

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

CHRISTIANE MOREIRA SOUZA

**ADESÃO E IMUNOGENICIDADE AOS ESQUEMAS
ULTRA-ACELERADO E ACELERADO DE VACINAÇÃO
CONTRA HEPATITE B ENTRE HOMENS EM SITUAÇÃO DE RUA**

GOIÂNIA, 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) 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/UFMG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), 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.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFMG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

Christiane Moreira Souza

3. Título do trabalho

Adesão e imunogenicidade aos esquemas ultra-acelerado e acelerado de vacinação contra Hepatite B entre homens em situação de rua

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado 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.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por Sandra Maria Brunini de Souza, Usuário Externo, em 19/07/2021, às 14:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por CHRISTIANE MOREIRA SOUZA, Discente, em 21/07/2021, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539](#),

21/07/2021

SEI/UFG - 2216237 - Termo de Ciência e de Autorização (TECA)



[de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2216237** e

o código CRC **72CF5889**.

CHRISTIANE MOREIRA SOUZA

**ADESÃO E IMUNOGENICIDADE AOS ESQUEMAS
ULTRA-ACELERADO E ACELERADO DE VACINAÇÃO
CONTRA HEPATITE B ENTRE HOMENS EM SITUAÇÃO DE RUA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Doutor em Enfermagem.

Área de concentração: A Enfermagem no cuidado à saúde humana

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Maria Brunini de Souza

GOIÂNIA, 2019

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

Souza, Christiane Moreira

ADESÃO E IMUNOGENICIDADE AOS ESQUEMAS ULTRA ACELERADO E ACELERADO DE VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B ENTRE HOMENS EM SITUAÇÃO DE RUA [manuscrito] / Christiane Moreira Souza. - 2019.

88 f.: il.

Orientador: Prof. Sandra Maria Brunini.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, , Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, mapas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Hepatite B. 2. Vacina. 3. Adesão. 4. Pessoas em situação de rua.
I. Brunini, Sandra Maria, orient. II. Título.

CDU 61

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DE CHRISTIANE MOREIRA SOUZA

– Aos vinte e nove dias do mês de agosto de dois mil e dezenove (29/08/2019), às 14h00min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora Prof^ª. Dr^ª. Sandra Maria Brunini de Souza (Orientadora/Presidente/PPGENF-FEN/UFG), Prof^ª. Dr^ª. Márcia Maria de Souza - Membro Interno (PPGENF/FEN/UFG), Prof^ª. Dr^ª. Sheila Araújo Teles - Membro Interno (PPGENF/FEN/UFG), Prof^ª Dr^ª Adriana Cristina de Oliveira - Membro Externo (Escola de Enfermagem/UFMG) e Prof^ª. Dr^ª. Ruth Minamisava - Membro Externo (FEN/UFG), sob a presidência da primeira, em sessão pública realizada no Auditório, para procederem à avaliação da defesa de Tese intitulada: "ADESÃO E IMUNOGENICIDADE AOS ESQUEMAS ULTRA-ACELERADO E ACELERADO DE VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B ENTRE HOMENS EM SITUAÇÃO DE RUA", de autoria de **Christiane Moreira Souza**, discente do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Prof^ª. Dr^ª. Sandra Maria Brunini de Souza, Presidente da Banca Examinadora, que fez a apresentação formal dos demais membros. A seguir, a palavra foi concedida à autora da Tese 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 Tese foi:

- APROVADA**, considerando-se integralmente cumprido este requisito para fins de obtenção do título de **DOUTOR 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 Tese, com as correções solicitadas pela banca e do comprovante de envio de artigo científico, oriundo desta Tese para publicação em periódicos de circulação nacional e/ou internacional no prazo de até 30 dias. *Atualização das Referências; Anexo de autoria e cópias do trabalho.*
- REPROVADA**, considerando _____

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

Cumpridas as formalidades de pauta, a presidência da banca encerrou esta sessão de defesa de Tese e, para constar, eu, **Danela Dias Robalo**, 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.

Sandra Maria Brunini de Souza
Prof^ª. Dr^ª. Sandra Maria Brunini de Souza
Orientador(a) - Presidente / PPGENF-FEN/UFG

Marcia Maria de Souza
Prof^ª. Dr^ª. Márcia Maria de Souza
Membro Interno/PPGENF/FEN/UFG

Sheila Araújo Teles
Prof^ª. Dr^ª. Sheila Araújo Teles
Membro Interno/PPGENF/FEN/UFG

Adriana Cristina de Oliveira
Prof^ª. Dr^ª. Adriana Cristina de Oliveira
Membro Externo/Escola de Enfermagem/UFMG

Ruth Minamisava
Prof^ª. Dr^ª. Ruth Minamisava
Membro Externo/FEN/UFG

DEDICATÓRIA

*Àqueles que são a razão da minha vida!
Minha mãe Suely, minha fonte diária e inesgotável de amor, cuidado e incentivo. Meu pai Itamar, que desde criança me ensinou a ser forte e perseverante. Meu irmão Alex, cuja existência ressignifica a minha.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, Senhor da minha vida, cujo cuidado e amor foram reais nessa jornada.

