) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2014b.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário. 2. ed. Brasília (Brasil): Editora do Ministério da Saúde, 2005. 64 p. (Série B. Textos

Básicos de Saúde). Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_saude_sistema_penitenciario_2ed.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília (Brasil): Ministério da saúde. 2018;49(1), ano VI. 72p.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação Brasília (Brasil): Ministério da Saúde, 2014a. 176 p.

Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Pesquisa de conhecimentos e práticas da população brasileira. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2017.

Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. Manual de treinamento para teste rápido hepatites B(HBsAg) e C (anti-HCV). Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2011.

Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota técnica Conjunta N°02/2013. Ampliação da oferta da vacina contra a hepatite B para a faixa etária de 30 a 49 anos em 2013. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2013.

Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota técnica Conjunta N° 149 de 2015. Informa as mudanças no Calendário Vacinal de Vacinação para o ano de 2016. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2015.

Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Manual de aconselhamento em hepatites virais. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2005.

Mizusawa M, Perlman DC, Lucido D, Salomon N. Rapid loss of vaccine-acquired hepatitis B surface antibody after three doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. 2014 Mar;25(3):201-6. doi: 10.1177/0956462413495820.

Moazen B, Moghaddam SS, Silbernagl MA, Lotfizadeh M, Bosworth RJ, Alammehrjerdi Z et al. Prevalence of Drug Injection, Sexual Activity, Tattooing, and Piercing Among Prison Inmates. *Epidem Rev*. 2018 Apr;40(1):58-69. doi: 10.1093/epirev/mxy002.

Moradi G, Gouya MM, Azimizan Zavareh F, Mohamadi Bolbanabad A, Darvishi S, Aghasadeghi MR et al. Prevalence and risk factors for HBV and HCV in prisoners in Iran: a national bio-behavioural surveillance survey in 2015. *Trop Med Int Health*. 2018 Jun;23(6):641-9. doi: 10.1111/tmi.13065. PubMed PMID: 29698576.

Moraes JC, Luna EJA, Grimaldi RA. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(2):353-9. doi: 10.1590/S0034-89102010000200017.

Moreira PF. Hepatite B em indivíduos privados de liberdade do complexo prisional de Aparecida de Goiânia: Prevalência, coinfeção do vírus da hepatite B/vírus da imunodeficiência humana e comportamentos de risco [dissertation]. Goiânia: Ciências da Saúde/PUC-GO; 2014. 73 p.

Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indications for use hepatitis B vaccine based on cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med*. 1982 Sep 9;307(11):644-52. doi: 10.1056/NEJM198209093071103. PubMed PMID: 6810170.

Nebbia G, Peppia D, Maini MK. Hepatitis B infection: current concepts and future challenges. *QJM*. 2012 Feb;105(2):109-13. doi: 10.1093/qjmed/hcr270. PubMed PMID: 22252919. PubMed Central PMCID: PMC3259419.

Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016 Nov;20(4):607-628. doi: 10.1016/j.cld.2016.06.006. PubMed PMID: 27742003. PubMed Central PMCID: PMC5582972.

Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013 Feb;24(2):117-22. doi: 10.1177/0956462412472309.

Nokhodian Z, Yazdani MR, Yaran M, Shoaee P, Mirian M, Ataei B et al. Prevalence and Risk Factors of HIV, Syphilis, Hepatitis B and C Among Female Prisoners in Isfahan, Iran. *Hepat Mon*. 2012 Jul;12(7):442-7. doi: 10.5812/hepatmon.6144. PubMed PMID: 23008724. PubMed Central PMCID: PMC3437455.

Noska AJ, Belperio PS, Loomis TP, O'Toole TP, Backus LI. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus Among Homeless and Nonhomeless United States Veterans. *Clin Infect Dis*. 2017 Jul 15;65(2):252-258. doi: 10.1093/cid/cix295. PubMed PMID: 28379316. PubMed Central PMCID: PMC6248754.

O'Bryan TA, Rini EA, Okulicz J, Messner O, Ganesan A, Lalani T et al. HIV viraemia during hepatitis B vaccination shortens the duration of protective antibody levels. *HIV Med*. 2015 Mar;16(3):161-7. doi: 10.1111/hiv.12189.

Okochi K, Murakami S. Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang*. 1968;15(5):374-85. PubMed PMID: 5749015.

Oliveira MP, Lemes PS, Matos MA, Del-Rios NH, Carneiro MA, Silva ÁM et al. Overt and occult hepatitis B virus infection among treatment-naïve HIV-infected patients in Brazil *J Med Virol*. 2016 Jul;88(7):1222-9. doi: 10.1002/jmv.24462.

Orlando R, Foggia M, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jun;34(6):1059-70. doi: 10.1007/s10096-015-2341-x. PubMed PMID: 25678010.

Osiowy C. From infancy and beyond... ensuring a lifetime of hepatitis B virus (HBV) vaccine-induced immunity. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):2093-2097. doi: 10.1080/21645515.2018.1462428.

Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012 Mar 9;30(12):2212-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116. PubMed PMID: 22273662.

Palmateer NE, Goldberg DJ, Munro A, Taylor A, Yeung A, Wallace LA et al. Association Between Universal hepatitis B prison vaccination, vaccine uptake and hepatitis B infection among people who inject drugs. *Addiction*. 2018 Jan;113(1):80-90. doi: 10.1111/add.13944. PMID: 28710874.

Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Humann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Aug;81(2):240-7. PubMed PMID: 19635877.

Pereira LMMB, Ximenes RAA, Braga MC, Moreira RC. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos Vírus das Hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. In: Ministério da Saúde - Organização Pan-Americana de Saúde. Universidade de Pernambuco: Recife (Brasil); 2010.

Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.

Poteat TC, Malik M, Beyrer C. Epidemiology of HIV, sexually transmitted infections, viral hepatitis, and tuberculosis among incarcerated transgender people: a case of limited data. *Epidemiol Rev*. 2018 Jun;40(1):27-39. doi: 10.1093/epirev/mxx012.

Prasetyo AA, Dirgahayu P, Sari Y, Hudiyono H, Kageyama S. Molecular epidemiology of HIV, HBV, HCV, and HTLV-1/2 in drug abuser inmates in central Javan prisons, Indonesia. *J Infect Dev Ctries*. 2013 Jun 15;7(6):453-67. doi:10.3855/jidc.2965.

Prince AM. Relation of Australia and SH Antigens. *Lancet*. 1968 Aug 24;2(7565):462-3. PubMed PMID: 4174193.

Reis CB, Bernardes EB. What happens behind bars: prevention strategies developed in civilian police stations against HIV/AIDS and other sexually transmitted diseases. *Ciêncsaúdecoletiva* [Internet]. 2011 July;16(7):3331-8. doi: 10.1590/S1413-81232011000800032.

Rezaee-Zavareh MS, Einollahi B. Hepatitis B vaccination: needs a revision. *Hepat Mon*. 2014 Mar;14(3):e17461. doi:10.5812/hepatmon.17461 PubMed PMID: 24734095. PubMed Central PMCID: PMC3984473.

Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 Jan;18(1):21-5. PubMed PMID: 16200144 PubMed Central PMCID: PMC1200696.

Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F et al. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (Delta/anti-Delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977 Dec;18(12):997-1003. PubMed PMID: 75123. PubMed Central PMCID: PMC1411847.

Romanò L, Paladini S, Zanetti AR. Twenty years of universal vaccination against hepatitis B in Italy: achievements and challenges. *J Public Health Res*. 2012 Jun;1(2):126-9. doi: 10.4081/jphr.2012.e18

Said ZNA, Abdelwahab KS. Induced immunity against hepatitis B virus *World J Hepatol*. 2015 Jun 28; 7(12): 1660–70. doi: 10.4254/wjh.v7.i12.1660.

Schimid R. Viral hepatitis: Some Historical Perspectives. In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. 1994. p.1-7.

Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X. PubMed PMID: 26231459.

Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015 May;479-480:672-86. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.031. PubMed PMID: 25759099. PubMed Central PMCID: PMC4424072.

Sequera VG, Valencia S, García-Basteiro AL, Marco A, Bayas JM. Vaccinations in prisons: A shot in the arm for community health. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2615-26. doi:10.1080/21645515.2015.1051269.

Shaw Jr FE, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience for the first three years. *Am J Epidemiol.* 1988 Feb;127(2): 337-52. PubMed PMID: 2962488.

Shouval D, Roggendorf H, Roggendorf M. Enhance immune response to hepatitis B vaccination through immunization with a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *Med Microbiol Immunol.* 2015 Feb;204(1):57-68. doi: 10.1007/s00430-014-0374-x. PubMed PMID: 25557605. PubMed Central PMCID: PMC4305084.

Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Offit PA, Orenstein WA, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. 1720p. Chapter 1, Section 2, p.16-34.

Silva AAS, Araújo TME. Factors associated with hepatitis B in prison population: integrative review. *Rev enferm UFPE on line.* Recife, 2015 set;9(9):9276-84. doi: 10.5205/reuol.7874-68950-4-SM.0909201515.

Silva SV. Pião trecheiro: trabalho, sexualidade e risco no cotidiano de homens em situação de alojamento em Suape (PE) [dissertation]. Recife-PE: Universidade Federal de Pernambuco; 2013. 160p.

Smith JM, Uvin AZ, Macmadu A, Rich JD. Epidemiology and Treatment of Hepatitis B in Prisoners. *Curr Hepatol Rep.* 2017 Sep;16(3):178-183. doi: 10.1007/s11901-017-0364-8. PubMed PMID: 29450123 PubMed Central PMCID: PMC5808981.

Soriano V, Young B, Reau N. Report from the international conference on viral hepatitis-2017. *AIDS Rev.* 2018 Jan-Mar;20(1):58-70. PubMed PMID: 29369303.

Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016 Feb;49(1):11-23. doi: 10.1590/0037-8682-0176-2015.

Stief ACF, Martins RMB, Andrade SMO, Pompilio MA, Fernandes SM, Murat PG et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Sep-Oct;43(5):512-5. Doi: 10.1590/S0037-86822010000500008.

Sutton AJ, Gay NJ, Edmunds WJ, Gill ON. Modelling alternative strategies for delivering hepatitis B vaccine in prisons: the impact on the vaccination coverage of the injecting drug user population. *Epidemiol Infect.* 2008 Dec;136(12):1644-9. doi: 10.1017/S0950268808000502.

Tajiri K, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7074-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7074. PubMed PMID: 26109794 PubMed Central PMCID: PMC4476869.

Thomas RJ, Fletcher GJ, Kirupakaran H, Chacko MP, Thenmozhi S, Eapen CE et al. Prevalence of non-responsiveness to an indigenous recombinant hepatitis B vaccine: a study among South Indian health care workers in a tertiary hospital. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Feb;33 Suppl:32-6. doi: 10.4103/0255-0857.150877.

Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014 Dec 6;384(9959):2053-63. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8. PubMed PMID: 24954675.

Tresó B, Barcsay E, Tarján A, Horváth G, Dencs A, Hettmann A et al. Prevalence and correlates of HCV, HVB, and HIV infection among prison inmates and staff, Hungary. *J Urban Health.* 2012 Feb;89(1):108-16. doi: 10.1007/s11524-011-9626-x. PubMed PMID: 22143408. PubMed Central PMCID: PMC3284587.

UNAIDS [Internet]. Switzerland. Aponta informações sobre a epidemia de Aids no mundo 2016. Available from <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo>.

United Nations [Internet]. United States of America. The Sustainable Development Goals Report 2018. New York, 2018. Available from: <https://unstats.un.org/sdgs/files/report/2018/TheSustainableDevelopmentGoalsReport2018.pdf>.

Villarroel-Torrico M, Montaña K, Flores-Arispe P, Jeannot E, Flores-León A, Cossio N et al. Syphilis, human immunodeficiency virus, herpes genital and hepatitis B in a women's prison in Cochabamba, Bolivia: prevalence and risk factors. *Rev Esp Sanid Penit.* 2018 May-Aug;20(2):47-54. PubMed PMID: 30231151. PubMed Central PMCID: PMC6279188

Viswanathan U, Beaumont A, O'Moore E, Ramsay M, Tedder R, Ijaz S et al. Hepatitis B transmission event in an English prison and the importance of immunization. *J Public Health (Oxf).* 2011 Jun;33(2):193-6. doi: 10.1093/pubmed/fdq083. PubMed PMID: 20965882.

Vivekanandan P, Singh OV. Molecular methods in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010 Oct; 10(7): 921-35. doi: 10.1586/erm.10.75. PubMed PMID: 20964611.

Ward JW, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. In: *Hepatitis B Virus and Liver Disease*. Springer, Singapore, 2018. p. 91-117.

Walmsley R. World Pre-trial/Remand Imprisonment List (third edition). Institute for Criminal Policy Research. 2016; 13 p.

Walsh E, Forsyth K, Senior J, O'Hara K, Shaw J. Undertaking action research in prison: Developing the older prisoner health and social care assessment and plan. *Act Research.* 2014 Jun 1;12(2):136-50. doi: 10.1177/1476750314524006.

Weiser J, Perez A, Bradley H, King H, Shouse RL. Low Prevalence of hepatitis B vaccination among patients receiving medical care for HIV infection in the United States, 2009 to 2012. *Ann Intern Med.* 2018 Feb 20;168(4):245-54. doi: 10.7326/M17-1689.

Whitford K, Liu B, Micallef J, Yin JK, Macartney K, Van Damme P et al. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2018 Jul 1;96(7): 484–97. doi: 10.2471/BLT.17.205153.

Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis.* 2012 Dec;12(12):966-76. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70243-8.

WHO. World Health Organization [Internet]. The Organization, 2014, Media center. Hepatitis B [Internet]. 2014 [cited 2015 fev 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

WHO - World Health Organization [Internet]. The Organization; 2016, Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021, Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO; 2016. 56p. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.

WHO - World Health Organization [Internet]. The Organization; 2017, Global Hepatitis Report 2017. Geneva: WHO; 2017a. 83 p. Available from:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.

WHO - World Health Organization [Internet]. The Organization; 2017. São Paulo Community Declaration on Hepatitis World Hepatitis Summit 2017 [internet]. 2017b [cited 2017 02 dez]. Available from: http://www.who.int/hepatitis/newsevents/sao_paulo_community_declaration_on_hepatitis.pdf?ua=1.

WHO - World Health Organization [Internet]. The Organization; 2017 [cited 2017 dez 02] Hepatitis B; [about 9 screens]. Geneva: WHO; 2017c. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

WHO - World Health Organization [Internet]. The Organization; 2017, What is the amount of government funds spent on routine immunization? (US\$ per infant) - Analysis Map; [about 1 screen]. Geneva: WHO; 2017d. Available from: http://apps.who.int/immunization/programmes_systems/financing/data_indicators/maps/

WHO - World Health Organization [Internet]. The Organization; 2018, Immunization, Vaccines and Biologicals: Hepatitis B; [about 3 screens]. Geneva: WHO, 2018. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/hepatitis/en/

Wikipedia [Internet]. The free encyclopedia; 2018. List of countries by incarceration rate [about 17 screens]. Wikipedia, 2018. https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_incarceration_rate

Wirtz AL, Yeh PT, Flath NL, Beyrer C, Dolan K. HIV and Viral Hepatitis Among Imprisoned Key Populations. *Epidemiol Rev.* 2018;40(1):12–26. doi:10.1093/epirev/mxy003.

Wolters B, Junge U, Dziuba S, Roggendorf M. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine.* 2003 Sep 8;21(25-26):3623-8. PubMed PMID: 12922091.

Wu Z, Bao H, Yao J, Chen Y, Lu S, Li J et al. Suitable hepatitis B vaccine for adult immunization in China: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):220-7. doi: 10.1080/21645515.2018.1509172.

Yang B, Bouchard MJ. The hepatitis B virus X protein elevates cytosolic calcium signals by modulation mitochondrial calcium uptake. *J Virol.* 2012 Jan;86(1):313-27. doi: 10.1128/JVI.06442-11. PubMed PMID: 22031934; PubMed Central PMCID: PMC3255901.

Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep.* 2016; 6: 27251. doi: 10.1038/srep27251.

Yi S, Tuot S, Chhoun P, Pal K, Ngim C, Chhim K, et al. Sex with sweethearts: Exploring factors associated with inconsistent condom use among unmarried female entertainment workers in Cambodia. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):20. doi: 10.1186/s12879-016-2101-2

Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine.* 2008 Nov 18;26(49):6266-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.056. PubMed PMID: 18848855.

Zhang ZH, Wu CC, Chen XW, Li X, Li J, Lu MJ. Genetic variation of hepatitis B virus and its significance for pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(1):126-44. doi:

10.3748/wjg.v22.i1.126. PubMed PMID:26755865. PubMed Central PMCID: PMC4698480.

Zimmermann P, Curtis N. 2019. Factors that influence the immune response to vaccination. Clin Microbiol Rev 32:e00084-18. doi:10.1128/CMR.00084-18.

APÊNDICES

Apêndice A – TCLE Indivíduos Privados de Liberdade



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM

Rua 227, Qd. 68 s/nº, S. Leste Universitário, CEP74605-080, Goiânia, Goiás.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado Senhor,

Você está sendo convidado para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Meu nome é Marcos André de Matos; sou professor da FEN/UFG e coordenador da pesquisa: **Avaliação da vulnerabilidade social e em saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do Estado de Goiás: um estudo multicêntrico**. Minha área de atuação é Epidemiologia, prevenção e controle das doenças sexualmente transmissíveis. Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo. Por favor, leia as instruções abaixo atentamente e, em caso de dúvidas, esclareça-as junto à equipe, para decidir se participa ou não do estudo. No caso de aceitar fazer parte do mesmo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Se ainda permanecer dúvidas, você poderá entrar em contato com os pesquisadores listados abaixo e em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás UFG - Comitê de Ética em Pesquisa (CoEP) -Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação - Prédio da Reitoria, Térreo - Campus II - Goiânia-GO CEP 74001-970 - Atendimento: dias da semana: segunda, quarta, quinta e sexta-feira, das 13:00 às 17:00 horas. Telefones: (62) 3521-1215 /1076 Fax: (62) 3521-1163.