À minha orientadora Profª Drª Sandra Maria Brunini de Souza. São 14 anos de orientação, cumplicidade, amizade e carinho. Obrigada por aceitar este desafio comigo e não apenas me orientar, mas me acolher, compreender e inspirar. Sua sabedoria extrapola o Lattes... e alcança a vida.

À Missão Vida, sem a qual este estudo não seria possível. Aos pastores Arnaldo e Emmanuel, pela acolhida e apoio irrestrito. À Daphne, parceira querida. E, de forma muito especial, aos internos desta instituição.

À Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, por meio da Gerência de Imunização e Rede de Frio, Coordenação Estadual de Controle de Hepatites Virais e Coordenação Estadual de IST/aids, pela disponibilização das vacinas e apoio logístico ao estudo. Joyce Kellen, Thiago Guida e Paulo Roberto, muito obrigada.

À Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, representada pela Gerência de Imunização, pelo armazenamento das vacinas e preparo cuidadoso das caixas. Grécia, Polyana e Adriana, a cooperação de vocês foi indispensável.

Ao Laboratório de Análises Clínicas e Ensino em Saúde e ao Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas, ambos da Universidade Federal de Goiás, pela realização dos testes sorológicos. Vera, Gabriela e Kátia, obrigada pela disposição e colaboração.

Aos professores da banca de qualificação e defesa, Profª Drª Adriana Cristina de Oliveira; Profª Drª Ana Elisa Bauer de Camargo Silva; Profª Drª Lílian Varanda Pereira; Profª Drª Márcia Maria de Souza, Profª Drª Maria Aparecida da Silva Vieira; Profª Drª Sheila Araújo Teles; pela leitura cuidadosa e significativas sugestões.

Um agradecimento especial à Profª Drª Ruth Minamisava, que não mediu esforços para colaborar com o desenvolvimento deste estudo, em todas as suas fases.

Aos integrantes do núcleo de pesquisa NUCLAIDS - Núcleo de Ações Interdisciplinares em IST/HIV/Hepatites Virais, por tantos anos de convivência e oportunidades de crescimento. Aos parceiros deste estudo: Vanessa Elias, Gabriela, Jonhnatan, Milena e Ana Clara, minha eterna gratidão. À Jordana: sua dedicação, companheirismo e alegria tornaram cada um desses dias, possíveis e melhores.

Ao enfermeiro Dr. Rafael Alves Guimarães pela amizade e colaboração estatística ao estudo, meu muito obrigada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem, pela oportunidade de aprendizado! Pertencer a esta escola é motivo de orgulho! Ao corpo docente, obrigada por tamanho comprometimento e dedicação.

À turma de Doutorado 2015: competentes, resilientes e especiais. Obrigada pelos momentos de conhecimento e companheirismo!

Aos colegas de trabalho do Conselho Regional de Enfermagem de Goiás e Cais Cândida de Moraes, pela compreensão, tolerância e constante incentivo!

Aos meus pais, que na sabedoria da simplicidade, renunciaram suas vidas pela minha e sonharam os meus sonhos...

Ao meu irmão, que mesmo longe sempre me fortaleceu.

Aos familiares, que com palavras de carinho, motivaram meu crescimento profissional!

Àquelas que com paciência e amor tornam meu caminho mais leve, minhas amadas amigas... Gabriella Ribeiro, Fernanda Alexandre, Marília Abreu,

Juliana Cotrim, Thaís Arvelos, Wilzianne Ramalho, Dayane Motta, Marilya Rodrigues, Angélica Oliveira, Sandra Ivo, Jordana Rúbia e Vanessa Elias.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás, pelo apoio financeiro.

Enfim, a jornada foi longa, árdua e coletiva. Aos que de alguma forma estiveram envolvidos, minha eterna gratidão!