Título da pesquisa: Avaliação da vulnerabilidade social e em saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do estado de Goiás: um estudo multicêntrico.

Coordenador da Pesquisa: Profº Dr. Marcos André de Matos.

Telefone para contato: (62) 3209-6280 Ramal

Objetivo da pesquisa: O presente estudo tem como objetivo geral realizar inquérito de saúde dos indivíduos privados de liberdade do Estado de Goiás, com vistas ao atendimento das necessidades de saúde desses indivíduos em atendimento a PNAISP.

Condução do estudo: Você será orientado (a) sobre a importância, objetivos, riscos e benefícios da participação neste estudo. Seu nome não será divulgado, mantendo assim o seu anonimato. Você terá garantia de sigilo e direito de retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo à continuidade da pesquisa. ***O projeto de pesquisa possui várias etapas, sendo que você poderá participar de quantas etapas tiver interesse, sem nenhum prejuízo para você e sua segurança física e/ou saúde.***

Etapas 1: Inicialmente, sua participação será única, por um período aproximado de 1 hora, no qual conversaremos sobre o tema em questão. Pedimos sua autorização para que responda ao instrumento de coleta de dados contendo perguntas sobre características sócio-demográficas, condições de saúde em geral e comportamentos de risco para as infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, hepatites A, B e C, sífilis, HTLV e tuberculose. Em caso de dúvida no preenchimento do instrumento, o entrevistador permanecerá ao seu lado para os devidos esclarecimentos. Após a coleta de dados, você será convidado para participar das ações educativas de prevenção e controle das doenças de transmissão sexual. Ainda, serão coletados 10 ml de sangue por veia periférica para a realização dos testes rápidos e sorológicos para as infecções pelo HIV, hepatites A, B e C e Sífilis e tuberculose.

Etapa 2: Em seguida, se você ainda não foi vacinado contra hepatite B, e quiser ser vacinado, poderá receber a vacina contra hepatite B, que será dada em três doses, sendo uma no dia da entrevista, e as subsequentes serão agendadas com você, considerando os intervalos necessários entre as doses. Você tem toda a liberdade de aceitar ou não ser vacinado. Além disso, aproximadamente dois meses após a última dose da vacina teremos que coletar mais um pouco de sangue para saber se a vacina “pegou”. Caso não tenha “pegado” ofereceremos novas doses da vacina, conforme a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil.

Etapa 3: Se você for detectado positivo para sífilis, e quiser ser tratado, poderá receber o tratamento, que será dada em duas doses, utilizando o esquema de tratamento do Ministério da Saúde (no músculo dorso e/ou ventroglúteo). Após três meses teremos que coletar mais um pouco de sangue para saber se o tratamento foi eficaz. Caso não tenha “pegado” ofereceremos novas doses de medicamento, conforme a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil.

Etapa 4: Você ainda será convidado para receber ações educativas, sobre prevenção e controle de infecções de transmissão sexual, e após uma semana irá responder um questionário. Caso não tenha adquirido conhecimento ofereceremos outras atividades de educação em saúde.

Etapa 5: Em outro momento, se quiser, você também pode participar de uma roda de conversa bem descontraída e interativa para discutirmos sexualidade, masculinidade e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis.

Etapa 6: Você também pode ser selecionado para ser acompanhado por dez anos para avaliação dessas infecções. Se você concordar em participar, a cada seis meses, serão testados para essas infecções e receberá o resultado e tratamento indicado. Se após a realização dos exames, ainda restar algum “sangue” (soro), esse permanecerá congelado, podendo ser utilizado em futuras pesquisas com outros agentes infecciosos ou para detectar novas doenças, mediante a sua autorização e aprovação do(s) novo(s) projeto(s) pelo CEP da UFG e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

() Declaro ciência de que meus dados coletados podem ser relevantes em pesquisas futuras e, portanto, **autorizo** a guarda do material em banco de dados e/ou biorrepositórios ou biobancos.

() Declaro ciência de que meus dados coletados podem ser relevantes em pesquisas futuras e, **mas não autorizo** a guarda do material em banco de dados e/ou biorrepositórios ou biobancos.

Riscos: Os riscos da sua participação no estudo referem-se à punção de uma veia do seu braço, como a que você faz, quando precisa fazer outros exames laboratoriais que necessitam de sangue para sua realização. Todos os materiais nos testes rápidos e sorológicos, e vacinação serão estéreis e descartáveis. Ainda, os profissionais que irão realizar os testes rápidos e sorológicos, vacinar, e avaliação emocional seguirão as recomendações da coordenação de IST/HIV/Aids, Hepatites Virais e Tuberculose do Ministério da Saúde e ainda, da Sociedade Brasileira de Psicologia.

Benefícios: Os benefícios indiretos com a participação neste estudo incluem o conhecimento sobre as IST/HIV/Aids, tuberculose e saúde em geral da população privada de liberdade do Estado de Goiás, o que fornecerá informações que serão valiosas na elaboração de medidas educativas-preventivas que contribuirão para a melhoria da qualidade de vida dessa população. Além disso, por meio da vacina contra hepatite B, você poderá ficar protegido contra essa doença de grande impacto na saúde dos privados de liberdade. Ainda, vocês serão submetidos a tratamento e acompanhamento imediatos caso o teste rápido e sorológico seja positivo para alguma das infecções. Por meio da Educação em Saúde vocês receberão informações podendo esclarecer dúvidas com relação à sua saúde em geral e caso necessário, receber tratamento psicológico.

Confidenciabilidade e período de participação: Sua participação se dará no período da entrevista, nos testes rápidos e sorológicos, vacinação e atividades educativas. Se você consentir em participar do mesmo, as informações obtidas serão registradas em formulário próprio e serão mantidas em maior sigilo por todo o período. Portanto, seu nome não constará nos formulários, registros ou publicações. Ainda, você tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer tempo.

Nome e Assinatura do pesquisador _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG/CPF/ _____

_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo, sob a responsabilidade do Profº Dr. Marcos

André de Matos como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, **as várias etapas da investigação**, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento. Assim sendo, autorizo minha participação na (s) etapa (s) da pesquisa:

- () Etapa 1
- () Etapa 2
- () Etapa 3
- () Etapa 4
- () Etapa 5
- () Etapa 6

Local e data _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Assinatura Dactiloscópica:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Apêndice B – Instrumento de Coleta de Dados

Avaliação da vulnerabilidade social e em saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do Estado de Goiás: um estudo multicêntrico	
INSTRUMENTO COLETA DE DADOS	
Data da Coleta ____/____/____ INICIAIS _____	ID: PL -/____/____/____/____
OBSERVAÇÃO:	
CRITÉRIOS ELEGIBILIDADE	
1- Qual a sua idade (em anos)?* _____	IDADE()
2- Sexo: (1) Masculino; (2) Feminino;	SEXO()
3- Você nasceu em qual Estado? _____	ESTAD ()
4- Você aceita participar desta pesquisa? (0) Sim; (1) Não se NÃO , qual motivo: (1) medo de tirar sangue (2) medo do resultado (3) estar saindo do presídio (4) medo de que a segurança saiba das respostas (5) estar bem de saúde (6) já conhece resultado de sorologia (7) já fez os testes e não teve resultado (8) não quer ser "cobaia" (9) Segurança não deixa (10) sem motivo _____	ACEITA_P () MOTIVO_NAO ()
SE A RESPOSTA FOR SIM CONTINUE A PESQUISA.	
SEÇÃO I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO PENAL	
Q.01- Cidade _____	CIDAD ()
Q.02- Presídio _____	PRESIDIO ()
Q.03- Número de registro _____	N_REGIST ()
Q.04- Código penal _____	N_CRIME ()
Q.05- Unidade prisional _____	LOCAL_PR ()
Q.06- Número da cela _____	N_CELA ()
Q.07- Tempo na unidade _____	TEMP_PRES ()
Q.08- Tempo previsto de reclusão _____	TEMP_PENA ()
SEÇÃO II – DADOS SOCIODEMOGRAFICOS	
Q.09- Você já ficou preso antes? (0) Sim (1) Não Se a resposta for SIM , por quanto tempo? _____(mês) Qual (is) Estado (s) você ficou preso antes? _____	PRES_ANT() TEP_PRES()

	ESTD_PRES()
Q.10- Qual o motivo da sua prisão anterior? _____	MOT_PRS()
Q.11- Você já foi menor infrator? (0) Sim (1) Não	MENOR()
Q.12- Por quanto tempo você está preso? _____ Mês	TEP_PRESO()
Q.13- Mudou de pavilhão ou cela atualmente? (0) Sim (1) Não	MUD_PV ()
Q.14- Quantas pessoas ficam na sua cela? _____	PRES_CELA()
Q.15- Qual o tamanho da cela? _____	TAM_CELA()
Q.16- A cela tem janela? _____	JAN_CELA()
SEÇÃO III - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
Q.17- Como você se classifica em relação à sua cor/raça? (1) Branco; (2) Negro; (3) Amarelo/Asiático; (4) Pardo/Moreno; (5) Indígena;	COR ()
Q.18- Qual o seu estado civil? (1) Casado(a)/união estável; (2) Solteiro(a); (3) Separado ou divorciado(a); (4) Viúvo(a) Se SIM , para o item (1): Sua parceria está presa? (0) Sim (1) Não	EST_CVIL () PARCE_PRESA()
Q.19- Você tem religião? (1) Não; (2) Católica; (3) Evangélica; (4) Espírita; (5) Outra	RELIG()
Q.20- Você estudou até que série (anos de estudo formal)? _____	ESCOL()
Q.21- Você sente atração sexual por: (leia as opções, caso o participante não entenda) (1) Mulher; (2) Homem; (3) Homem e Mulher;	ATR_SEX ()
Q.22- Você se identifica como: (1) Heterossexual; (2) Homossexual; (3) Bissexual; (4) Transgênero	OR_SEX ()
Q.23- Qual a sua profissão/ocupação? _____	PROF()
Q.24- Qual a sua renda MENSAL? _____	RENDA()
Q.25- De onde vem sua renda?(pode marcar mais de uma opção) (88) Não se aplica (1)empregado com salário regular (2) trabalho temporário/autônomo (3)encontra-se sob benefício (4) conta com renda do conjugue/parente (5) "Bico" (6) prostituição (7) fontes ilegais (8)outros especifique _____	OND_RENDA()
Q.26- Você participou do trafico de drogas? Pessoas? (1) Não; (2) Sim; (3) Recusou Se SIM, Quando? (1) antes de ser preso; (2) preso; (3) Ambos.	TRAFICO() TRF_QDO()

SEÇÃO IV – DADOS SITUAÇÃO DE SAÚDE

Q.27- Qual o seu peso? _____	PESO()
------------------------------	---------

Q.28- Qual a sua altura? _____	ALTURA()
Q.29- Você tem problemas de diabetes (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	DIAB()
Q.30- Você tem problemas de coração (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	CORACÃO()
Q.31- Você tem problemas de pressão alta (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	PRESSÃO()
Q.32- Você tem problemas de rins (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	RINS()
Q.33- Você tem problemas de fígado (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	FIGADO()
Q.34- Você tem problemas de nervos (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	NERVOS()
Q.35- Você tem problemas de pele (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	PELE()
Q.36- Você tem problema psicológico (<i>diagnóstico médico</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	PSICOL()
Q.37- Você já ficou internado durante a prisão por causa desses problemas? (0) Sim; (1) Não. Se SIM : Qual o local? (1) No presídio; (2) Fora do presídio; (3) Ambos.	INTERNA() OND_INTERN()
Q.38- Quando você fica doente quem te ajuda? (1) preso responsável; (2) amigo cela (3) advogado (4) direitos humanos (5) profissional	AJUD_DOE()
Q.39- Você já tocou em sangue de outra pessoa (<i>jogando bola, briga, prestando socorro</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	SG_OUT()
Q.40- Você já fez pequenas cirurgias no presídio (retirada pinta, dente, unha encravada, etc)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe. Se SIM , Quem Fez? _____	CIRUG() QUEM_CIR()
Q.41- Você já tomou medicamento na veia no presídio? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	MED_PRES()
Q.42- Você toma remédio para alguma doença? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe O remédio é prescrição médica? (1) Não; (2) Sim; (3) às vezes Se SIM : Qual a doença? _____	REMED_DOE() REMED_MED() QUAL_DOEN()
Q.43- Você toma hormônio (<i>ficar musculoso</i>)? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	HOMONI()
Q.44- Você já fez exame próstata? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe Se SIM : Qual? (1) Sangue (PSA); (2) Toque; (3) Ambos Quer fazer? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe Pq? _____	EX_PROSTA() TP_PROSTA()

	PQ_PROSTA()
Q.45- Você recebe preservativo? (0) Sim; (1) Não ; Se SIM , Quem? (1) Compro aqui; (2) Familiares; (3) parceria traz; (4) Presídio (5) outros	REC_PRSER() QM_PRESER()
Q.46- Você conhece quais os tamanhos de preservativo? _____	PRESER_T()
Q.47- Você usa preservativo feminino? (1) Não conhece; (2) Sim; (3) Não ;	PREV_FEM()
SEÇÃO V – DADOS COMPORTAMENTOS DE RISCO - SEXUAL	
Q.48- Com que idade você fez sexo pela primeira vez? _____	IDA_SEX()
Q.49- Você já transou com quantas pessoas em toda sua vida? _____	QT_SEXO()
Q.50- Você alguma vez na vida já fez sexo <i>(pode marcar mais de uma opção):</i> (1) Vaginal, (2) Oral, (3) Anal; (4) Com o dedo; (5) Sexo em grupo (mais de dois)	SEX_VAG() SEX_ORAL() SEX_ANAL() SEX_DEDO() SEX_GRP()
Q.51- Você já teve relação sexual com pessoas do mesmo sexo <i>(inclusive na adolescência)?</i> (1) Sim; (2) Não ; (3) Recusou	SEX_SEU()
Q.52- Você já teve relação sexual com profissional do sexo? (1) Sim; (2) Não ; (3) Recusou	SEX_PROST()
Q.53- Você já PAGOU dinheiro/drogas/comida/benefício na prisão em troca de sexo? (0) Sim; (1) Não ; (8) Recusou	SEX_PAGO()
Q.54- Você já RECEBEU dinheiro/drogas/comida/benefício na prisão em troca de sexo? (0) Sim; (1) Não ; (8) Recusou	SEX_RECEB()
Q.55- Você já foi forçado(a) fisicamente a ter relações sexuais contra sua vontade? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe; (88) Recusou No presídio? (1) Sim; (2) Não (3) Ambos	FORÇ_SEX() OND_SEXFÇ()
Q.56- Você já teve relação sexual com parceria portador do IST/HIV/AIDS? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Você usou camisinha durante esta relação? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe;	SEX_HIV() SEX_HIVPRV()
Q.57- Você já teve relação sexual com parceria usuária de drogas? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Você usou camisinha durante esta relação? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe;	SEX_DROG()

	SEX_DRGPR()
Q.58- Você tem/teve parceria sexual atualmente? (0) Sim; (1) Não Se SIM : Com quantos parceiros você teve relação (6 meses)? _____ Com quem? (pode marcar mais de uma) (1) companheiro(a) de cela; (2) Prostituta(o); (3) Esposa(o); (4) Conhecida(o) (5) Presa(o)	PARC_SEX() NPARC_SEX() PARC_CELA() PARC_PROT() PARC_ESP() PARC_CONH() PARC_PRES()
Q.59- Com parceria fixa, você usa/usou camisinha? (1) Nunca; (2) Às vezes; (3) Sempre; Por quê? _____	PREV_FIXA() PGPREV_FX()
Q.60- Com parceria eventual, você usa/usou camisinha? (1) Nunca; (2) Às vezes; (3) Sempre Por quê? _____	PREV_EVNT() PGPREV_EV()
Q.61- O preservativo já estourou com você em alguma relação sexual? (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. O que você fez? _____	PREV_EST() FEZ_PREV()
SEÇÃO VI – CONHECIMENTO	
Q.62- Você já fez o teste para HIV? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Qual foi o resultado? (1) Positivo; (2) Negativo; (99) Não sabe; (8) Recusou Você sabe dizer o ano do seu diagnostico da infecção pelo HIV? _____ Se Sim, Como esta o tratamento? (1) Em andamento; (2) Abandonou Você sabe dizer o ano que começou a tratar o HIV? _____ Quais os remédios que você utiliza para o tratamento do HIV? _____ _____	TEST_HIV() HIV_RESUL() ANO_HIV() TRAT_HIV() TRA_ANO() MED_HIV()
Q.63- Você já fez o teste para Hepatite B? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Qual foi o resultado? (1) Positivo; (2) Negativo; (99) Não sabe; (8) Recusou Se Sim, Como esta o tratamento? (1) Terminou; () Em andamento; () Abandonou	TEST_HBV() HBV() TRAT_HBV()

Q.64- Você já fez o teste para Hepatite C? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Qual foi o resultado? (1) Positivo; (2) Negativo; (99) Não sabe; (8) Recusou Se Sim , Como esta o tratamento? (1) Terminou; () Em andamento; () Abandonou	TEST_HCV() HCV() TRAT_HCV()
Q.65- Você já fez o teste para SÍFILIS? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Qual foi o resultado? (1) Positivo; (2) Negativo; (99) Não sabe; (8) Recusou Se Sim , Como esta o tratamento? (1) Terminou; () Em andamento; () Abandonou	TEST_SIF() SIF() TRAT_SIF()
Q.66- Você já apresentou algum desses sinais e sintomas? <i>(pode marcar mais de uma opção)</i> (1) Nenhum; (2) Corrimento; (3) Feridas na genitália; (4) Verrugas no pênis/vagina/ânus; (5) Dor pélvica/pé da barriga; (6) Dor e ardência/queimação ao urinar; (7) Coceira O que você fez? _____	SIN_IST() FEZ_IST()
Q.67- Você já teve Doença (Infecção) Sexualmente Transmissível? (0) Não;(1) Sim; (99) Não sabe Se SIM : Qual? _____ Fez tratamento? (0) Sim; (1) Não ; Se SIM : Qual? _____	IST() QUAL_IST() TRAT_IST()
Q.68- Qual pessoa você acha que tem mais risco de pegar IST <i>(pode marcar mais de uma opção)?</i> (1) Homem (2) Mulher (3) Homossexual homem (4) Homossexual mulher (5) Transgênero Por quê? _____	RISC_MAIS() RISC_PQ()
Q.69- Você ficaria em uma cela com uma pessoa com HIV? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe PQ? _____	CELA_HIV()
Q.70- Quais as hepatites podem ser transmitidas por inseto, como mosquito ou pernilongo? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	MOSCA()
Q.71- Quais as hepatites podem ser transmitidas por uso de banheiro público? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	BANHEIRO()
Q.72- Quais as hepatites podem ser transmitidas por compartilhar escova de dente? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	ESCOVA()
Q.73- Quais as hepatites podem ser transmitidas compartilhar seringas? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	SERINGA()
Q.74- Quais as hepatites podem ser transmitidas ao não usar preservativo? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	PRESERV()
Q.75- Quais as hepatites podem ser transmitidas por compartilhar alicate, lixa? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	OBJETO()
Q.76- Quais as hepatites podem ser transmitidas por hemodiálise, endoscopia? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	HEMOD()
Q.77- Quais as hepatites podem ser transmitidas em tatuagem e piercing? (1) Hepatite A; (2) Hepatite B; (3) Hepatite C; (4) Hepatite D; (99) Não sabe.	TATOO()
Q.78- Você conhece hepatite C? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe	SAB_HCV() VAC_HCV()

Se SIM . Tem vacina? _____	
Q.79- Você conhece hepatite A? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM . Tem vacina? _____	SAB_HAV() VAC_HAV()
Q.80- Você conhece hepatite B? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM . Tem vacina? _____	SAB_HBV() VAC_HBV()
Q.81- Você já foi vacinado contra hepatite B? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM , quantas doses? _____ Anotar se tiver no prontuário _____	VACI_HBV() DOSE() PRONT()
Q.82- Você já foi vacinado contra hepatite A? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM , quantas doses? _____ Anotar se tiver no prontuário _____	VACI_HAV() DOSE() PRONT()
Q.83- Você conhece alguém com hepatite? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM . Qual hepatite? (1) HAV; (2) HBV; (3) HCV; (4) Não sabe Se SIM . Quem? (1) Mãe; (2) Pai; (3) Irmão; (4) Cônjuge; (5) Filho(a); (6) Amigo de cela; (7) outros	ALG_HEP() QUAL() QUEM()
Q.84- Você conhece alguém com HIV/AIDS? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM . Quem? (1) Mãe; (2) Pai; (3) Irmão; (4) Cônjuge; (5) Filho(a); (6) Amigo de cela; (7) outros	ALG_HIV() QUEM()
Q.85- Você conhece alguém com tuberculose? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM . Quem? (1) Mãe; (2) Pai; (3) Irmão; (4) Cônjuge; (5) Filho(a); (6) Amigo de cela; (7) outros	ALG_TB() QUEM()
SEÇÃO VII – DADOS COMPORTAMENTOS DE RISCO	
Q.86- Você já usou droga ilícita? (0) Sim; (1) Não ; Se SIM : Qual? (pode marcar mais de uma opção) (1) Maconha; (2) Cocaína injetada; (3) coceína jumada (4) Crack; (5) Merla; (6) Pasta base; (7) Oxi; (8) Cola/solvente/tiner; (9) Lança perfume; (10) Anfetaminas (11) _____ Compartilhou: (1) Seringa/agulha; (2) Canudo; (3) Cachimbo; (4) Lata; (5) Copo (6) Outros	DROG() Q_DROG() COMP_DRG()
Q.87- Você já usou droga na veia? (0) Sim; (1) Não Se SIM : Você compartilhou a mesma seringa/agulha? (0) Não; (1) Sim; (99) Não sabe	DROG_VEI() DROG_SG()
Q.88- Você já tomou alguma bebida alcoólica? (1) Não bebe; (2) bebe todos os dias; (3) bebe aos finais de semana (4) bebe pelo menos uma vez na semana; (5) bebe menos de uma vez por mês	ALCOL()
Q.89- Você já fumou? (1) Não; (2) todos os dias; (3) Parei	FUMO()

Q.90- Você já recebeu transfusão de sangue? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe; Se SIM : Quando? (1) Antes de 1994; (2) Depois de 1994; (99) Não sabe;	TRANSF()
Q.91- Você já compartilhou objetos com outras pessoas? (0) Sim; (1) Não Se SIM , Qual? (1) Alicate; (2) Cortador de unha; (3) Escova de dente; (4) Lâmina de barbear	OBJ()
Q.92- Você tem <i>piercing</i> no corpo (vale brinco)? (0) Sim; (1) Não. Se SIM . Quantos? _____ Onde fez? (1) Presídio; (2) Fora; (3) Ambos	PIERG()
Q.93- Você tem tatuagem no corpo? (0) Sim; (1) Não; Se SIM . Quantos? _____ Onde fez? (1) Presídio; (2) Fora; (3) Ambos	TATOO() QT_TATO() OND_TATO()
Q.94- Você já fez acupuntura? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe;	ACUMP()
Q.95- Você já fez tratamento de dente? (0) Sim; (1) Não; Se SIM : Com quem? (1) Prático; (2) Dentista/Graduado (3) Colegas (4) Não sabe graduação	DENTE() TP_DET()
Q.96- Você tem cabresto no pênis (circuncisão) (0) Sim; (1) Não; Se Não : Como? (1) Rompeu na adolescência; (2) Rompeu Jovem; (3) Cirurgia; (4) Não sabe	CIRCU() MT_CIRCU()
SEÇÃO VIII – DADOS TUBERCULOSE	
Q.97- Você já fez o teste para tuberculose? (0) Sim; (1) Não ; (99) Não sabe Se SIM : Qual foi o resultado? (1) Positivo; (2) Negativo; (99) Não sabe; Se Sim , Como esta o tratamento? (1) Terminou; () Em andamento; () Abandonou	TEST_TB() TB_RESUL()
Q.98- Você tem a marca vacina BCG? (olhar o braço direito) (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe	BCG()
Q.99- Você é um sintomático respiratório? (0) Sim; (1) Não; (99) Não sabe Definição = SINTOMÁTICO RESPIRATÓRIO: (tosse por mais de duas semanas) E/OU (febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e cansaço/fadiga).	SR_TB()
ESTUDO DROGAS SSIST – OMS?	
Q.100- Você vai participar do estudo? (0) Sim; (1) Não	SSIST()
ESTUDO CONHECIMENTO HIV?	
Q.101- Você vai participar do estudo? (0) Sim; (1) Não	CONH()
ESTUDO VACINA	
Q.102- Você quer receber a vacina contra hepatite B? (0) Sim; (1) Não Motivo: _____	VAC_REC() MOTIV()
Q.103- Você vai participar do estudo? (0) Sim; (1) Não Motivo: _____	VAC_EST() MOTIV()
Q.104- Vacina (imunobiológico) escolhida	VACINA()

(Laboratório) _____	
Q.105- Esquema escolhido: (1) Tradicional; (2) Acelerado;	ESQ_VC()
Q.106- (1) Primeira data ____/____/____ Eventos adversos: (1) Calor; (2) Rubor; (3) Enduração; (4) Febre; (5) Dor; Qto _____	1_DATA()
Q.107- (2) Segunda data ____/____/____ Eventos adversos: (1) Calor; (2) Rubor; (3) Enduração; (4) Febre; (5) Dor; Qto _____	2_DATA()
Q.108- (3) Terceira data ____/____/____ Eventos adversos: (1) Calor; (2) Rubor; (3) Enduração; (4) Febre; (5) Dor; Qto _____	3_DATA()
Q.109- (4) Quarta data ____/____/____ Eventos adversos: (1) Calor; (2) Rubor; (3) Enduração; (4) Febre; (5) Dor; Qto _____	4_DATA()
Q.110- Local de aplicação: () Deltoide; () Ventroglúteo; () DorsoGlúteo	LOCAL_VAC()
Q.111- Abandono do estudo? Motivo: _____	ABAND() MOT_ABD()
ESTUDO QUALITATIVO	
Você vai participar do estudo? (0) Sim; (1) Não Critério: _____ Motivo recusa: _____	QUALI() CRIT() MOT_NAO()
RESULTADO TESTE RÁPIDO	
HIV 1 e 2: (1) Positivo (2) Negativo Laboratório _____	RES_HIV()
HIV- Fluido oral: (1) Positivo (2) Negativo Laboratório _____	RES_HIV2()
Hepatite B: (1) Positivo (2) Negativo Laboratório _____	RES_HBV()
Hepatite C: (1) Positivo (2) Negativo Laboratório _____	RES_HCV()
Sífilis: (1) Positivo (2) Negativo Laboratório _____	RES_SIF()
Tuberculose: (1) Positivo (2) Negativo Laboratório _____	RES_TB()
RESULTADO PROVA TUBERCULÍNICA	
Prova tuberculínica: (1) Positivo (2) Negativo	PT_TB()
Escaro: (1) Positivo (2) Negativo	ESC_TB()
Cultura: (1) Positivo (2) Negativo	CULT_TB()
Abandono do estudo? Motivo: _____	ABSD_TB() MOTV()

RESULTADO TESTE SOROLÓGICO				
Anti-HBs:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	ANTI_HBS()
HBsAg:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	HBSAG()
anti-HBc:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	ANTI_HBC()
Anti-HIV:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	ANTI_HIV()
Anti-HCV:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	ANTI_HCV()
Anti-HAV::	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	ANTI_HAV()
HTLV::	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	HTLV()
VDRL:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	VDRL()
Anti-T. pallidum:	(1) Reagente	(2) Não reagente	(3) Indeterminado	PALLID()
Anti-HBs: quantitativo	_____			ANTI_HBS_Q()
ANÁLISE PRONTUÁRIO				

Visto do supervisor de coleta _____
 Entrevistador: _____

ANEXOS**Anexo A – Carta de Anuência**

Estado de Goiás
Secretaria de Segurança Pública e Administração Penitenciária
Superintendência de Reintegração Social e Cidadania
Gabinete



SUPERINTENDÊNCIA DE REINTEGRAÇÃO SOCIAL E CIDADANIA

CARTA DE ANUÊNCIA PARA AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA

Ilmo. Prof. Dr.
Marcos André de Matos
Docente na Universidade Federal de Goiás.

A Superintendência de Reintegração Social e Cidadania – SUPRESC, está de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado: *“Atenção Integrada à Saúde da População Privada de Liberdade e Trabalhadores do Sistema Prisional: Subsídios para a Saúde Prisional e Saúde do Trabalhador no Âmbito do Sistema Único de Saúde”*, coordenado pelo pesquisador Dr. Marcus André de Matos, Professor da Universidade Federal de Goiás, desenvolvido em conjunto com o esta Superintendência.

A SUPRESC apóia e se faz parceira no desenvolvimento da referida pesquisa, autoriza e requer que tais coletas de dados durante os meses de novembro de 2017 até dezembro de 2020, sejam repassadas na íntegra a essa Superintendência de Reintegração Social e Cidadania.

Insto se faz que tais dados coletados sejam mantidos em absoluto sigilo de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS) 196/96 que trata da Pesquisa envolvendo Seres Humanos. Saliento ainda que tais dados sejam repassados à Superintendência de Reintegração Social e Cidadania.

Atenciosamente,


FABRÍCIO BONFIM
Superintendente de Reintegração Social e Cidadania

Secretaria de Estado Da Administração Penitenciária e Justiça
Travessa Bezerra de Meneses (Rua 94 A) Qd 18, nº 12 Setor Sul, Goiânia/Goiás, CEP 74.080-300
Telefones: (62) 3201-8198 , Fax: (3201-8199 E-mail: supresc@gmail.com NSSL/Supresc

Anexo B- Fomento



ESTADO DE GOIÁS
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA

CHAMADA PÚBLICA 03/2015**PROGRAMA PRIMEIROS PROJETOS - PPP****RESULTADO FINAL****CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

PROPONENTE	INSTITUIÇÃO DE VÍNCULO	ÁREA DO CNPQ	MUNICÍPIO	VALOR RECOMENDADO
ALESSANDRO RIBEIRO DE MORAIS	IF GOIANO	ZOOLOGIA	RIO VERDE	R\$ 35.750,00
ELISA FLÁVIA LUIZ CARDOSO BAILÃO	UEG	GENÉTICA	ANÁPOLIS	R\$ 50.000,00
EVERTON TIZO PEDROSO	UEG	ECOLOGIA	MORRINHOS	R\$ 50.000,00
MARCELA YAMAMOTO	UEG	ECOLOGIA	ANÁPOLIS	R\$ 32.330,65
NILZA NASCIMENTO GUIMARÃES	PUC-GO	MORFOLOGIA	GOIÂNIA	R\$ 50.000,00

CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROPONENTE	INSTITUIÇÃO DE VÍNCULO	ÁREA DO CNPQ	MUNICÍPIO	VALOR RECOMENDADO
CATIA LIRA DO AMARAL	UEG	FARMÁCIA	ANÁPOLIS	R\$ 50.000,00
JOAO ALVES DE ARAUJO FILHO	UFG	MEDICINA	GOIÂNIA	R\$ 31.625,00
MARCELO COSTA DE PAULA	IFG	EDUCAÇÃO FÍSICA	GOIÂNIA	R\$ 50.000,00
MARCOS ANDRÊ DE MATOS	UFG	ENFERMAGEM	GOIÂNIA	R\$ 49.993,05

Goiânia, 27 de julho de 2016.

Maria Zaira Turchi

Presidente

ANEXO C – Fomento CNPQ

Chamadas Públicas

As Chamadas Públicas para projetos de pesquisa e bolsas do CNPq estão organizadas nas abas do menu principal em "Abertas", "Encerradas" e "Resultados".

Universal 01/2016 - Faixa A - até R\$ 30.000,00

A presente chamada pública tem por objetivo selecionar propostas para apoio financeiro a projetos que visem contribuir significativamente para o desenvolvimento científico e tecnológico do país, em qualquer área do conhecimento. As propostas devem observar as condições específicas estabelecidas na parte II - Regulamento, anexo a esta chamada pública, que determina os requisitos relativos ao proponente, cronograma, recursos financeiros a serem aplicados nas propostas aprovadas, origem dos recursos, item financiável, prazo para execução dos projetos, critérios de elegibilidade, critérios e parâmetros objetivos de julgamento e demais informações necessárias.

• [FAQ - Universal 2016](#)

Marcos Aurélio Oliveira da Silva	Faixa A	Universidade Federal da Bahia	BA	UFBA	NE
Marcos Polo Moreno de Souza	Faixa A	Universidade Federal de Rondônia	RO	UNIR	NO
Marcos Schreck	Faixa A	Universidade Federal do Maranhão	MA	UFMA	NE
Marcos Sérgio Molinari	Faixa A	Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro	RJ	PUC-Rio	SE
Marcos André de Matos	Faixa A	Hospital das Clínicas	GO	UFG	CO
Marcos Aurélio Domingues	Faixa A	Universidade Estadual de Maringá	PR	UEM	SU
Marcos Correa Dias	Faixa A	Universidade Federal de Mato Grosso	MT	UFMT	CO
Marcos Fabio Henriques dos Santos	Faixa A	Universidade Federal do Rio de Janeiro	RJ	UFRJ	SE
Marcos Fabio Oliveira Marques	Faixa A	Universidade do Estado da Bahia	BA	UNEB	NE
Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Ángelo	Faixa A	Universidade Estadual de Montes Claros	MG	UNIMONTES	SE
Marcos Gomes Ghislandi	Faixa A	Universidade Federal Rural de Pernambuco	PE	UFRPE	NE
Marcos Honorato de Oliveira	Faixa A	Universidade de Brasília	DF	UnB	CO
Marcos Hortes Mafhara Chagas	Faixa A	Universidade Federal de São Carlos	SP	UFSCAR	SE
Marcos Inácio Marcondes	Faixa A	Universidade Federal de Viçosa	MG	UFV	SE
Marcos Jacome de Araújo	Faixa A	Universidade Federal do Piauí	PI	UFPI	NE
Marcos Jose Leite Santos	Faixa A	Universidade Federal do Rio Grande do Sul	RS	UFRGS	SU
Marcos Mansano Furlan	Faixa A	Universidade Federal da Grande Dourados	MS	UFOD	CO
Marcos Robalinho Lima	Faixa A	Universidade Estadual de Londrina	PR	UEL	SU
Marcos Roberto de Oliveira	Faixa A	Universidade Federal de Mato Grosso	MT	UFMT	CO
Marcos Roberto Kuhl	Faixa A	Universidade Estadual do Centro-Oeste	PR	UNICENTRO	SU
Marcos Thadeu Queiroz Magalhães	Faixa A	Universidade de Brasília	DF	UnB	CO
Marcos Veríssimo de Oliveira Cardoso	Faixa A	Universidade Federal de Minas Gerais	MG	UFMG	NE
Marcos Vinicius Colaço Gonçalves	Faixa A	Universidade do Estado do Rio de Janeiro	RJ	UERJ	SE
Marcos Alvarenga Soares	Faixa A	Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e	MG	UFVJM	SE
Marcos Vinicius Mariano de Souza	Faixa A	Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará	PA	UNFESSPA	NO
Margareth Guimarães Lima	Faixa A	Universidade Estadual de Campinas	SP	UNICAMP	SE

Anexo D- Teste Anti-HBc

Symbiosys

Anti HBc SYM

96 testes 192 testes 480 testes 960 testes
(Cod. 10006) (Cod. 10007) (Cod. 10061) (Cod. 10062)

KIT IMUNOENZIMÁTICO PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO "core" DO VÍRUS DA HEPATITE B EM SORO OU PLASMA HUMANO

SOMENTE PARA USO DIAGNÓSTICO "IN VITRO"
MS nº 80105220100

Fabricado por:
Symbiosys Diagnóstica Ltda. CNPJ: 04.299.232/0001-43
Rua Blazio Viontini 350/360 - Leme - S.P. 13614-330
Fone: (19) 3554 8621
Responsável Técnico:
Sílvia Maria Meigs Duarte - CRF - SP: 15.502

1. Introdução

A detecção dos anticorpos contra o antígeno "core" de Hepatite B (anti HBc) é utilizada no monitoramento da Hepatite B. Os anticorpos anti HBc aparecem no sangue dos pacientes pouco depois do aparecimento do antígeno de superfície do vírus (HBsAg) e permanecem também quando este desaparece e os anticorpos anti HBsAg não são mais detectáveis; portanto, na ausência do HBsAg e dos anticorpos anti HBsAg, a presença dos anticorpos anti HBc indicam infecção recente, portanto, sangue potencialmente infeccioso. Os anticorpos contra HBsAg podem ser tanto da classe IgM quanto IgG. Os anticorpos da classe IgM aparecem mais precocemente e chegam a um máximo na fase aguda da doença, ao contrário os anticorpos da classe IgG que podem permanecer durante anos sem indicar infecção ativa.