Não somos lixo

*Não somos lixo.
Não somos lixo nem bicho.
Somos humanos.
Se na rua estamos é porque nos
desencontramos.*

*Não somos bicho e nem lixo.
Não somos anjos, não somos o mal.
Nós somos arcanjos no juízo final.
Nós pensamos e agimos, calamos e
gritamos.
Ouvimos o silêncio cortante dos que
afirmam serem santos.*

*Não somos lixo.
Será que temos alegria? Às vezes
sim...
Temos com certeza o pranto, a
embriaguez,
A lucidez e os sonhos da filosofia.
Não somos profanos, somos humanos.
Somos filósofos que escrevem
Suas memórias nos universos diversos
urbanos.
A selva capitalista joga seus chacais
sobre nós.*

*Não somos bicho nem lixo, temos voz.
Por dentro da caótica selva, somos
vistos como fantasma.
Existem aqueles que se assustam,
Não estamos mortos, estamos vivos.
Andamos em labirintos.
Dependendo de nossos instintos.
Somos humanos nas ruas, não somos
lixo.*

*Carlos Eduardo Ramos
(morador de rua de Salvador)*

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

RESUMEN

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos	21
REVISÃO DA LITERATURA	22
3.1 Pessoas em situação de rua	22
3.2 Hepatite B	28
3.2.1 Biologia do vírus da hepatite B	28
3.2.2 Marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B	30
3.2.3 Panorama das vias de transmissão, formas clínicas e tratamento	32
3.2.4 Epidemiologia da hepatite B	36
3.2.5 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite B	38
3.3 Vacina contra hepatite B	39
3.3.1 Imunogenicidade da vacina contra hepatite B	42
3.3.2 Cobertura vacinal e adesão à vacina contra hepatite B	44
3.3.3 Esquemas alternativos de vacinação contra hepatite B	46
4 METODOLOGIA	49
4.1 Delineamento do estudo	49
4.2 Participantes e local do estudo	49
4.3 Desfechos do estudo	50
4.4 Amostra do estudo	50
4.5 Randomização e alocação	51
4.6 Intervenção	52
4.7 Critérios de elegibilidade	53
4.8 Procedimentos de coleta de dados	53

4.9 Procedimentos de coleta de amostras sanguíneas	54
4.10 Processamento e análise dos dados	55
4.11 Considerações bioéticas	56
4.12 Financiamento e parcerias	57
5 RESULTADOS	58
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÕES	70
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERÊNCIAS	
Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	
Anexo 2 - Parecer do Registro do Estudo	

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Estrutura do vírus da hepatite B.....	28
Figura 2.	Curso sorológico da hepatite B aguda e seus marcadores sorológicos.....	31
Figura 3.	Curso sorológico da hepatite B crônica e seus marcadores sorológicos.....	31
Figura 4.	Prevalência da infecção crônica por hepatite B em adultos, 19-49 anos	34
Figura 5.	Fluxograma esquemático do estudo.....	57
Figura 6.	Resposta imune à vacina contra Hepatite B em homens vivendo em situação de rua. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018. [A] 30 dias; [B] 60 dias e [C] 90dias	61
Quadro 1.	Interpretação dos marcadores sorológicos do HBV e indicação de vacina.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características sociodemográficas, clínicas e comportamentais por grupo de alocação (E-UA versus E-A). Goiânia, Goiás, Brasil, 2018	58
Tabela 2.	Análise dos fatores associados à adesão ao esquema vacinal. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018.....	59
Tabela 3.	Análise comparativa dos títulos de anti-HBs entre os grupos de alocação (E-UA versus E-A) aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018.....	60
Tabela 4.	Análise comparativa da resposta imune adequada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL) entre os grupos de alocação (E-UA versus E-A) aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CT- Comunidade Terapêutica

ELISA- Ensaio Imunoenzimático

EUA- Estados Unidos da América

HBV- Vírus da Hepatite B

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HSR- Homens em Situação de Rua

IDH- Índice de Desenvolvimento Humano

IST- Infecções Sexualmente Transmissíveis

IPEA- Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

MDS- Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome

NT- Núcleo de Triagem

OMS/ WHO- Organização Mundial de Saúde

PNI- Programa Nacional de Imunização

PSR- Pessoas em Situação de Rua

SUS- Sistema Único de Saúde

UE- União Européia

UFG- Universidade Federal de Goiás

UN- Nações Unidas

UNICEF- Fundo das Nações Unidas para a Infância

RESUMO

Considerando a longa duração do esquema clássico de vacinação contra o vírus da hepatite B (HBV), com a comum perda do seguimento vacinal, esquemas alternativos têm sido propostos para populações vulneráveis. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão e a imunogenicidade da vacina contra o HBV em homens em situação de rua (HSR), nos esquemas ultra-acelerado (E-UA) e acelerado (E-A) de vacinação. Ensaio clínico controlado, randomizado, de dois braços e de não inferioridade foi realizado a partir da identificação dos HSR susceptíveis ao HBV, que foram alocados na razão de 1:1 para o E-UA (doses aos 0, 7 e 21 dias) e E-A (doses aos 0, 1 e 2 meses). Aos que concluíram o esquema proposto, avaliação da imunogenicidade foi realizada, aos 30, 60 e 90 dias após a última dose de cada esquema. Estudo aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa e registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Dos 156 HSR triados, 67 foram excluídos; 35 (22,4%; IC 95%: 16,6-29,6%) por apresentarem algum marcador de exposição ao HBV (2 HBsAg/anti-HBc total positivo; 15 anti-HBc total isolado positivo e 18 anti-HBc total/anti-HBs positivo) e 32 (20,5%; IC 95%: 14,9-27,5%) por imunidade isolada. Dos 89 susceptíveis identificados, 18 (20,2%) estavam ausentes na data de início da intervenção e os 71 elegíveis foram randomizados e alocados para o E-UA (n=35) e E-A (n=36). A taxa de adesão do E-UA foi de 94,3% (IC 95%: 81,4-98,4%) e a do E-A foi 63,9% (IC 95%: 47,6-77,5%), tendo sido o E-UA associado a maior taxa de adesão à vacina (RR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,7). Na análise da média geométrica de títulos (MGT) de anti-HBs, após 30 dias da última dose da vacina, o grupo submetido ao E-UA apresentou MGT de 147,6 mIU/mL *versus* 224,8 mIU/mL dos submetidos ao E-A (*p*-valor= 0,985). Após 60 dias, a MGT para os pertencentes ao E-UA foi de 231,7 mIU/mL *versus* 211,2 mIU/mL para os do E-A (*p*-valor= 0,572). Após 90 dias, a MGT entre os E-UA e E-A foi de 259,6 mIU/mL *versus* 233,1 mIU/mL (*p*-valor= 0,548). Na análise da resposta imune adequada (títulos de anti-HBs \geq 10 mIU/mL), após 30 dias, 88,0% dos indivíduos do E-UA e 94,7% dos pertencentes ao E-A responderam à vacina (*p*-valor= 0,622). Após 60 dias, a resposta à vacina foi semelhante entre os grupos E-UA e E-A (95,5% *versus* 92,9%; *p*-valor= 1,000). Após 90 dias, essa taxa foi de 94,7% para o grupo do E-UA e 100,0% para o grupo do E-A (*p*-valor= 1,000). A utilização do E-UA e E-A mostrou-se eficaz no que tange à imunogenicidade precoce. Quanto à adesão, o E-UA foi estatisticamente identificado como a melhor opção de esquema vacinal deste estudo.

Palavras-chave: Hepatite B; Vacinas; Adesão; Pessoas em situação de rua

ABSTRACT

Considering the long duration of the classic hepatitis B virus (HBV) vaccination schedule, with the common loss of vaccine follow-up, alternative schemes have been proposed for vulnerable populations. The aim of this study was to evaluate the adhesion and immunogenicity of HBV vaccine in homeless men (HSR) under the accelerated (E-UA) and accelerated (E-A) vaccination regimens. Randomized, two-arm, controlled, noninferiority trial was performed by identifying HBV-susceptible HSR, which were allocated at a 1: 1 ratio for E-UA (doses at 0, 7, and 21 days) and AE (doses at 0, 1 and 2 months). For those who completed the proposed regimen, immunogenicity assessment was performed at 30, 60 and 90 days after the last dose of each regimen. Study approved by the Research Ethics Committee and registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC) platform. Of the 156 screened HSR, 67 were excluded; 35 (22.4%; 95% CI: 16.6-29.6%) for having some marker of HBV exposure (2 HBsAg / positive total anti-HBc; 15 positive isolated total anti-HBc and 18 anti-HBc anti-HBs positive) and 32 (20.5%; 95% CI: 14.9-27.5%) for isolated immunity. Of the 89 susceptible identified, 18 (20.2%) were absent at the start of the intervention and the 71 eligible were randomized and allocated to E-UA (n= 35) and E-A (n= 36). The E-UA adherence rate was 94.3% (95% CI: 81.4 -98.4%) and the EA rate was 63.9% (95% CI: 47.6-77.5 %), and E-UA was associated with higher vaccine adherence rate (RR: 1.3; 95% CI: 1.1-1.7). In the analysis of the geometric mean titre (MGT) of anti-HBs, 30 days after the last dose of the vaccine, the group submitted to E-UA had a MGT of 147.6 mIU/mL versus 224.8 mIU/mL of those submitted to the vaccine. EA (p -value= 0.985). After 60 days, the MGT for E-UA patients was 231.7 mIU/mL versus 211.2 mIU/mL for E-A (p -value= 0.572). After 90 days, the MGT between UAE and AS was 259.6 mIU/mL versus 233.1 mIU/mL (p -value= 0.548). In the analysis of adequate immune response (anti-HBs titers ≥ 10 mIU/mL), after 30 days, 88.0% of E-UA individuals and 94.7% of EA individuals responded to the vaccine (p -value = 0.622). After 60 days, the response to the vaccine was similar between the E-UA and E-A groups (95.5% versus 92.9%; p -value = 1,000). After 90 days, this rate was 94.7% for the E-UA group and 100.0% for the E-A group (p -value = 1,000). The use of E-UA and E-A was effective with regard to early immunogenicity. Regarding adherence, E-UA was statistically identified as the best vaccination schedule option in this study.