Como os testes ELISA não são 100% seguros na detecção dos anticorpos anti HBc, o resultado positivo para anticorpos anti HBc deve ser confirmado utilizando um outro método específico.

O resultado negativo de um teste ELISA para anticorpos anti HBc, todavia, não exclui com certeza a presença dos anticorpos anti HBc. Contudo, o teste ELISA é hoje em dia ainda o melhor método serológico para identificação do sangue procedente das pessoas positivas para anti HBc, com ampla margem de segurança.

2. Descrição da finalidade

O kit "Anti HBc SYM" é um ensaio baseado na técnica de ELISA, competitivo para a detecção de anticorpos contra o antígeno "core" do vírus da Hepatite B em soro ou plasma. Para uso Diagnóstico "In vitro". Para uso por profissionais da saúde.

3. Descrição do princípio de ação

Nas cavidades das microplacas sensibilizadas com o antígeno "core" (HBcAg) purificado, adicionam-se as amostras e anticorpos anti HBc conjugados com peróxido de ribonucleoproteína (HRPO), que competem com as amostras em ligar-se ao antígeno na fase sólida. Após aspiração e lavagem, outros componentes da

descongelar várias vezes as amostras.

- Evitar a adição de conservante nas amostras, especialmente ázida sódica, que inibe a reação enzimática.

10. Preparo de Reagentes

- Solução de Lavagem (concentrada): Para o frasco de 30 mL, diluir o conteúdo até 600 mL de H₂O destilada, para os frascos de 60 mL, diluir o conteúdo até 1200 mL de H₂O destilada. Caso estejam presentes cristais não dissolvidos, suspensões ou outra vez, colocando o frasco em 37°C por alguns minutos. A solução diluída permanece estável por 1 mês em 2-8°C.

11. Instruções de Lavagem

Um bom procedimento de lavagem é essencial para obtenção de resultados corretos e confiáveis. Recomendamos o uso de uma lavadora de microplacas, com parâmetros padronizados de dispensação e aspiração. Geralmente são realizados 4 a 5 ciclos de aspiração e dispensação da solução de lavagem, sendo que utiliza-se um volume de aproximadamente 300 µL para cada cavidade por ciclo de lavagem.

Este procedimento realizado constantemente evita resultados falso positivos devido a lavagens inadequadas. Usando-se este tipo de equipamento, recomendamos realizar um ciclo inicial com água destilada antes de começar a lavagem da placa com a Solução de Lavagem. Se após todos os ciclos houver sobre a solução nas cavidades, verter a placa sobre um papel absorvente e batê-la contra o papel para retirar o excesso do líquido.

Em caso de procedimento manual realizar o procedimento como descrito acima, porém tomando cuidado com as dispensações e aspirações para que estas sejam as mais homogêneas possíveis.

12. Procedimento do Teste

Esperar até que os reagentes e as amostras cheguem a temperatura ambiente. Agitar as amostras por meio de inversão antes de usar.

- Preparar o número de cavidades necessárias para a dosagem das amostras, do Controle Negativo em triplicata e do Controle Positivo em duplicata e uma cavidade para o Branco.
- Dispensar 50 µL de cada Controle e amostras nas cavidades respectivas.
- Adicionar 50 µL de Conjugado em todas as cavidades, exceto no do Branco.
- Cobrir a microplaca com a etiqueta adesiva e agitar delicadamente.
- Incubar por 30 minutos em 37°C.
- Retirar a cobertura adesiva e lavar as cavidades 6 vezes com 300 µL de Solução de Lavagem diluída (ver item Instruções de Lavagem).
- Dispensar 50 µL de Cromógeno a 60 µL de Substrato em todas as cavidades e agitar delicadamente.
- Incubar por 10 minutos em 37°C longe da luz intensa.
- Adicionar 50 µL de Solução Bloqueadora em todas as cavidades, usando a mesma sequência de dispensação do cromógeno e substrato.
- Ler a densidade óptica das soluções a 450 nm em um espectrofotômetro de preferência biométrico, com comprimento de onda de referência a 620-630 nm. A leitura deve ser realizada dentro de 30 minutos do fim da dosagem.

13. Procedimentos de cálculos e obtenção dos resultados

Especificações de validação

Controles de validação do teste devem ser feitos cada vez que o kit é usado, para qualificar os resultados.

Critério	DO (450 nm)
Controle Negativo	> 0,800
Controle Positivo	< 0,100

Caso uma das replicatas dos controles estiver fora dos critérios, descartar o valor para efetuar os cálculos.

amostra e do conjugado não ligados são removidos.

A atividade enzimática fixada na fase sólida, agindo com a solução cromógeno substrato, gera um sinal óptico que é inversamente proporcional a quantidade de anti HBc presente na amostra.

A intensidade da cor é inversamente proporcional a medida por meio da leitura espectrofotométrica a 450 nm com referência em 620/630 nm.

4. Reagentes do Kit

Os reagentes são suficientes para 96, 192, 480 e 960 determinações.

Configuração	96	192	480	960
Microplaca	1	2	5	10
Controle Negativo	1 frasco 1,2 mL	1 frasco 2,0 mL	1 frasco 4,0 mL	2 frascos 4,0 mL
Controle Positivo	1 frasco 1,2 mL	1 frasco 2,0 mL	1 frasco 4,0 mL	2 frascos 4,0 mL
Conjugado	1 frasco 7,5 mL	1 frasco 15 mL	1 frasco 30 mL	1 frasco 60 mL
Solução Lavagem	1 frasco 30 mL	1 frasco 60 mL	2 frascos 60 mL	3 frascos 60 mL
Cromógeno	1 frasco 6,0 mL	1 frasco 12 mL	1 frasco 30 mL	1 frasco 60 mL
Substrato	1 frasco 6,0 mL	1 frasco 12 mL	1 frasco 30 mL	1 frasco 60 mL
Solução Bloqueadora	1 frasco 6,0 mL	1 frasco 12 mL	1 frasco 30 mL	1 frasco 60 mL

- Microplaca sensibilizada: microplacas sensibilizadas com antígeno "core" do vírus HBV purificado. Cada microplaca vem dentro de um envelope lacrado. Deixar que as microplacas atinjam a temperatura ambiente antes de abrir o envelope; fechar as tiras não usadas no envelope e armazenar em 2-8°C.
- Controle Negativo: Solução tampão não reativo para anticorpo anti HBc. Contém 0,1% de Proclon como conservante. Pronto para uso.
- Controle Positivo: Solução tampão contendo plasma humano reativo para anticorpo anti HBc. Contém 0,1% de Proclon como conservante. Pronto para uso.
- Conjugado: Solução tampão contendo anticorpo monoclonal anti HBc conjugados com peróxido de ribonucleoproteína (HRPO). Contém 0,1% de Proclon como conservante. Pronto para uso.
- Solução de Lavagem (concentrada): Tampão PBS-Tween 20 a Kathon como conservante; concentrada 20x. Diluir e conteúdo do frasco antes do uso. (Ver item Preparo de Reagentes) ESTE REAGENTE É COMUM A TODOS OS KITS SYM.
- Cromógeno: Tetrametilbenzidina em solução tampão. Pronto para uso. Note: conservar protegido da luz.
- Substrato: Solução de Peróxido de hidrogênio. Pronto para uso.
- Solução bloqueadora: H2SO4 1N. Pronto para uso. ESTE REAGENTE É COMUM A TODOS OS KITS SYM.
- Etiqueta adesiva para a microplaca.
- Instruções de Uso.

5. Materiais, artigos, acessórios, insumos ou equipamentos necessários e não fornecidos:

- Micropipetas automáticas e ponteiros descartáveis com capacidade 50, 300 µL e 1000 µL.
- Vidraria graduada.
- Timer (Temporizador).
- Estufa com temperatura regulável a 37°C ± 1°C.
- Bomba aspiradora ou aparelho automático para lavagem das microplacas.
- Espectrofotômetro de precisão para microplacas, com possibilidade de medida em absorbância no intervalo 0-3,0 A e com comprimento de onda de 450 e 620-630 nm.
- H₂O destilada.

Resultados

Interpretação dos resultados

Cálculo do valor do cut-off:

$$\text{Cut-off} = \text{Média CN} \times 0,3$$

Se todos os critérios acima forem atendidos, os resultados são interpretados com relação ao valor de DO das amostras (S) e o valor de cut-off (CO) de acordo com a seguinte tabela:

S/CO	Interpretação
< 0,9	Reagente
0,9 - 1,0	Indeterminado
> 1,0	Não Reagente

O resultado Não Reagente indica que o paciente não foi infectado com HBV. O resultado Reagente indica que o paciente foi infectado com HBV. Caso o resultado apresente-se indeterminado, coletar uma nova amostra e testar novamente.

Exemplo de cálculo:

$$\text{Média do Controle Negativo DO 450nm} = 1,800$$

$$\text{Cut-off} = 1,800 \times 0,3 = 0,540$$

Amostra #1	DO 450nm=1,680	Negativo
Amostra #2	DO 450nm=0,158	Positivo

14. Características do Produto

Sensibilidade

A sensibilidade clínica do produto foi determinada testando um painel de 51 amostras positivas com testes disponíveis no mercado. A sensibilidade clínica foi de 100%.

Especificidade

A especificidade foi determinada testando um painel de 335 amostras negativas, em paralelo com testes disponíveis no mercado. Os resultados obtidos mostraram uma especificidade de 98,6%. Em outro estudo realizado por laboratório parceiro testou-se 607 amostras negativas e o % de especificidade ficou em 99,2%.

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade foi calculada testando duas amostras em 10 replicatas. Foram obtidos os seguintes resultados:

Negativo: média DO 450: 1,813; desvio padrão 0,029; CV 1,6%
Positivo: média DO 450: 0,321; desvio padrão 0,052; CV 16,3%

Repetitividade

A repetitividade foi avaliada testando duas amostras em 3 lotes diferentes.

Negativo: média DO 450: 1,841; desvio padrão 0,041; CV 2,2%
Positivo: média DO 450: 0,338; desvio padrão 0,047; CV 13,9%

6. Condições de armazenamento e transporte do produto

- O kit deve ser mantido em 2-8°C.
- Manter as tiras não utilizadas em 2-8°C no envelope da microplaca, seguramente fechado, essas tiras são estáveis até dois meses após a abertura.
- Fechar adequadamente os reagentes após o uso e mantê-los em 2-8°C, dessa forma os reagentes que compõem o kit são estáveis até dois meses após a abertura dos frascos.
- As datas do vencimento de cada reagente são indicadas nos respectivos rótulos.
- Evitar a exposição do cromógeno-substrato à luz.

7. Precauções com o uso do produto

- O kit "Anti HBc SYM" é somente para uso diagnóstico "in vitro".
- Não misturar reagentes de lotes ou produtos diferentes.
- Não usar os reagentes depois da data do vencimento.
- Usar vidraria perfeitamente limpa e isenta de contaminações de íons metálicos ou substâncias oxidantes.
- Usar água destilada, conservada em recipientes perfeitamente limpos.
- Evitar contaminações entre amostras e reagentes; para tal fim é aconselhável usar pipetas com ponteiros descartáveis para cada amostra e para cada reagente. Evitar o contato das ponteiros com as bordas das cavidades das microplacas para não ocorrer contaminação cruzada.
- Realizar todas as etapas do procedimento de teste cuidadosamente, a fim de obter resultados confiáveis. Respalhar os tempos de incubação dispensando o cromógeno-substrato e a solução bloqueadora em um tempo não superior aos 3-4 minutos; dispensar a solução bloqueadora na mesma sequência.
- Caso a solução do cromógeno-substrato apresente cor azulada, antes do uso, decarte-a. Veragem inespecífica do substrato pode às vezes acontecer devido à contaminação durante o manuseio.

8. Instruções de Biosegurança

- Os materiais de origem humana utilizados no preparo deste kit foram testados para a presença dos anticorpos anti HIV, anti HCV e do HBsAg e resultaram negativos repetidas vezes. De qualquer modo nenhum teste atualmente disponível no mercado garante a ausência das agências virais responsáveis pela Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (HIV), Hepatite B e C. Todos os reagentes e todas as amostras de soro humano precisam ser considerados potencialmente infecciosos; portanto os descartes da dosagem precisam ser descontaminados e eliminados conforme oportuna regra de segurança.
- Orientações para o descarte dos reagentes: ANVISA RDC 308 Resíduos de Serviço de Saúde - D.O.U. de 10/12/2004.
 - Todo reagente e material descartável que for desprezado deve ser encaminhado em seu conteúdo integral para coleta de resíduos de serviço de saúde especializado de materiais potencialmente infecciosos.
 - Todos os resíduos de reagentes e materiais reutilizáveis, provenientes da reação devem ser imersos em solução de hipoclorito de sódio 0,5% por no mínimo 4 horas e enxaguando com água em abundância.
- A solução bloqueadora contém ácido sulfúrico, irritante para os olhos e pele, em caso de contato, lavar abundantemente com água.
- A azida sódica utilizada como conservante em alguns reagentes pode reagir com o chumbo e o cobre dos canos e tubulações, formando ázides de metal explosivo. Ao dispensar resíduos de reagentes nas pia, permitir que grande quantidade de água seja despejada em seguida.
- Não pipetar com a boca.
- Não comer, beber ou fumar no laboratório.
- Usar luvas descartáveis e proteger os olhos quando manusear amostras e durante o teste.
- Lavar as mãos quando terminar o procedimento.

9. Orientações sobre os cuidados com a amostra biológica

- A dosagem pode ser realizada usando soro ou plasma.
- As amostras fortemente lipídicas, lipídicas ou hemolizadas podem dar resultados errôneos.
- As amostras podem ser conservadas em 2-8°C por 24 horas; para períodos de tempo maiores conservá-las em -20°C. Aconselha-se não congelar a

GARANTIA

Este produto tem garantia de troca, desde que esteja dentro do prazo de validade e seja comprovado pelo Controle de Qualidade da Symbiosys Diagnóstica Ltda de que não houve falhas técnicas na execução, manuseio do teste e na conservação do produto.

Bibliografia

- 1-Almeida, D, Rubenstein, E.F, Stolt, New antigen-antibody system in Australia antigen positive hepatitis. Lancet, R 1225 (1971).
- 2-Hootegge J.H., Gerety R.J. and Barker L.F. Antibody to Hepatitis-B-Virus Core in Man. Lancet, R: 890-873, 1973.
- 3-Hootegge J.H., Seef L.B., Balaz Z.B., Gerety R.J. and Tabor E. Serologic Responses in HB. Viral Hepatitis (Vyas, G.N., Cohen S.N. and Schmidt R., eds) The Franklin Institute Press, 1976, pp. 219-242.
- 4-Krugman et al. DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. New Engl. J. Med., 290: 1331 (1974).

Anexo E - Teste Anti-HBs

Doc.: INS SAB.CE/port | Pág. 1 de 8 | Rev.: 4 | Data: 07/2013

Doc.: INS SAB.CE/port | Pág. 2 de 8 | Rev.: 4 | Data: 07/2013

HBsAb

Imunoensayo Enzimático para determinação qualitativa/quantitativa de anticorpos para Antígeno de superfície da Hepatite B em soro e plasma humano

- somente para uso diagnóstico "in vitro" -



DIA.PRO
Diagnostic Bioprobes Srl
Via G. Carducci n° 27
20099 Sesto San Giovanni
Milano - Italy
Phone +39 02 26007161
Fax +39 02 26007726
e-mail: info@dianopro.it

REF SAB.CE
96 Tests

HBs Ab

A. INTENÇÃO DE USO
Imunoensayo Enzimático (EUSA) para determinação qualitativa e quantitativa de anticorpos para Antígeno de superfície da Hepatite B em soro e plasma humano.
Apenas para Diagnóstico "in vitro".

B. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a infecção pelo Vírus da Hepatite B de seguinte forma:
"A Hepatite B é uma das principais doenças da humanidade e constitui um grave problema de saúde pública global. Hepatite significa inflamação do fígado, sendo a causa mais comum a infecção por um dos 8 vírus designados por Hepatite A, B, C, D e E. Todos estes vírus podem causar uma doença aguda com sintomas que podem durar várias semanas, incluindo o amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia); urina escura; fadiga extrema; náuseas, vômitos e dor abdominal. O indivíduo pode desenvolver essas e um ano a seguir novamente em forma. O vírus da Hepatite B pode causar infecção crônica; nestas, caso o paciente não consiga curar-se do vírus, desenvolvendo, ao fim de alguns anos, cirrose ou câncer do fígado."

O HBV é o tipo mais grave da hepatite viral e o único tipo causador de hepatite crônica para o qual existe uma vacina. O vírus da Hepatite B é transmitido pelo contato com o sangue ou com os fluidos corporais de uma pessoa infectada, à semelhança do vírus da imunodeficiência humana (HIV) causador da AIDS. Contudo, o HBV é entre 50 e 100 vezes mais infeccioso do que o HIV. As principais formas de se contrair uma infecção por HBV são: (i) transmissão Parto materno (de mãe para o bebê); (ii) transmissão de sangue contaminado; (iii) injeções e transfusões não seguras; (iv) contato sexual.

Em todo o mundo, a maioria das infecções verifica-se através da transmissão do vírus da mãe para o recém-nascido, de criança para criança num contexto doméstico e como consequência da realização de agulhas e seringas não esterilizadas. Em muitos países em desenvolvimento, quase todas as crianças acabam sendo infectadas com o vírus. Em muitos países industrializados como, por exemplo, a Europa ocidental e a América do Norte, o padrão de transmissão é diferente. Nestas áreas, a transmissão mãe-filho ou criança-criança representa apenas um terço das infecções crônicas antes da implementação de programas de vacinação infantil contra a Hepatite B. No entanto, a maioria das infecções nestas áreas é contrada na juventude devido a uma atividade sexual não protegida e ao uso de drogas injetáveis. Além disso, o vírus da Hepatite B é também a mais grave doença profissional dos profissionais de saúde e por isso a maior parte delas está vacinada contra a Hepatite B.

O vírus da Hepatite B não se transmite através de alimentos ou de água contaminada e não se transmite casualmente no local de trabalho. Verificam-se igualmente altas taxas de infecção crônica por HBV no sul da Europa Central e da Leste, no Oriente Médio e no sub continente indiano, cerca de 8% da população está cronicamente infectada. A infecção é menos comum na Europa ocidental e na América do Norte, onde menos de 1% da população sofre de infecção crônica.

As crianças que estão infectadas pelo HBV são as que têm mais probabilidades de viver e desenvolver uma infecção crônica. Cerca de 90% das recém-nascidas infectadas durante o primeiro ano de vida e 30% a 50% das crianças infectadas entre 1 e 4 anos de idade desenvolvem uma infecção crônica. O risco de morte por cirrose ou câncer no fígado associado ao HBV é de cerca 25% entre os indivíduos cronicamente infectados na infância.

A Hepatite B crônica é tratada, em alguns pacientes, com fármacos designados por interferon ou lamivudina. Os pacientes com cirrose são, por vezes, submetidos a transplantes de fígado, com uma taxa

de êxito variável. É preferível prevenir esta doença através da vacinação do que tentar a cura.

A vacina contra a Hepatite B possui um recorde notável de segurança e eficácia. Desde 1982, há um consenso mais de um milhão de doses da vacina contra a Hepatite B em todo o mundo. A vacina é administrada numa série de três doses intramusculares. Estudos revelaram que a vacina é 80% eficaz na prevenção do desenvolvimento de uma infecção crônica em crianças e adultos, desde que estes ainda não tenham sido infectados. Em muitos países onde 8% a 15% das crianças costumavam sofrer cronicamente infectadas com o HBV, a taxa de infecção crônica foi reduzida para menos de 1% nos grupos de crianças imunizadas. Desde 1991, a OMS tem apelado a todos os países que adicionem a vacina contra a Hepatite B aos respectivos programas nacionais de imunização."

O Antígeno de superfície da Hepatite B (HBsAg) é o principal polípeptido estrutural do invólucro do vírus da Hepatite B (HBV). Este antígeno é composto principalmente pelo tipo determinante comum "a" e pelos tipos determinantes específicos "r" e "y", apenas presentes nos sorotipos específicos. Após a infecção, uma forte resposta imunológica desenvolve-se primeiro contra o tipo determinante específico "a", na sequência, também contra o determinante "r". Os Anticorpos Anti "a" são reconhecidos como sendo eficazes na neutralização do vírus, protegendo o paciente contra outras infecções e levando-o à convalescença. A detecção do HBsAb indica a importância para o seguimento dos pacientes infectados com HBV e para a monitorização dos vacinados com HBsAg sintético e natural.

C. PRINCÍPIO DO TESTE

As micropilhas são revestidas com uma preparação de HBsAg altamente purificada que, na primeira incubação com a amostra, captura especificamente os anticorpos anti HBsAg na fase sólida. Após a lavagem, os anticorpos capturados são detectados por um HBsAg, marcado com peroxidase (HRP), que se liga especificamente ao segundo local de ligação disponível destes anticorpos.

A enzima especificamente ligada aos peróxidos, agindo no complexo substrato/cromógeno, gera um sinal óptico proporcional à quantidade de HBsAg presente na amostra e que pode ser detectado por um leitor ELISA.

A quantidade de anticorpos pode ser determinada por meio de uma curva padrão calibrada de acordo com uma preparação de referência da OMS.

As amostras são pré-tratadas no popo com um diluente de amostras capaz de bloquear a interferência presente nos pacientes vacinados.

D. COMPONENTES

O kit contém reagentes suficientes para 96 testes.

1. Micropilhas: **MICROPLATE**
96U36 tira de micropilhas revestidas com HBsAg de ambos os subtipos (ad e ay) purificados e inativados pelo calor, de origem humana, e embaladas em uma embalagem de segurança. Dele que a micropilha atinja a temperatura ambiente antes de abrir, seja novamente as tira não utilizadas na embalagem com dessecante e conserve a 4°C.

2. Curva Calibração: **CAL N°**
Duas tiras de micropilhas revestidas com HBsAg de ambos os subtipos (ad e ay) purificados e inativados pelo calor, de origem humana, e embaladas em uma embalagem de segurança. Dele que a micropilha atinja a temperatura ambiente antes de abrir, seja novamente as tira não utilizadas na embalagem com dessecante e conserve a 4°C.

3. Dilua todo o conteúdo da Solução de Lavagem concentrada 20x como descrito acima.
4. Dissolva o Boro Controlado como descrito acima.
5. Faça com que todos os outros componentes alcancem a temperatura ambiente (cerca de 1h) e então misture como descrito.
6. Ajuste a incubadora ELISA em +37°C e prepare a lavadora ELISA para funcionar com a solução de lavagem diluída, de acordo com as instruções do fabricante. Determine o número de ciclos como encontrado na validação de instrumentos para esse uso no kit.
7. Verifique que o leitor ELISA está ligado ou se assegure que será ligado pelo menos 20 minutos antes da leitura.
8. Se estiver usando um equipamento automatizado, ligue, verifique os ajustes e certifique-se de usar o protocolo de ensaio corretamente.
9. Verifique se as microplacas estão ajustadas ao volume requerido.
10. Verifique se todos os outros equipamentos estão disponíveis e prontos para uso.

Caso ocorra algum problema, interrompa o teste e alerte o responsável.

M. PROCEDIMENTO DE ENSAIO

O ensaio deve ser realizado como descrito abaixo, tenha cuidado para manter o mesmo tempo de incubação para todas as amostras em teste. Os procedimentos podem ser realizados com o kit de acordo com as instruções do operador.

M.1 Análise Quantitativa

1. Coloque o número necessário de tiras no suporte das microplacas. Deixe o poço A1 vazio para a operação do branco.
2. Coloque as restantes tiras na embalagem sem dessecante e conserve-as de 2 a 8°C.
3. Em seguida, pipete em todos os poços que utilizar no teste, à exceção do A1, 50 µl do Diluente de Amostra.

Nota importante: Esta aditivo deve ser adicionado antes de distribuir as amostras e os controles nos poços específicos e é particularmente indicado para bloquear algumas substâncias presentes nos indivíduos submetidos à vacinação. Pode mascarar os anticorpos.

3. Pipete 100 µl de todas as Calibres, 100 µl do Boro Controlado em duplicata e 100 µl das amostras. O Boro Controlado é utilizado para garantir que todo o sistema analítico funciona conforme o esperado. Certifique-se de que os calibres, o boro controlado e as amostras foram corretamente adicionados. Incube a microplaca a +37°C por 60 min.

Nota importante: Se as tiras com a fita adesiva fornecida apenas se o teste tiver sido realizado manualmente. Não cubra as tiras se utilizar um aparelho automático ELISA.

3. Lave a microplaca conforme descrito na seção I.3.
4. Pipete 100 µl de Conjugado Enzimático em todos os poços, com exceção do A1 e B1. Verifique se o reagente foi corretamente adicionado. Incube a microplaca a +37°C por 60 minutos.

Nota importante:

- 1) Tenha cuidado para não tocar na superfície interna do poço com a ponta da pipeta ao distribuir o Conjugado Enzimático. Poderá ocorrer contaminação.
- 2) Misture bem o Conjugado Enzimático em vórtex antes da utilização.

5. Lave a microplaca como descrito.
6. Pipete 100 µl da mistura de TMB/H2O2 em todos os poços, incluindo os do branco. Verifique se o reagente foi corretamente adicionado. Incube a microplaca à temperatura ambiente durante 20 minutos.

Nota importante:
Mantenha fora de luz direta.

7. Bloqueie a reação enzimática pipetando 100 µl de Ácido Bútrico em todos os poços e utilizando a mesma sequência de pipetagem utilizada na fase 6. Em seguida, meça a intensidade da cor com um leitor de microplacas a 450nm (luzes) e se possível, a 620-630nm (filtro duplo), usando o instrumento no poço A1 e B1.

M.2 Análise Qualitativa

1. Coloque o número necessário de tiras no suporte das microplacas. Deixe o poço A1 vazio para a operação do branco. Coloque as restantes tiras na embalagem sem dessecante e conserve-as de 2 a 8°C.
2. Dispense 50 µl do Diluente de Amostra em todos os poços, à exceção do branco A1. Pipete 100 µl de Calibrador 0 mU/ml em duplicata, 100 µl de Calibrador 10 mU/ml em duplicata, 100 µl de Calibrador 250 mU/ml uma vez, e depois 100 µl das amostras. Verifique se os calibres e as amostras foram corretamente adicionados. Incube a microplaca a +37°C por 60 min.
3. Lave a microplaca conforme descrito na seção I.3.
4. Pipete 100 µl de Conjugado Enzimático em todos os poços, com exceção do A1. Verifique se o reagente foi corretamente adicionado. Incube a microplaca a +37°C por 60 minutos.

Nota importante:

- 3) Tenha cuidado para não tocar na superfície interna do poço com a ponta da pipeta ao distribuir o Conjugado Enzimático. Poderá ocorrer contaminação.
- 4) Misture bem o Conjugado Enzimático em vórtex antes da utilização.

5. Lave a microplaca como descrito.

6. Pipete 100 µl da mistura de TMB/H2O2 em todos os poços, incluindo os do branco. Verifique se o reagente foi corretamente adicionado. Incube a microplaca à temperatura ambiente durante 20 minutos.

Nota importante:

Mantenha fora de luz direta.

7. Bloqueie a reação enzimática pipetando 100 µl de Ácido Bútrico em todos os poços e utilizando a mesma sequência de pipetagem utilizada na fase 6. Em seguida, meça a intensidade da cor com um leitor de microplacas a 450nm (luzes) e se possível, a 620-630nm (filtro duplo), usando o instrumento no poço A1.

Notas importantes:

1. Se o segundo filtro não estiver (disponível), certifique-se de que não há nenhuma gota de líquido exterior das microplacas antes da leitura a 450nm. As digitais podem gerar resultados falsamente positivos quando ocorrer a leitura.
2. A leitura deve ser realizada, de preferência, logo após a adição de solução de parada e nunca mais de 20 minutos depois de ter operado. Poderá verificar-se alguma auto-oxidação do cromógeno, o que poderá originar um valor de fundo elevado.

N. ESQUEMA DO ENSAIO (procedimento padrão)

Diluente de Amostra	50 µl
Calibres	100 µl
Boro Controlado	100 µl
Amostras	100 µl
1ª Incubação	60 min
Temperatura	+37°C
Etapas de Lavagem	4-5 ciclos
Conjugado Enzimático	100 µl
2ª Incubação	60 min
Temperatura	+37°C
Etapas de Lavagem	4-5 ciclos
TMB/H2O2	100 µl
3ª Incubação	20 min
Temperatura	T.A.

Ácido Bútrico	100 µl
Luzes OD	450nm & 620nm

A tabela seguinte mostra um exemplo do esquema de distribuição em ensaios quantitativos:

Microplaca												
A1	B1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6
B1	B1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6
C1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6	7
D1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6	7
E1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6	7
F1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6	7
G1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6	7
H1	CAL	0	10	250	Amo	1	2	3	4	5	6	7

Legenda: B1K = Branco / CAL = Calibres / 0 = Boro Controlado / 1 = Amostra

A tabela seguinte mostra um exemplo do esquema de distribuição em ensaios qualitativos:

Microplaca												
A1	B1K	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B1	CAL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C1	CAL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D1	CAL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E1	CAL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
F1	CAL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
G1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
H1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Legenda: B1K = Branco / CAL = Calibres / 0 = Amostra

O. CONTROLE DE QUALIDADE INTERNO

A verificação da validade é realizada nos controles toda vez que o kit for usado a fim de verificar o desempenho do ensaio se estão qualificados. Verifique se os seguintes dados são obtidos:

Parâmetros	Requisitos
Poço Branco	< 0.100 OD450nm
Calibrador 0 mU/ml	< 0.200 OD450nm após desmontar o branco.
Calibrador 10 mU/ml	OD450nm maior que OD450nm do Calibrador 0 mU/ml + 0.100
Calibrador 250 mU/ml	> 1.300 OD450nm
Boro Controlado	OD450nm = OD450nm CAL 10 mU/ml + 10%
Coefficiente de variação	< 30% para o Calibrador 0 mU/ml

Se os resultados do teste corresponderem aos requisitos acima passe à seção seguinte.

Se não corresponderem, não continue com o procedimento e faça as verificações seguintes:

Problema	Verificação
Poço Branco > 0.100 OD450nm	1. A solução de Conjugado/Bútrico não foi neutralizada durante o ensaio.
Calibrador 0 mU/ml > 0.200	1. O procedimento de lavagem e a sequência de lavagem não se validou durante o estudo de pré-qualificação.
Coefficiente de variação > 30%	2. Foi utilizada a solução de lavagem correta e de que a lavadora foi purgada com a mesma antes do uso.
	3. Não ocorreu nenhum erro durante o procedimento de ensaio quando da distribuição das placas.
	4. Não ocorreu nenhuma contaminação do CAL 0 mU/ml ou de amostras devido a gotículas de amostras positivas ou do conjugado.

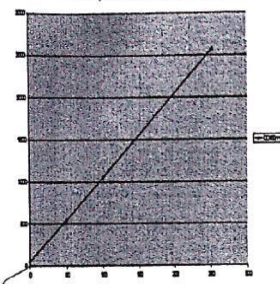
	estímulo;
	5. As microplacas não foram contaminadas com amostras positivas ou com o conjugado enzimático;
	6. As agulhas da lavadora não estão bloqueadas ou parcialmente bloqueadas.
Calibrador 10 mU/ml OD450nm < 0.100	1. O procedimento foi executado corretamente;
	2. Não ocorreram erros durante a sua distribuição (ex: dispersão do calibrador usado);
	3. O procedimento de lavagem e as definições da lavadora não se validou durante o estudo de pré-qualificação;
	4. Não ocorreu nenhuma contaminação externa da microplaca.
Calibrador 250 mU/ml < 1.300 OD450nm	1. O procedimento foi executado corretamente;
	2. Não ocorreram erros durante a sua distribuição;
	3. O procedimento de lavagem e as definições da lavadora não se validou durante o estudo de pré-qualificação;
	4. Não ocorreu nenhuma contaminação externa da microplaca.
Boro Controlado	Verificar primeiro se:
Diferença de valor esperado	1. O procedimento foi executado corretamente;
	2. Não ocorreram erros durante a sua distribuição (ex: dispersão do calibrador usado);
	3. Os procedimentos de lavagem e as definições da lavadora não se validou;
	4. Não ocorreu nenhuma contaminação externa da microplaca.
	5. O Boro Controlado foi dissolvido sem a volume correto reportado no boro.
	Se um erro for indicado, o ensaio deve ser repetido após eliminar o motivo deste erro.
	Se nenhum erro for encontrado, proceda como segue:
	a) foi obtido um valor até +10% a partir do total de laboratório não pode permitir o teste de combinar o valor previsto <+10%. Releia o problema se superior para a contagem ou rena de teste.
	b) foi obtido um valor maior do que +10%; neste caso o teste é inválido e o envio de cliente de Datto deve ser enviado.

P. RESULTADOS

P.1 Método Quantitativo

Se o teste for considerado válido, utilize para o método quantitativo um programa de interpolação de curvas aprovado para desenhar a curva de calibração a partir dos valores obtidos com a leitura a 450nm (suprimimos uma interpolação de 4 parâmetros). Calcule na curva de calibração a concentração de anticorpos anti HBsAg nas amostras. Apresentamos um exemplo de curva de calibração na página seguinte.