Keywords: Hepatitis B; vaccines; adhesion; homeless person

RESUMEN

Teniendo en cuenta la larga duración del programa clásico de vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB), con la pérdida común del seguimiento de la vacuna, se han propuesto esquemas alternativos para poblaciones vulnerables. El objetivo de este estudio fue evaluar la adhesión e inmunogenicidad de la vacuna contra el VHB en hombres sin hogar (HSR) bajo los regímenes de vacunación acelerada (E-UA) y acelerada (E-A). Se realizó un ensayo aleatorizado, de dos brazos, controlado, de no inferioridad identificando HSR susceptible al VHB, que se asignaron en una proporción 1:1 para E-UA (dosis a los 0, 7 y 21 días) y AE (dosis a los 0, 1 y 2 meses). Para aquellos que completaron el régimen propuesto, la evaluación de inmunogenicidad se realizó a los 30, 60 y 90 días después de la última dosis de cada régimen. Estudio aprobado por el Comité de Ética en Investigación y registrado en la plataforma del Registro Brasileño de Ensayos Clínicos (ReBEC). De los 156 HSR examinados, 67 fueron excluidos; 35 (22.4%; IC 95%: 16.6-29.6%) por tener algún marcador de exposición al VHB (2 HBsAg / anti-HBc total positivo; 15 anti-HBc total positivo aislado y 18 anti-HBc anti-HBs positivo) y 32 (20.5%; IC 95%: 14.9-27.5%) para inmunidad aislada. De los 89 susceptibles identificados, 18 (20,2%) estaban ausentes al comienzo de la intervención y los 71 elegibles fueron asignados al azar y asignados a E-UA (n= 35) y E-A (n= 36). La tasa de adherencia E-UA fue del 94,3% (IC 95%: 81,4-98,4%) y la tasa de EA fue del 63,9% (IC 95%: 47,6-77,5 %), y E-UA se asoció con una mayor tasa de adherencia a la vacuna (RR: 1.3; IC 95%: 1.1-1.7). En el análisis del título medio geométrico (MGT) de anti-HBs, 30 días después de la última dosis de la vacuna, el grupo enviado a E-UA tenía un MGT de 147,6 mUI/ml frente a 224,8 mUI/ml de los que se sometieron a la vacuna. EA (valor p= 0.985). Después de 60 días, el MGT para pacientes con E-UA fue de 231.7 mUI/ml versus 211.2 mUI/ml para E-A (valor p= 0.572). Después de 90 días, la MGT entre EAU y EA fue de 259,6 mUI/ml versus 233,1 mUI/ml (valor p= 0,548). En el análisis de la respuesta inmune adecuada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL), después de 30 días, el 88.0% de los individuos con E-UA y el 94.7% de los individuos con EA respondieron a la vacuna (valor p= 0.622). Después de 60 días, la respuesta a la vacuna fue similar entre los grupos E-UA y E-A (95.5% versus 92.9%; valor p= 1,000). Después de 90 días, esta tasa fue del 94.7% para el grupo E-UA y del 100.0% para el grupo E-A (valor p= 1,000). El uso de E-UA y E-A fue eficaz con respecto a la inmunogenicidad temprana. Con respecto al cumplimiento, E-UA se identificó estadísticamente como la mejor opción de calendario de vacunación en este estudio.