Exemplo de Curva de Calibração:



Nota Importante:

Não utilize a curva de calibração anterior para fazer cálculos.

P.2 Método Qualitativo

No método qualitativo, calcule a média dos valores de OD450nm para os calibradores 0 e 10 mUI/ml e certifique-se de que o ensaio é válido.

Um exemplo de cálculo está reportado abaixo:

Os seguintes dados não devem ser usados em vez dos valores obtidos pelo usuário:

Calibrador 0 mUI/ml: 0,020 – 0,024 OD450nm
Valor Médio: 0,022 OD450nm
Menor que 0,200 – Aceitável

Calibrador 10 mUI/ml: 0,250 – 0,270 OD450nm
Valor Médio: 0,260 OD450nm
Maior que 0,100 – Aceitável

Calibrador 250 mUI/ml: 2,845 OD450nm
Maior que 1,500 – Aceitável

Q. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Amostras com uma concentração inferior a 10 WHO mUI/ml são consideradas negativas em termos de anticorpos anti-HBcAg pela maioria da literatura médica internacional.

Amostras com uma concentração superior a 10 WHO mUI/ml são consideradas positivas para anticorpos anti-HBcAg. Em pacientes vacinados, no entanto, o valor de 20 WHO mUI/ml é aceitável pela literatura médica como a concentração mínima à qual o paciente é considerado clinicamente protegido contra a infecção por HBV.

Importantes Notas:

1. A interpretação dos resultados deve ser efetuada sob a supervisão do responsável do laboratório de modo a reduzir o risco de conclusões erradas e má interpretação.
2. Quando os resultados das testes são transmitidos de um laboratório para outro estabelecimento, atenção para evitar transferência errada dos dados.
3. Diagnósticos de infecção por hepatite viral devem ser feitos e liberados ao paciente por um médico qualificado.

R. DESEMPENHO

A avaliação do desempenho foi conduzida de acordo com as indicações do Common Technical Specifications on CTS (art. 8, Capítulo 3 do MD Diretiva 98/79/EC).

1. LIMITE DE DETECÇÃO:

O limite de detecção do ensaio foi calculado através da preparação internacional HSAAs fornecida pela CLB em nome da OMS (1ª preparação de referência 1977, lote 17-3-77), com base na qual foi calibrada a curva de calibração. Utilizou-se como diluente um soro HBV negativo, conforme recomendado pelo fabricante.

A tabela seguinte apresenta os Resultados do Controle de Qualidade:

WHO mUI/ml	SAB.CE Lote 8-1002	SAB.CE Lote 8-1001	SAB.CE Lote 8-1003/2
0	0,933	0,912	0,848
10	0,219	0,192	0,184
8	0,110	0,096	0,104
2,8	0,067	0,058	0,067
Padrão 0	0,021	0,015	0,023

2. ESPECIFICIDADE E SENSIBILIDADE DIAGNÓSTICA

A avaliação do desempenho foi conduzida com um número total de mais de 700 amostras.

2.1 Especificidade Diagnóstica

É definida como a probabilidade do ensaio dar um resultado negativo na ausência do analito específico.

Foram testadas mais de 500 amostras negativas, internas e externas, tendo por base uma empresa europeia.

A especificidade diagnóstica de 98,8% foi encontrada. Além disso, a especificidade diagnóstica foi confirmada testando 113 amostras potencialmente interferentes (outras doenças infecciosas, pacientes afetados por doenças hepáticas não virais, pacientes em diálise, mulheres grávidas, hemodiálise, tosse, etc.) tendo por base uma empresa europeia. O valor da especificidade foi de 100%.

Finalmente, para determinar a especificidade, foram utilizadas amostras de plasma humano, obtidas com diversas técnicas de preparação (citrate, EDTA e heparina), e amostras de soro humano.

Não foi observada nenhuma reatividade falsa devido ao método de preparação das amostras.

2.2 Sensibilidade Diagnóstica

É definida como a probabilidade do ensaio dar um resultado positivo na presença do analito específico.

Foram avaliadas 100 pacientes vacinados, tendo-se obtido uma sensibilidade diagnóstica de 100%.

Foram testadas mais de 100 pacientes naturalmente infectados por HBV, internos e externos, tendo por base a empresa europeia; foi obtida uma sensibilidade diagnóstica de 100%.

3. PRECISÃO:

Os valores médios obtidos de um estudo conduzido em três amostras de diferentes reatividades para anti-HBcAg, examinadas em 10 replicatas em 3 corréas distintas está reportado abaixo:

SAB.CE Lote 8-1002

Calibrador 0 mUI/ml (N = 16)	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	0,938	0,938	0,939	0,939
Desvio Padrão	0,003	0,004	0,005	0,004
CV %	0,3	0,5	1,8	0,5

Calibrador 10 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	0,250	0,243	0,244	0,246
Desvio Padrão	0,020	0,023	0,017	0,020
CV %	8,0	9,3	7,0	8,1

Calibrador 250 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	2,838	2,890	2,769	2,866
Desvio Padrão	0,192	0,157	0,160	0,163
CV %	6,7	5,4	5,8	5,7

SAB.CE Lote 8-1002

Calibrador 0 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	0,948	0,948	0,950	0,949
Desvio Padrão	0,020	0,024	0,008	0,008
CV %	2,1	2,6	11,5	0,8

Calibrador 10 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	0,248	0,250	0,252	0,249
Desvio Padrão	0,021	0,020	0,023	0,021
CV %	8,3	7,9	8,6	8,6

Calibrador 250 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	2,844	2,851	2,816	2,837
Desvio Padrão	0,183	0,179	0,138	0,154
CV %	6,4	6,3	4,9	5,4

SAB.CE Lote 8-1003/2

Calibrador 0 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	0,930	0,931	0,932	0,931
Desvio Padrão	0,005	0,004	0,005	0,005
CV %	10,0	10,8	11,8	10,9

Calibrador 10 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	0,258	0,258	0,259	0,259
Desvio Padrão	0,018	0,017	0,018	0,018
CV %	6,9	7,0	7,3	7,2

Calibrador 250 mUI/ml (N = 16)

Valores Médios	1ª corréa	2ª corréa	3ª corréa	Valor Médio
OD 450nm	2,828	2,887	2,889	2,884
Desvio Padrão	0,137	0,143	0,162	0,147
CV %	3,9	4,9	5,6	5,1

A variabilidade demonstrada nas tabelas não originou uma desclassificação de amostra.

4. EXATIDÃO

A exatidão do ensaio foi verificada pelos testes de diluição e recuperação. Qualquer "efeito gancho", subestimação que se pode verificar com concentrações elevadas do analito, verificaram-se apenas acima de 10.000 mUI/ml.

5. LIMITAÇÕES DOS PROCEDIMENTOS

A contaminação bacteriana ou a inativação pelo calor das amostras podem afetar os valores de absorvância das mesmas com consequente alteração do nível do analito. Este teste está indicado apenas para a análise de amostras individuais e não de pools de amostras.

O diagnóstico de uma doença infecciosa não deve ser formulado com base no resultado de um único teste. Devem ser considerados igualmente a história clínica, a epidemiologia e todos os restantes dados de diagnóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Engvall E. et al. *Immunochemistry*, 8: 671-674, 1971.
2. Engvall E. et al. *Immunochem*, 100: 126-135, 1971.
3. Remington J.B. and Klein J.O. in *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
4. Volk W.A. in *Essential of Medical Microbiology*, 2ª ed., pp. 729-738. Lippincott Company, Philadelphia, New York, 8-John, Toronto.
5. Strydom D.R. et al. *Ann. Int. Med.*, 83: 834, 1975.
6. Barker L.F., Dodd R.J., Bardley R.O. in *Viral Hepatitis: Laboratory and Clinical Science* F. Deinhardt, J. Deinhardt eds., M. Dekker Inc., New York, 215-230, 1969.
7. Cossart Y. *Brit. Med. Bull.*, 26: 195, 1972.
8. Lander J.J. et al. *Immunochem*, 190: 1068, 1971.
9. Mahawer K.C. et al. *Am. J. Clin. Pathol.*, 76: 775, 1981.
10. Howard C.R. *Neurology Today*, 6: 185, 1984.
11. Asch R.D. *Lancet*, 7874: 180-182, 1974.
12. Rg W. et al. *Hepatology*, 3: 231-237, 1988.
13. P. Crowl et al. *Brit. J. Cancer*, 49: 14-18, 1984.
14. M. Davidson et al. *J. Natl. Cancer Inst.*, 69: 1491-1497, 1977.
15. P. Drury et al. *J. Natl. Cancer Inst.*, 60: 1451-1457, 1977.
16. S. Hader et al. *N. B. J. Med.*, 316: 202-214, 1986.
17. J. H. Hestegren et al. *Hepatology*, 7: 768-763, 1987.
18. C.L. Hovett, J. Gen. Virol., 61: 1215-1223.
19. W. J. et al. *Hepatology*, 6: 201-207, 1986.
20. P. M. et al. *Nephrology*, 7: 116-117, 1988.
21. W. K. et al. *N. B. J. Med.*, 302: 833-834, 1980.
22. P. T. et al. *Neuro*, 317: 448-449, 1980.
23. A. J. Zuckerman et al. in *Hepatitis Viruses of Man* Academic Press, London, 1979.

Produzido por
Dia.Pro. Diagnostico Bioprobes Srl.
Via G. Carducci n° 27 – Sesto San Giovanni- Milano - Italy

CE
0318

Detentor do Registro:
Sergio Haneur Andralat – GB/IO-ME
Av. São Francisco, nº53, sala 01, CD3A, Lote09
Santa Genevieve – CEP: 74872-010
Goiânia – GO
Tel/Fax: 08-3204-5969
CNPJ: 08.658.900/001-11
I.E: 1059403-0

Anexo F - Teste HBsAg

pt

Imunoensaio

REF EC0209

96 testes

HBsAg ELISA

Ensaio microplaca baseado no método ELISA (ensaio de enzima ligada a imunoadsorvente) para determinação qualitativa de HBsAg (antígeno de superfície hepatite B) em soro ou plasma humano (EDTA, Heparina ou citrato de sódio) e para utilização como ensaio de rastreio.

Todas as marcas registradas são propriedades de seus respectivos proprietários.

Símbolos	
	Código de lote
	Fabricante
	Para diagnóstico de uso IN VITRO
	Número de catálogo
	Utilizado por
	Contem suficientes para <n> testes
	Limite de temperatura
	Consulte as instruções de uso

AUTOBIO DIAGNOSTICS CO., LTD
No.87 Jingbei Yi Road
National Eco & Tech Development Area
Zhengzhou
China
450016

IVD

Para qualquer assistência técnica, por favor contate-nos em Inglês em:
Email: customerservice@autobio.com.cn

Contate os distribuidores locais para todas as questões relacionadas com produtos em sua língua materna

Introdução

Hepatite B é uma infecção hepática potencialmente letal causada pelo vírus da hepatite B. A infecção pela hepatite B pode se dar por contato com sangue, sêmen, fluidos vaginais e outros fluidos corporais de algum indivíduo que já está infectado pela hepatite B. O vírus da hepatite B pode ser transmitido ao bebê durante o parto caso a mãe esteja infectada. É um problema de saúde global e o tipo mais grave de hepatite viral. Pode causar doença crônica no fígado e elevar o risco de morte por cirrose hepática e câncer de fígado. Acredita-se que o HBV é completamente eliminado por anticorpos antivirais e CTLs específicos (linfócitos T citotóxicos) durante a hepatite aguda viral. Tem sido demonstrado que traços de HBV são frequentemente detectáveis no sangue por muitos anos após recuperação clínica de hepatite aguda, apesar da presença de anticorpos séricos anti-HBv e CTLs específicos, que podem estar presentes na fase aguda da doença. A prevalência global de portadores de HBV varia muito e os países podem ser classificados como tendo uma prevalência alta, intermediária e baixa de infecção pelo HBV baseada na prevalência de portadores do HBsAg de $\geq 8\%$, 2% -7%, e $<2\%$ respectivamente.¹⁰

Princípio do Ensaio

Este ensaio é baseado no método de dois passos "sanduíche". No primeiro passo, a amostra e o Anti-HBs presente na microplaca são combinados. Durante a incubação, os antígenos HBsAg presentes na amostra se ligam aos anticorpos ligados aos poços. No segundo passo, o conjugado enzimático é adicionado aos poços. Durante a incubação, os antígenos HBsAg capturados na fase sólida podem reagir com os anticorpos marcados pela enzima, resultando nos antígenos HBsAg sendo presos entre a fase sólida e os anticorpos ligados pela enzima. Então, um complexo é criado entre a fase sólida, os antígenos HBsAg das amostras e o anticorpo do conjugado enzimático por meio de reações imunológicas. Após a lavagem, o substrato A e o substrato B são, então, adicionados e catalisados por este complexo, desenvolvendo uma coloração azul na proporção da quantidade de HBsAg presente na amostra. A reação enzimática é interrompida pela adição da solução de parada, a qual muda a coloração de azul para amarelo. O resultado cromogênico desta reação é medido pela absorbância. A intensidade da cor é proporcional à quantidade de HBsAg na amostra.

Componentes

1. **Microplaca.**
1 placa contendo 96 poços revestidos com Anti-HBs monoclonais de rato.
2. **Conjugado Enzimático.**
1 frasco contendo 7.5 ml de HRP (peroxidase ribiana) embebido com Anti-HBs policlinal de cabra em um buffer contendo BSA (albumina sérica bovina). Contém conservante 0.05% ProClin 300®.
3. **Controle Negativo.**
1 frasco contendo 1 ml de solução tampão de fosfato com proteínas bovinas originais. Contém conservante 0.1% ProClin 300®.
4. **Controle Positivo.**
1 frasco contendo 1 ml de solução tampão de fosfato com plasma humano positivo para HBsAg liofilizado por calor e proteínas bovinas originais. Contém 0.1% ProClin 300®.
5. **Plano de amostra.**
1 frasco contendo 4 ml de tampão Tris-HCl com caseína. Misturar por inversão antes do uso. Contém conservante 0.05% ProClin 300®.
6. **Solução de Parada.**
1 frasco contendo 7.5 ml de uma mistura de ácido sulfúrico e ácido cítrico.
7. **Substrato A.**
1 frasco contendo 7.5 ml de peróxido de hidrogênio.
8. **Substrato B.**
1 frasco contendo 7.5 ml de TMB (3, 3', 5, 5'-tetrametilbenzidina) em uma solução tampão.
9. **Solução de Lavagem Concentrada.**
1 frasco contendo 30 ml de tampão PBS-Tween 20 vezes concentrado.
10. **Leia as instruções de uso.**
11. **Adesivos para etiquetas.**
12. **Embalagem Zip-lock.**

Materiais Necessários mas não Fornecidos

1. Papel absorvente ou papel-toalha.
2. Lavadora automática de microplacas.
3. Água destilada ou deionizada.
4. Recipiente para descarte.
5. Incubadora capaz de manter a temperatura definida pelo protocolo do ensaio.
6. Agitador magnético.
7. Micropipetas e micropipetas multicanais dos volumes apropriados.
8. Lâmina de microplaca para leitura de absorbância de 450nm com fenda de referência de 620 ou 630nm ou até comprimento de onda simples de 450nm.
9. Agitador de placas.
10. Cronômetro.

Precauções e Avisos

1. Para uso profissional apenas. Não pode ser reutilizado.
2. Siga as instruções de uso cuidadosamente. A confiabilidade dos resultados do ensaio não pode ser garantida se houver qualquer desvio das instruções.
3. Manipule os materiais potencialmente contaminados com segurança de acordo com as exigências locais.
4. CUIDADO: o controle positivo contém componente de origem humana, que foi testado e encontrado resultado não reagente para anticorpos HIV 1 e 2, Anti-HIV 1 e 2, HCV e sífilis e reagente para HBsAg. É recomendado que todos os materiais de origem humana sejam considerados potencialmente infecciosos. Este ensaio contém materiais de origem animal. Componentes bovinos provenientes de países onde BSE não foi relatado.
5. Alguns reagentes contêm 0.05% ou 0.1% ProClin 300 que pode causar sensibilização em contato com a pele, devendo ser evitado. Os reagentes e seus frascos devem ser descartados de forma segura. Em caso de ingestão, consultar imediatamente um médico.
6. A cor da tampa do Substrato A é azul, e a tampa do Diluente de Amostra é branca. Os operadores devem estar cientes de que a cor dos tampões não coincide com a cor da solução.
7. A solução de parada contém ácido sulfúrico, que pode causar graves queimaduras. Caso entre em contato com os olhos, lavar imediatamente com água abundantemente e consultar um médico.
8. Para neutralização de ácidos e descarte de outros líquidos deve ser realizada a descontaminação pela adição de volume suficiente de hipoclorito de sódio para se obter uma concentração final de pelo 1.0%. Uma exposição de 30 minutos ao hipoclorito de sódio a 1.0% pode ser necessária para se garantir a descontaminação efetiva.
9. Não fume, beba, coma ou utilize cosméticos na área de trabalho.
10. Não pipete com a boca. Use roupas de proteção, luvas descartáveis e protetores de olhos/face ao lidar com amostras e reagentes. Lave as mãos após as operações.
11. Caso algum dos reagentes entre em contato com pele ou olhos, lave a área intensamente com água.
12. Manuseie amostras de pacientes com atenção para evitar contaminação cruzada. Para pipetagem manual de controles e amostras, utilize pontetas individuais para cada amostra. Considere

± 0.012
 $0.012 \pm 0.01 = 0.022$
 ± 0.014 estão dentro do intervalo [0.002, 0.032]
 $\pm 0.05 \pm 0.012 = 0.062$

o de Controle

trois recomendada para este ensaio é utilizar controle e negativo para verificar o desempenho do ensaio. O o se os seguintes critérios para os controles são:

do Branco

ância do controle negativo menor do que 0,1 a 150nm depois do branco.

do Positivo

ância do controle positivo maior ou igual a 0,6 a 450nm depois do branco.

dos Resultados

calculados como um sinal normalizado, relativo ao analítico-off, S/CO).

da amostra/valor do cut-off.

absorção

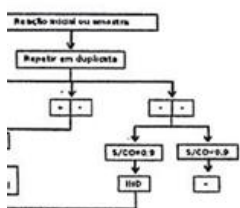
absorção menor do que o valor do cut-off são reagentes (S/CO < 1).

de

absorção maior ou igual ao valor do cut-off são ensaios. Tais amostras devem ser repetidas em duplicata de amostra original (S/CO ≥ 1).

idade

valor de absorção do cut-off entre 0,9 e 1,1 são terminados e devem ser repetidos em duplicata para o início (S/CO = 0,9-1,1).



ado

do de amostra reativa, ambos os apresentam resultados <0,9), essa amostra deve ser considerada como não reprodutível (ou falso positivo) e reportado como

o reativas em pelo menos um re-teste são consideradas reativas, e devem ser confirmadas pela utilização de teste: testes para outros marcadores de HBV. Amostras que não reagem nos testes de re-teste devem ser re-testadas.

as do Desempenho

Avaliação do desempenho deve ser conduzida de acordo com as Especificações Técnicas comuns (CTS).