Palabras clave: Hepatitis B; Vacunas contra hepatitis B; Adhesión; Personas sin hoga

INTRODUÇÃO

Um dos primeiros desafios a serem enfrentados ao se propor um estudo com pessoas em situação de rua (PSR) está em sua própria conceituação. A diversidade de grupos, as distintas localizações, a heterogeneidade desta população e das condições em que se encontram, tornam difíceis sua caracterização (HINO; SANTOS; ROSA, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

Todavia, mesmo em face da diversidade de motivações de ida à rua e das situações que caracterizam sua permanência, a Política Nacional para a População em Situação de Rua adotou a seguinte definição:

Grupo populacional heterogêneo que possui em comum a pobreza extrema, os vínculos familiares interrompidos ou fragilizados e a inexistência de moradia convencional regular, e que utiliza os logradouros públicos e as áreas degradadas como espaço de moradia e de sustento, de forma temporária ou permanente, bem como as unidades de acolhimento para pernoite temporário ou como moradia provisória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O acesso das PSR às políticas públicas é complexo e desafiador pela associação de diversos fatores aos quais se expõem e ampliam sua vulnerabilidade. A invisibilidade social, a alimentação incerta e a pouca disponibilidade de água potável, a privação de sono, as baixas condições de higiene e a violência evidenciam essa condição (AGUIAR; IRIART, 2012; HINO; SANTOS; ROSA, 2018). Acrescenta-se ainda, os comportamentos de risco adotados, tais como alcoolismo, uso de drogas injetáveis e não injetáveis, a prática sexual desprotegida e a dificuldade de acesso e adesão a tratamentos de saúde (MDS, 2009; GRANGEIRO et al., 2012; BARATA et al., 2015).

No cenário epidemiológico, as PSR estão entre as mais vulneráveis às infecções sexualmente transmissíveis (IST), como as hepatites B e C, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a sífilis. Essas infecções, ao compartilharem as mesmas vias de transmissão, podem se apresentar de forma combinada e, os comportamentos de risco na rua, propiciam a disseminação e a manutenção dessas IST entre os pares (BEIJER; WOLF; FAZEL, 2012; NEGREIROS; VIEIRA, 2017; HINO; SANTOS; ROSA, 2018)

A hepatite B, apesar de imunoprevenível, ainda se configura como um importante problema de saúde pública no mundo. Estima-se que um terço da população global esteja infectada com o vírus da hepatite B (HBV) e que existam aproximadamente 257 milhões de portadores da doença hepática crônica no mundo (WHO, 2017a). Portadores crônicos constituem um reservatório potencial do HBV, e sua forma de transmissão, através de relações sexuais desprotegidas, por via parenteral ou vertical, são aspectos fundamentais quando se considera esta infecção em populações vulneráveis (FRANCO et al., 2012).

A vacina contra o HBV é amplamente recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e é responsável por reduzir significativamente as taxas de incidência e de complicações causadas por este vírus. A vacinação contra o HBV, no seu esquema clássico, é administrada em três doses (0, 1 e 6 meses) (SZMUNESS et al., 1980; WHO, 2017b). No Brasil, essa vacina está disponível nos serviços de saúde para toda população, contudo, em inquérito epidemiológico sobre cobertura vacinal entre menores de um ano, apresentou a menor cobertura vacinal observada no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Uma das explicações para a baixa cobertura vacinal bem como do atraso entre as doses tem sido o longo intervalo entre a segunda e a terceira dose, que corresponde a um mínimo de 150 dias. Em populações vulneráveis essa situação se evidencia sendo reforçada pela dificuldade de seguimento das doses, pela reduzida percepção do risco e pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde (MAGALHÃES et al., 2017).

Nesse contexto, estudos propõem a utilização de esquemas alternativos para populações vulneráveis, com a finalidade de ampliar a adesão, garantindo a administração de todas as doses previstas num intervalo menor de tempo e, para a obtenção de imunogenicidade ao HBV, o mais precoce possível (CHRISTENSEN et al., 2004; VAN HERCK; LEURIDAN; VAN DAMME, 2007; JIN et al., 2015; SILVA et al., 2017).

Dentre os esquemas alternativos descritos, também chamados de “*short schedules*”, o esquema ultra-acelerado, propõe que as doses da vacina sejam administradas aos 0, 7 e 21 dias (CHRISTENSEN et al., 2004; TOSUN et al., 2012; WEAVER et al., 2014) e o acelerado, aos 0, 1 e 2 meses (HWANG et al., 2010; TRAN et al., 2012)

Ao se comparar a taxa de adesão entre o esquema acelerado e o esquema clássico, estudos identificaram que, ser submetido ao esquema acelerado esteve significativamente associado à conclusão do esquema vacinal (63,6% *versus* 52,0%; *p*-valor <0,001) (BOWMAN et al., 2014) e (76,0% *versus* 66,0%; *p*-valor <0,005) (HWANG et al., 2010).

Quanto à imunogenicidade, estudos identificaram que imunidade protetora contra hepatite B é adquirida com os esquemas vacinais ultra-acelerado (TOSUN et al., 2012; SILVA et al., 2017) e acelerado (HWANG et al., 2010; TRAN et al., 2012).

Desse modo, não basta que a vacina contra hepatite B seja reconhecida como a forma mais eficaz de prevenção contra a infecção pelo HBV e no Brasil estar disponível gratuitamente para toda população. É necessário alcançar, principalmente as populações vulneráveis e garantir sua adesão ao esquema vacinal.

Estudos realizados em populações vulneráveis têm evidenciado dificuldade dos participantes na completude das doses pelo longo intervalo, resultando em menor adesão ao esquema vacinal padrão composto por três doses, no esquema 0,1,6 meses (ASLI et al., 2011; CARVALHO et al., 2017; ROCHA et al., 2018). Assim, a oferta de esquemas alternativos para esses grupos populacionais, pode ser uma estratégia capaz de oportunizar o cumprimento do esquema vacinal em menor tempo.

Apesar de alguns estudos já constatarem a maior adesão e a imunogenicidade adquirida com a utilização de esquemas alternativos de vacinação, ainda são escassas as investigações sobre essa temática. Essa situação evidencia a necessidade da realização de mais estudos que analisem a adesão e a eficácia desses esquemas e assim os apresentem como possibilidade de esquema vacinal contra o HBV em populações vulneráveis.

No Brasil, até o momento, estudos que analisem e comparem, simultaneamente, adesão e imunogenicidade dos esquemas ultra-acelerado e acelerado de vacinação contra o HBV em PSR são escassos. Acrescenta-se ainda, a necessidade de se investigar tais dados em relação à vacina GeneVac-B, distribuída pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), em substituição à Butang, desde 2018.

Considerando esta lacuna do conhecimento, este estudo apresenta uma temática importante para a saúde pública, com retorno social e contribuições para a assistência e pretende fortalecer o debate sobre a situação de saúde dessa população.

Frente a esse contexto, surgiram algumas indagações que nortearam a construção deste estudo: Qual a taxa de adesão à vacinação contra hepatite B, ao se utilizar esquemas alternativos em PSR? O uso de esquemas alternativos para vacinação contra hepatite B confere imunidade em PSR?

É necessário avançar para além das abordagens convencionais de saúde pública. Acreditamos que as respostas a estas questões contribuirão para o planeamento de ações efetivas de prevenção, com a ampliação da cobertura vacinal e controle da infecção pelo HBV em populações vulneráveis.

Por fim, tecer reflexões acerca da condição de vulnerabilidade vivenciada, com vistas a gerar contribuições para a elaboração de um diagnóstico epidemiológico e de políticas de enfrentamento, considerando o seu espaço de vida e realidade, tornam este estudo precioso.

Para enfermeiros, profissionais historicamente inseridos e imprescindíveis aos programas de imunização, rede de frio e salas de vacinas, bem como pertencentes às equipas de Consultório na Rua, o estudo e conhecimento de esquemas alternativos de vacinação tornam-se fundamentais para a concretização da assistência, com ênfase na promoção e proteção à saúde.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a adesão e a imunogenicidade da vacina contra hepatite B (GeneVac-B) em homens em situação de rua, nos esquemas vacinais ultra-acelerado e acelerado.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar a adesão aos esquemas ultra-acelerado e acelerado de vacinação;
- Identificar os fatores associados à adesão aos esquemas vacinais;
- Identificar e comparar os títulos de anti-HBs aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina, entre os esquemas ultra-acelerado e acelerado.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Pessoas em Situação de Rua

Para a melhor compreensão do contexto em que vivem as pessoas em situação de rua, o conceito dos termos "risco", "vulnerabilidade" e "vulnerável" torna-se essencial. Discutindo diferenças conceituais entre vulnerabilidade e risco, considera-se que, apesar de eles terem uma estreita relação, são distintos. Enquanto o risco, nos estudos tradicionais em epidemiologia tem uma identidade bastante sólida, com caráter eminentemente analítico, vulnerabilidade, como um conceito emergente, está voltada aos elementos abstratos associados e associáveis aos processos de adoecimento (NICHATA et al., 2008; AYRES et al., 2009).

Para a interpretação do processo saúde-doença, enquanto o risco indica probabilidade, a vulnerabilidade é um indicador da iniquidade e da desigualdade social. Segundo os autores, a vulnerabilidade antecede ao risco e determina os diferentes riscos de se adoecer. Ainda, talvez a maior contribuição sobre a distinção do conceito de risco e vulnerabilidade esteja no deslocamento da noção do risco individual para uma nova percepção de vulnerabilidade social, em que vulnerável é, aquele indivíduo ou grupo, que não possui capacidade, total ou parcial, de proteger seus interesses (AYRES et al., 2006; NICHATA et al., 2008; AYRES et al., 2009).