1. Sensibilidade Analítica

A sensibilidade analítica é ≥ 0.131 UI/ml, utilizando o reagente HBSC 03/262 de referência WHO.

2. Sensibilidade Diagnóstica

Um total de 258 amostras de pacientes infectados pelo HBV foram testadas com o HBeAg ELISA. Todas as 258 amostras foram confirmadas com um kit CE HBeAg, e foram positivas em ambos os testes.

Mais 191 amostras genotipadas foram testadas com o kit HBeAg ELISA. Todas as amostras foram confirmadas em um kit com a marca CE, e foram encontradas amostras positivas em ambos os testes.

3. Desempenho Analítico

213 pacientes hospitalizados foram avaliados. Dentre estes pacientes, duas amostras foram inicialmente reativas. Uma delas permaneceu positiva após a repetição do teste em duplicata.

114 amostras potencialmente com reação cruzada de pacientes em condições não relacionadas a infecção por Hepatite B foram avaliadas. Um total de 113 destas amostras foram não reativas ao HBeAg ELISA. Apenas uma amostra permaneceu positiva após o teste em duplicata.

4. Especificidade Diagnóstica

Um total de 5079 doadores de sangue foram avaliados com o kit HBeAg ELISA. Neste estudo, 0,20% (1/5079) das amostras foram inicialmente reativas e 0,08% (4/5079) das amostras foram repetidamente reativas. A especificidade do kit HBeAg ELISA em doadores de sangue não reativos foi de 99,92% (5075/5079).

5. Índice de Soroconversão

Um total de 20 painéis de soroconversão de HBV disponíveis comercialmente foram testados com este ensaio. Os resultados foram comparados com os resultados obtidos em outros 20 imunossaios para a detecção de antígeno de superfície da hepatite B. Comparado ao último ensaio de sensibilidade de HBeAg, o teste Avizobio HBeAg ELISA foi igualmente positivo em 13 painéis, uma coleta primária em 6 painéis e uma coleta tardia em 1 painel. Comparado ao ensaio de HBeAg mais sensível, o HBeAg AUTOBIO ELISA foi igualmente positivo em 5 painéis, uma coleta tardia em 6 painéis, duas coletas em 7 painéis e 587 coletas tardias em um painel cada.

6. Precisão

Sem corrida de Precisão

Amostras de Precisão (DO)	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1 (Baixo - 0,3)	4,80%	5,20%	6,50%
2 (Médio - 1,0)	5,00%	3,10%	6,40%
3 (Alto - 1,5)	9,60%	4,00%	6,50%

Precisão Inter-ensaio

Amostras de Precisão (DO)	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1 (Baixo - 0,3)	7,80%	7,50%	6,80%
2 (Médio - 1,0)	8,00%	8,00%	7,80%
3 (Alto - 1,5)	6,70%	6,70%	7,60%

Precisão Intra e lote

Amostras de Precisão	Lote 1	Lote 2	Lote 3
2 (Médio - 1,0)	Lote1-Lote2-Lote3 CV=13,4%		

Limitações do Procedimento

1. Este ensaio é indicado como um teste auxiliar para o diagnóstico clínico. Conduza este ensaio em conjunto com exame clínico, histórico médico do paciente e resultados de outros testes.

2. Este teste foi avaliado somente para uso com soro individual, plasma EDTA, Hepatina ou plasma citrato.

3. Este teste não foi avaliado para uso com amostras provenientes de cadáveres.

4. Se os resultados forem inconsistentes com as evidências clínicas, testes adicionais são sugeridos para a confirmação do resultado.

5. Anticorpos heterofílicos e fator reumatóide podem interferir nos resultados. Anticorpos heterofílicos em soro humano podem reagir com imunoglobulinas do reagente, interferindo em imunossaios in vitro. Pacientes rotineiramente expostos a animais ou a produtos de origem animal podem ser propensos a esse tipo de interferência e valores anormais podem ser observados. Informações adicionais podem ser necessárias para o diagnóstico. Este tipo de amostra não é adequado para ser testada neste ensaio.

6. Pacientes que receberam anticorpos monoclonais de rato para diagnóstico ou terapia podem desenvolver HAMA (anticorpos humanos anti-mouse). HAMA pode produzir valores falsamente altos ou falsamente baixos em imunossaios que utilizam anticorpos monoclonais de rato. Informações adicionais podem ser necessárias para o diagnóstico.

7. Resultados falso positivo podem ser esperados em um kit desta natureza. A proporção de resultados reagentes que são falsos depende da sensibilidade e da especificidade do kit testado e da prevalência do vírus da hepatite B na população analisada.

8. Resultados falso negativos podem ocorrer se a quantidade do marcador presente na amostra for muito baixa para os limites de detecção do ensaio, ou se o marcador que é detectado não estiver presente no estágio da doença durante o qual a amostra foi coletada.

9. Falhas na adição das amostras ou dos reagentes, como instruído no procedimento, podem resultar em um resultado falso negativo. A repetição do teste deve ser considerada quando há suspeita clínica da infecção, ou falha no procedimento.

10. Um valor de absorção de menos de 0,000 pode indicar um erro de procedimento ou do instrumento, que deve ser avaliado. Este resultado é inválido e a amostra deve ser repetida.

11. As causas mais comuns de erros são:

- Portagem imprecisa de amostras, conjugado antinômico ou solução de substrato nos poços.
- Contaminação da solução de substrato com o conjugado antinômico.
- Contaminação com reagentes de outros ensaios.
- Enchimento total ou parcial das placas de lavagem.
- Aspiração insuficiente de um pequeno volume de solução de lavagem nos poços.
- Falha na checagem do fundo da superfície dos poços, verificando se estão limpos e secos, e se não há bolhas de ar presentes na superfície do líquido antes da leitura da placa.
- Falha na leitura no correto comprimento de onda ou utilização de um comprimento de onda de referência incorreto.

Referência Bibliográfica

- Diering JL. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(14):1486-1500.
- Knowles B, Howe C, Aden D. Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma proteins and hepatitis B surface antigen. *Science*. 1980;209(4455):497-499.
- Rahemann B, Fenzl C, Pasquini C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*. 1996;2(10):1104-1108.

4. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Middle East and North Africa. *Gut*. 1996;38 Suppl 2:S18-23.

5. Toukan A. Strategy for the control of hepatitis B virus in the Middle East and North Africa. *Vaccine*. 1990;8:S100-S111.

RESPONSÁVEL NO BRASIL

Reservatório de Produtos Diagnósticos - Ltd
 Rua Orlando, 1508, sala 01 - Parque das Nações - B
 CEP: 06280-000
 CNPJ: 04.128.853/0001-95
 Fone: (11) 4478-2665 - Fax: (11) 4478-2666

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

Qualquer dúvida técnica, no manual deste kit ou procedimento entrar em contato com a ASSESSORIA
 RESSERV.COM DE PRODUTOS DIAGNÓSTICOS -
 assessoria@resserv.com.br
 (11) 4478-2666

Anexo G – Projeto de extensão UEG

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO, CULTURA E ASSUNTOS ESTUDANTIS

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins e a quem interessar possa que o docente **LUCÍOLA SILVA SANDIM**, portador do CPF nº 063.347.806-70, lotado no **UEG CÂMPUS ITUMBIARA**, atua como coordenador de Extensão do projeto **AÇÃO E PREVENÇÃO NO PRESÍDIO REGIONAL DE ITUMBIARA.**, aprovado com a vigência de **01/02/2018 à 31/12/2018**.

Por ser verdade, firmo a presente e dou fé.

Anápolis, 10 de Janeiro de 2019.

Prof. Dr. MARCOS ANTONIO CUNHA TORRES
Pró-Reitor de Extensão, Cultura e Assuntos Estudantis

Anexo H – Bula do Teste Rápido para Hepatite B Vikia HBsAg

REF 31 124
VIKIA® HBsAg

OBJETIVO DO TESTE
Teste rápido para a detecção qualitativa do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) no soro, plasma ou sangue total humano. O teste destina-se à utilização laboratorial apenas por profissionais de saúde.

PRINCÍPIO
O VIKIA® HBsAg é um teste qualitativo baseado na associação de anticorpos monoclonais e policlonais específicos ao HBsAg. Este teste utiliza o princípio da imunocromatografia lateral para a pesquisa do antígeno HBs circulante. É utilizado para a detecção dos principais subtipos de e e y no soro, no plasma e no sangue total.
O teste é composto por um dispositivo de plástico que contém:

- Uma membrana de cromatografia na qual estão fixados:
 - na zona de teste (T), um anticorpo policlonal de cabra anti-HBc
 - na zona de controlo (C), um anticorpo monoclonal anti-biotina
- Uma tira de teste impregnada com um conjugado constituído por:
 - uma mistura de dois anticorpos monoclonais anti-HBc associada a microesferas de poliestireno de cor vermelha,
 - um complexo BSA-biotinilado associado a microesferas de poliestireno de cor azul

Se a amostra tiver antígeno HBs, este forma um complexo antígeno-anticorpo com os anticorpos específicos deste vírus presentes nas microesferas de poliestireno de cor vermelha.
Os complexos antígeno-anticorpo migram ao longo da membrana e fixam-se aos anticorpos anti-HBc formando complexos, os quais são visualizados por uma linha vermelha na zona de teste (T) da membrana.
A falta de controlo, se o teste tiver sido efetuado corretamente, aparece sempre uma linha de cor azul na zona de controlo (C).
O complexo BSA-biotinilado associado a microesferas de poliestireno de cor azul migra ao longo do comprimento da membrana ao mesmo tempo que a amostra e fixa-se ao anticorpo anti-biotina que forma um complexo visualizado por uma linha azul na zona de controlo (C). A ausência desta linha invalida o teste.

COMPOSIÇÃO DOS REAGENTES DA EMBALAGEM (25 TESTES):

25 saquetas seladas	R1	Cada saqueta contém: um dispositivo pronto a usar (anticorpo policlonal de cabra anti-HBc + anticorpo monoclonal de rato anti-biotina + microesferas de poliestireno sensibilizadas com anticorpos monoclonais de rato anti-HBc e um complexo BSA-biotinilado) uma pipeta um dessecante
1 frasco com 3 gotas para o sangue total	R2	Pronto a usar Tampão Fosfato pH 7.4 + caseína 5 g/L + conservantes (< 0.1% de azida sódica).
3 mL		

1 Guia rápido do utilizador impresso na embalagem
1 Folheto informativo fornecido na embalagem ou transferível a partir de www.biomerieux.com/techib

MATERIAL NECESSÁRIO MAS NÃO FORNECIDO

- Crômetro
- Luvas descartáveis
- Compressa com álcool
- Dispositivo de eliminação de resíduos

Sangue total
Equipamento para a coleta de sangue através de punção venosa ou picada na ponta do dedo.
Tubo capilar de 75 µL com EDTA, parafusos ou outros dispositivos com ou sem EDTA que permitam colher e dispensar 75 µL de sangue total.

PRECAUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

- Apenas para utilização em diagnóstico **in vitro**.
- Apenas para utilização profissional.
- A embalagem contém componentes de origem animal. O controlo da origem e/ou do estado sanitário dos animais não pode garantir de maneira absoluta que estes produtos não contêm nenhum agente patogénico transmissível, pelo que é aconselhável manipulá-los com as precauções de segurança habituais relativas aos produtos potencialmente infecciosos.
- Não ingerir. Não inalar.
- Todas as amostras devem ser consideradas infecciosas e manipuladas em conformidade com as precauções recomendadas (CLSI® M29-A, Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections [Proteção de

VIKIA® HBsAg

trabalhadores de laboratório contra infeções adquiridas no trabalho]. Diretiva aprovada – Revisão em vigor). Para informações complementares sobre as precauções de manipulação, consultar "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (Segurança biológica em laboratórios microbiológicos e biomédicos) – Publicação HHS – Última edição" ou a regulamentação em vigor no país de utilização.

- Sendo as amostras potencialmente infecciosas, devem ser manipuladas com luvas.
- Não utilizar os reagentes após a data de validade indicada na etiqueta da embalagem.
- Não tocar na membrana de cromatografia do dispositivo com os dedos.
- Não tocar no dispositivo de teste durante o teste.
- O dispositivo deve ser conservado na saqueta selada que contém o dessecante até à sua utilização.
- Não utilizar os reagentes após a data de validade indicada na etiqueta da embalagem.
- Não utilizar o dispositivo de teste se a saqueta estiver danificada.
- O dispositivo de teste e a pipeta destinam-se apenas a uma única utilização; estes componentes não devem ser reutilizados.
- Não misturar reagentes provenientes de números de lotes diferentes.
- Os reagentes da embalagem contêm um conservante (azida sódica), suscetível de reagir com as canalizações de drenagem ou de cobre formando azidas metálicas explosivas. É aconselhado passar por água qualquer produto de rejeição.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

- Conservar a embalagem entre +4 e +30 °C.
- **NÃO CONGELAR.**
- Todos os componentes permanecem estáveis até à data de validade indicada nas embalagens, se forem conservados nas condições evitadas. Não utilizar após a data de validade.
- O dispositivo de teste deve ser mantido na saqueta selada até utilização.
- O tempo R2 pode mudar de cor com o passar do tempo. Esta alteração não afeta o comportamento funcional do teste antes da data de validade indicada na embalagem.

COLHEITA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS
Natureza e coleta das amostras
É da responsabilidade de cada utilizador validar o tubo e/ou o capilar de coleta utilizado.
No caso de utilização de um capilar com uma para não descartável, é da responsabilidade do utilizador verificar a ausência de contaminação da para por amostras colhidas sucessivamente.

1. Coleta de soro, plasma
Utilizar soros ou plasmas colhidos com heparina de lítio ou EDTA. Conservar o soro ou plasma separados do sedimento. Em conformidade com as boas práticas de laboratório, clarificar as amostras por centrifugação antes da análise.
Não foi constatada nenhuma influência sobre os resultados obtidos para amostras ictericas (concentrações em bilirrubina até 500 µmol/L), para amostras hemolizadas (concentrações em hemoglobina [monomérica] até 300 µmol/L), para amostras lipémicas (até 30 mg/L, equivalentes em triglicéridos) e para amostras sobrecarregadas com biotina (até 2 mg/L).
Não misturar as amostras.

2. Sangue total por punção venosa
Utilizar sangue total colhido em heparina de lítio ou EDTA.
Os outros anticoagulantes não foram validados.

3. Sangue total por coleta na ponta do dedo
Utilizar um tubo capilar ou outro dispositivo (consultar a secção MATERIAL NECESSÁRIO MAS NÃO FORNECIDO) para a coleta na ponta do dedo. Esta coleta deve ser testada de forma estemporânea.

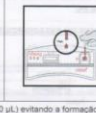
Estabilidade das amostras

- As amostras (soro e plasma) podem ser conservadas durante 5 dias a +2 a +8 °C e 4 horas a +15 a +37 °C. Para além deste período, devem ser congeladas a -20 a -80 °C. Foi efetuado um estudo com amostras congeladas durante 2 meses que não demonstrou nenhuma influência na qualidade dos resultados. Evitar as congelações e descongelações sucessivas (fio validado um ciclo).
- O sangue total colhido por punção venosa pode ser conservado durante 5 dias a +2 a +8 °C e 4 horas a +15 a +37 °C. Não congelar as amostras de sangue total.
- O sangue total colhido na ponta do dedo deve ser imediatamente analisado.

VIKIA® HBsAg

PROCEDIMENTO

- Colocar os reagentes necessários à temperatura ambiente antes da utilização.
- Retirar o dispositivo de teste da saqueta selada e utilizá-lo imediatamente.
- Realizar o teste numa superfície plana e limpa, sem vibração.

Soro ou plasma	Sangue total por punção venosa	Sangue total por coleta na ponta do dedo
 1. Colocar 3 gotas da amostra (75 µL) com a pipeta no poço de amostra (S) do dispositivo de teste evitando a formação de bolhas de ar.	 1. Colocar 3 gotas de sangue total (75 µL) com a pipeta no poço de amostra (S) do dispositivo de teste evitando a formação de bolhas de ar. O poço de amostra fica vermelho.	 2. a) Depositar a amostra no poço (S) do dispositivo de teste evitando a formação de bolhas de ar. O poço de amostra fica vermelho.
 2. b) Colocar uma gota de tampão (40 µL) evitando a formação de bolhas de ar no poço (S).		



- Ligar o crômetro. Ler o resultado após 30 minutos.
- Não interpretar o resultado após 60 minutos.
- Durante o período de migração, não pode manipular ou mover o dispositivo de teste.

Nota: Para a maioria das amostras positivas, a linha na zona de teste (T) pode surgir antes de 30 minutos. No entanto, a leitura e interpretação do teste devem ser efetuadas apenas 30 minutos após o depósito da amostra.

VIKIA® HBsAg

RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO



POSITIVO: Aparecem duas linhas distintas: uma de cor azul na zona de controlo (C), uma de cor vermelha na zona de teste (T).
Uma linha (T) de cor rosa a vermelho, mesmo se fina, indica um resultado positivo.



NEGATIVO: Uma linha azul aparece na zona de controlo (C). Não aparece qualquer linha na região da linha de teste (T).



INVÁLIDO: A linha de controlo não aparece ou ausência de linhas na zona de controlo (C) e na zona de teste (T).
Um volume de amostra insuficiente ou uma execução incorreta do teste podem ser as causas prováveis. Ler novamente as instruções e efetuar de novo o teste com um novo dispositivo.
Se o problema persistir, cessar toda a utilização da embalagem e contactar o seu distribuidor local.



NOTA: A intensidade da linha vermelha na zona de teste (T) pode variar consoante as concentrações em antígeno HBs presentes na amostra. No entanto, este teste qualitativo não pode, em caso algum, indicar a concentração de antígeno presente na amostra.

No caso de utilização do teste com sangue total, verificar após utilização se o poço da amostra fica vermelho indicando que a amostra foi bem introduzida.

A interpretação dos resultados do teste deve ser efetuada tendo em conta o contexto clínico e, eventualmente, os resultados de outros testes.

Não foi observada uma diferença significativa de comportamento funcional entre as leituras efetuadas aos 30 e aos 60 minutos no conjunto das amostras testadas.

CONTROLO DE QUALIDADE
O teste inclui um sistema de controlo interno de migração representado pela linha azul que aparece na zona de controlo (C). Esta linha indica que a migração da amostra foi corretamente efetuada. Se a linha de controlo não aparecer, o resultado do teste é inválido.

Nota
É da responsabilidade do utilizador garantir que o controlo de qualidade é efetuado em conformidade com a legislação local em vigor.

LIMITES DO TESTE

- Um resultado negativo em VIKIA® HBsAg não exclui a possibilidade de infeção por hepatite B.
- A concentração sérica de antígeno HBs pode, efetivamente, ser inferior à sensibilidade analítica do reagente.
- A presença de antígeno HBs modificado (variante) não pode ser excluída; neste caso o antígeno poderia ter sido mal ou não reconhecido pelos anticorpos do reagente.
- Em caso de resultados negativos, recomenda-se a confirmação utilizando outra técnica, nomeadamente na presença de sinais clínicos e/ou fatores de risco.
- Os resultados deste teste devem ser interpretados tendo em conta o contexto clínico e, eventualmente, os resultados de outros testes (EIAx e neutralização, VHB ADN, outros marcadores sorológicos, etc.).
- Na presença conjunta de antígeno HBs e de anticorpos anti-HBc, a quantidade de antígeno pode ser reduzida, ou mesmo, em casos muito raras, negativa.
- Este teste foi validado com soro, plasma e sangue total. Não deve ser utilizado com outros líquidos biológicos como a saliva, o líquido cefalorraquidiano (LCR) ou urina.
- Este teste não deve ser utilizado em fase post-mortem.
- Não utilizar poças de amostras.
- Pode ser detetada uma interferência com alguns soros que contêm anticorpos dirigidos contra os componentes do reagente, por esta razão, os resultados deste teste devem ser interpretados tendo em conta o contexto clínico e, eventualmente, os resultados de outros testes.

bioMérieux SA - Portugal - 3

bioMérieux SA - Portugal - 4

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da vulnerabilidade social e em saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do Estado de Goiás: um estudo multicêntrico

Pesquisador: Marcos André de Matos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80757617.9.1001.5078

Instituição Proponente: Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIÁS
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.500.582

Apresentação do Projeto:

Análise da resposta à pendência apresentada no Parecer n. 2.453.967, emitido em 21/12/2017 com base nas Resoluções 486/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Vinculado a Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, o estudo, com duração prevista para 10 anos, acontece nas cinco regionais de segurança pública do estado de Goiás, envolvendo 3.500 participantes, entre trabalhadores e indivíduos privados de liberdade. A proposta do estudo é desenvolver o inquérito de saúde da referida população. A coleta será realizada, por meio de coleta do material, retirada de 10 mL de sangue e de entrevistas. Os dados quantitativos coletados por meio das entrevistas e testes sorológicos serão tratados em programas estatísticos; os dados qualitativos advindos das narrativas/grupos focais serão transcritos na íntegra e submetidos à análise de conteúdo (BARDIN, 2011).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Realizar inquérito de saúde dos indivíduos privados de liberdade e trabalhadores do sistema prisional do Estado de Goiás, com vistas ao atendimento das necessidades de saúde desses indivíduos em atendimento a Política Nacional de Atenção Integral no Sistema Prisional e Política

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cep@ufg@yahoo.com.br

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.500.582

Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	04/10/2017 12:18:39	Marcos André de Matos	Aceito
----------------	-----------------	------------------------	--------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 19 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8426 E-mail: cephufg@yahoo.com.br

Anexo J – Vacina contra Hepatite B, laboratório Serum Institute



VACINA CONTRA HEPATITE B (rADN)

DESCRIÇÃO
A vacina contra Hepatite B (rADN) é uma vacina não infecciosa da Hepatite B do ADN recombinante. Contém o antígeno de superfície purificado do vírus obtido pelo cultivo das células de levedura *Hansenula polymorpha* geneticamente modificada que têm o gene do antígeno de superfície do vírus da Hepatite B. O antígeno de superfície da Hepatite B (HBsAg) expressado nas células de *Hansenula Polymorpha* purifica-se por vários passos químicos e formula-se na forma duma suspensão do antígeno adsorvido em hidróxido de alumínio e o Timerosal é adicionado na forma dum conservante. A vacina não contém nenhum material de origem humana ou animal. A vacina cumpre as exigências da O.M.S. ao ser testada pelos métodos descritos em O.M.S., TRS 978 (2013).

COMPOSIÇÃO

Pediátrica

Cada dose de 0,5 ml contém:
10 mcg do antígeno de superfície purificado da Hepatite B
Adsorvido em Hidróxido de Alumínio (Al⁺⁺⁺) 0,25 mg a 0,40 mg
Conservante: **Timerosal 0,005%**
Produzido em *Hansenula Polymorpha* (levedura)
Dose: 0,5 ml Injeção Intramuscular

Adulto

Cada dose de 1 ml contém:
20 mcg do antígeno de superfície purificado da Hepatite B
Adsorvido em Hidróxido de Alumínio (Al⁺⁺⁺) 0,50 mg a 0,80 mg
Conservante: **Timerosal 0,005%**
Produzido em *Hansenula Polymorpha* (levedura)
Dose: 1 ml Injeção Intramuscular

INDICAÇÕES
A vacina contra Hepatite B está indicada para a imunização ativa contra a Infecção da Hepatite B em sujeitos considerados a sério risco da exposição ao material HBV positivo.
Ao longo prazo espera-se que a imunização contra a Hepatite B pode reduzir não só a incidência desta doença, mas também as suas complicações crónicas tais como a Hepatite B ativa crónica e a cirrose associada com a Hepatite B e a carcinoma hepatocelular preliminar.
Em zonas de baixa prevalência da Hepatite B, a imunização com a Vacina contra Hepatite B é recomendada para os recém-nascidos/ bebês e adolescentes assim como para os sujeitos que têm ou terão um risco aumentado de infecção tais como:

- ◆ Pessoal de saúde.
- ◆ Pacientes que recebem produtos do sangue.
- ◆ Pessoal e residentes duma instituição.
- ◆ Pessoas com risco aumentado devido ao seu comportamento sexual.
- ◆ Usuários ilícitos de drogas injetáveis viciantes.
- ◆ Viajantes às zonas com elevada endemicidade de VHB.
- ◆ Bebês nascidos de mães que são portadoras do VHB.
- ◆ Pessoas de zonas com elevada endemicidade do VHB.
- ◆ Outros: Pessoal da polícia, pessoal do corpo de bombeiros, pessoal das forças armadas e qualquer pessoa que devido ao seu trabalho ou estilo de vida pessoal pode ser exposto ao VHB.
- ◆ O contato no ambiente familiar de qualquer dos grupos acima citados e dos pacientes com a infecção crónica do VHB.

Em zonas da prevalência intermédia ou elevada da Hepatite B, com as a maioria da população em risco de adquirir a doença, a imunização deve ser oferecida a todos os recém-nascidos e crianças pequenas. A imunização deve igualmente ser considerada para adolescentes e adultos novos.
A vacina pode ser administrada segura e eficazmente simultaneamente, mas num local diferente da injeção com as vacinas de DTP, DT, TT, BCG, Sarampo, Vacina da poliomielite (OPV e IPV) e a Vacina da Febre Amarela. Não deve ser misturada no vial ou na seringa com nenhuma outra vacina a menos que for fabricada como um produto combinado (por exemplo DTP-Hep B).

CONTRA-INDICAÇÕES
A vacina contra Hepatite B não deve ser administrada a sujeitos com a hipersensibilidade estabelecida a qualquer componente da vacina, ou a sujeitos que manifestaram sinais da hipersensibilidade após a administração anterior da vacina contra Hepatite B.

AVISOS E PRECAUÇÕES
Por causa do período de latência da infecção da Hepatite B, é possível que exista uma infecção não detectada na altura da imunização. Pode ser que a vacina não possa prevenir a infecção da Hepatite B nesses casos.
A vacina não prevenirá a infecção causada por outros agentes tais como a Hepatite A, Hepatite C e a Hepatite E e os outros agentes patogénicos conhecidos por infectar o fígado.
A resposta imune às vacinas da Hepatite B é relacionada à idade. Geralmente, as pessoas com mais de 40 anos de idade não respondem tão bem.
Em pacientes recebendo a hemodiálise e em pessoas com um sistema imune comprometido, pode ser que não obtenham-se títulos adequados de anticorpos anti-HB após o curso primário de imunização e tais pacientes podem portanto requerer a administração de doses adicionais da vacina (veja a recomendação da dosagem para pessoas imunocomprometidas).
Como no caso de todas as vacinas injetáveis, sempre deve estar imediatamente disponível a medicação apropriada (por exemplo adrenalina) para o tratamento em caso das raras reações anafiláticas depois da administração da vacina.
A vacina de Hepatite B não deve ser administrada no músculo glúteo ou por via intradérmica dado que isto pode resultar numa resposta imune inferior.
A vacina contra Hepatite B pode ser usada para completar um curso de imunização primária iniciado ou com vacinas derivadas do plasma ou com outras vacinas de Hepatite B geneticamente-modificada ou como dose de reforço em indivíduos que receberam previamente um esquema de imunização primária com derivados de plasma ou com outras vacinas geneticamente modificadas da hepatite B.

REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos indesejáveis são relacionados de forma temporária à administração da vacina contra Hepatite B. São geralmente leves e limitados aos primeiros dias da vacinação. As reações mais comuns são a dor leve, eritema, endurecimento, fadiga, febre, mal-estar, sintomas tipo gripe.
As reações sistémicas menos comuns incluem a náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, testes anormais da função do fígado, artralgia, mialgia, prurido, pruritis, urticária.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO
Vacina em dose pediátrica: Recomenda-se uma dose de 10 mcg (numa suspensão de 0,5 ml) para recém-nascidos, bebês, crianças e adolescentes de idade de até 19 anos.
Vacina em dose adulta: Recomenda-se uma dose de 20 mcg (suspensão de 1,0 ml) para adultos de idade de 20 anos e mais.

Anexo K – Vacina contra Hepatite B, laboratório LG Life Sciences.

VACINA CONTRA HEPATITE B, RECOMBINATE

VACINA CONTRA HEPATITE B, RECOMBINATE

Euvax B consiste de partículas atenuadas do antígeno de superfície (HBsAg) do vírus da Hepatite B, altamente purificadas, adsorvidas em sal de alumínio, como adjuvante e conservado em timerosal. Euvax B é uma vacina recombinante em cultura hepatite B, derivada do HBsAg, produzida através da tecnologia do DNA recombinante em cultura de células (*Saccharomyces cerevisiae*).
A vacina se encontra de acordo com as exigências da OMS para vacinas recombinantes contra hepatite B. Nenhuma substância de origem humana é usada na sua fabricação.

DESCRIÇÃO	Euvax B é uma suspensão de coloração branca, levemente opalescente.
COMPOSIÇÃO	Cada 1 ml da vacina contém : - Ingrediente ativo : HBsAg altamente purificado 20 µg - Adjuvante : Hidróxido de alumínio, Gel (como alumínio) 0.5 mg - Conservante : Timerosal 0.01 p/v% - Excipientes : Fosfato de potássio mono-básico, Fosfato de sódio di-básico, Cloreto de sódio.
INDICAÇÕES	Imunização ativa contra infecções por todos os subtipos conhecidos do vírus da Hepatite B.
DOSE E ADMINISTRAÇÃO	Euvax B é formulada somente para o uso via intramuscular. - A dose pediátrica (recém-nascidos, crianças inclusive adolescentes até 15 anos) é de 0.5 ml, contendo 10 µg de HBsAg. - A dose adulta (de 16 anos em diante) é de 1.0 ml contendo 20 µg de HBsAg. A terapia de imunização consiste de 3 doses de vacina, administradas de acordo com o seguinte esquema : - 1ª dose : na data de escolha - 2ª dose : 1 mês após a primeira dose - 3ª dose : 6 meses após a primeira dose vacinação de reforço : a OMS não recomenda doses de reforço da vacina, já que foi demonstrado que uma série de 3 doses de vacina contra Hepatite B protege por 15 anos e que existe resposta imunológica após a exposição ao VHB, mesmo se anticorpos protetores tiverem sido perdidos ao longo do tempo. Entretanto, alguns programas locais de vacinação em todo o mundo atualmente incluem a recomendação para uma dose de reforço, e isso deve ser respeitado. Um esquema alternativo de 0, 1 e 2 meses com dose simples de reforço após 12 meses da primeira dose, pode ser utilizado em certos grupos (ex. : neonatos nascidos de mães infectadas com o vírus da Hepatite B, pessoas que tenham sido recentemente expostas ao vírus, pessoas que tenham viajado para áreas de alto risco). Doses adicionais da vacina podem ser necessárias para hemodialisados ou para pacientes com imunodeficiência uma vez que os títulos de anticorpos necessários (> 10 U.I./L) podem não ser alcançados após o fim do ciclo de imunização primária.
CONTRA-INDICAÇÕES	Euvax B é contra-indicada para o uso em pacientes com hipersensibilidade à qualquer um de seus componentes.
PRECAUÇÕES	Precauções Gerais : A administração de Euvax B deve ser protelada nos pacientes em estado febril agudo. Em pacientes sofrendo de esclerose múltipla, qualquer estimulação do sistema imune pode induzir uma exacerbação dos sintomas. Assim, para estes pacientes os benefícios da vacinação contra Hepatite B deve ser pesada tendo em vista os riscos de exacerbação da esclerose múltipla (vide Reações Adversas). Uma imunização profilática não pode ser obtida através de vacinação nos pacientes em estado latente ou progressivo de Hepatite B. - Como para todas vacinas, atenção médica apropriada deve ser prontamente disponibilizada ao paciente em caso de reações anafiláticas, decorrentes da administração da vacina. Precauções para uso : - Agite antes de administrar, homogeneizando a suspensão, já que um fino precipitado branco acompanhado de um claro sobrenadante, pode se formar devido ao armazenamento. - Euvax B não deve ser administrado na região glútea, bem como por via intravenosa. Gravidez e lactação : - O efeito do HBsAg no desenvolvimento fetal não foi avaliado. Como em todas as vacinas contendo vírus atenuados, os riscos para o feto são considerados pouco significativos. No entanto, Euvax B deve ser usado durante a gravidez somente quando estritamente necessário. - O efeito da administração de Euvax B em mães durante o período de lactação não foi avaliado em estudos clínicos. Nenhuma contra-indicação foi estabelecida.
REAÇÕES ADVERSAS	Comuns : - Reações locais tais como eritema, dor, suor ou estado febril podem ocorrer; esses sintomas geralmente desaparecem em 2 dias. Raras : - Hipertermia (acima de 38.8°C). - Reações sistêmicas tais como mal-estar, dor-de-cabeça, náusea, vômitos, tonturas, mialgia, artrite. - Rachaduras na pele e aumento transitório de transaminases. Muito raras : - Uma relação causa-efeito não pode ser estabelecida através de relatos nas seguintes reações : neurite, paralisia facial, exacerbação de sintomas da esclerose múltipla, e Síndrome de Guillain-Barré.
CONDIÇÕES DE AMAZENAMENTO	Não ultrapassar a data de validade gravada na embalagem. Armazenar sob refrigeração entre 2°C and 8°C. Não congelar.
APRESENTAÇÕES	- Caixa contendo 20 ou 1 frasco-ampola com 0.5 ml de vacina - Caixa contendo 20 ou 1 frasco-ampola com 1 ml de vacina - Caixa contendo 10 frascos-ampola com 5 ml de vacina - Caixa contendo 10 frascos-ampola com 10 ml de vacina

Issuance date : Jan. 26, 2017

Fab/Manuf.
 **LG Chem**

129, Seokam-ro, Iksan-si,
Jeollabuk-do, Korea

Anexo L - Fotos.



Foto- Capacitação dos auxiliares de pesquisa na FEN/UFG



Foto – Capacitação dos auxiliares de pesquisa



Foto- Sensibilização dos agentes penitenciários da Unidade Prisional de Itumbiara.



Foto- Teste piloto