O surgimento da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) foi um fenômeno determinante para que pesquisadores e profissionais de saúde pudessem repensar o conceito de risco e avançar nas discussões sobre vulnerabilidade. Observou-se que, a exposição das pessoas ao adoecimento é resultante de um conjunto de aspectos não apenas individuais, mas também coletivos e contextuais. A soma desses fatores reflete uma maior susceptibilidade ao adoecimento e, de modo inseparável, maior ou menor disponibilidade de recursos de todas as ordens para se proteger. Por isso, o conceito de vulnerabilidade envolve a avaliação articulada de três eixos: componente individual, social e programático (AYRES et al., 2009).

O componente individual diz respeito à quantidade e à qualidade da informação e a capacidade de operacionalizar essa informação, transformando-a em atitudes protetoras; o componente social está relacionado à obtenção de informação,

ao acesso a recursos cognitivos e materiais, a instituições sociais como escola e serviços de saúde, envolvendo também o poder de influenciar decisões políticas; e o componente programático, relacionado ao grau de compromisso, recursos e monitoramento de programas de prevenção e cuidados em saúde (AYRES et al., 2009).

As PSR constituem, portanto, uma população com vulnerabilidade individual, social e programática instaladas. Os comportamentos de risco adotados, tais como alcoolismo, uso de drogas injetáveis e não injetáveis, baixas condições de higiene, exposição à violência e comportamento sexual de risco; acrescidos da dificuldade de acesso aos serviços e de políticas públicas específicas, evidenciam essa condição (GRANGEIRO et al., 2012).

Em todo o mundo, milhares de indivíduos vivem com privação na saúde, na educação ou no padrão de vida, evidenciando a existência de grande desigualdade social (UN, 2015). A desigualdade social leva à segregação populacional e conseqüentemente, o surgimento de subgrupos, como as PSR. Esses indivíduos são emergentes, flutuantes, estigmatizados, excluídos e marcados por um intenso sofrimento social, e necessitam, portanto, de estratégias intersetoriais que reconheçam sua vulnerabilidade (ADORNO, 2011; OLIVEIRA, 2018).

No mundo, as diferenças metodológicas e de definição criam desafios para acompanhar e comparar as taxas de PSR entre os países. Nos Estados Unidos da América (EUA), o conceito atual considera que, PSR são indivíduos que não tem uma residência noturna regular e adequada. Todavia, existe uma subdivisão de conceitos, em que o indivíduo é considerado cronicamente desabrigado, se estiver por pelo menos 12 meses nessa situação; é considerado um morador de rua abrigado quando pernoita em abrigos e, é considerado um morador de rua desabrigado, quando pernoita em locais públicos como ruas e parques, ou local privado não designado para este fim (FAZEL; GEDDES; KUSHEL, 2014; DEPARTMENT OF HOUSING AND URBAN DEVELOPMENT, 2018).

Na Europa, mediante as diferentes formas de cada país contabilizar o número de PSR, a European Federation of National Associations Working with the Homeless (FEANTSA) propôs o European Typology of Homelessness and Housing Exclusion (ETHOS). A tipologia ETHOS entende que três domínios compreendem um lar. Domínio físico, uma habitação adequada sobre a qual uma pessoa e sua família podem exercer posse exclusiva; domínio social, como a capacidade de manter a

privacidade e desfrutar de relações; e o domínio legal, que é a posse de documentação para ocupação. Esses três domínios levam às quatro categorias conceituais: sem teto, sem moradia, moradia insegura e moradia inadequada, usadas para indicar a ausência de uma casa (FEANTSA, 2019).

A última pesquisa global realizada pelas Nações Unidas em 2005, estima que 100 milhões de pessoas estavam desabrigadas em todo o mundo e até 1,6 bilhão de pessoas careciam de moradia adequada (HABITAT, 2015). Obter uma imagem precisa da falta de moradia global é extremamente desafiador. As definições de falta de moradia variam de país para país e, enquanto a maioria dos dados do censo levam em conta os que vivem em abrigos, há um vasto número de “desabrigados ocultos”, que residem em estruturas não destinadas a habitação (FAZEL; GEDDES; KUSHEL, 2014).

Para estimar a quantidade de PSR, os EUA realizam uma contagem anual pontual. As comunidades em todo o país devem informar o número de pessoas abrigadas em uma noite no mês de janeiro (FAZEL; GEDDES; KUSHEL, 2014). Assim, em 2018, foram contabilizadas 552.830 pessoas sem moradia nos EUA. Quase a metade (49,0%) era branca e os demais, negros ou afro-americanos e hispânicos ou latinos (DEPARTMENT OF HOUSING AND URBAN DEVELOPMENT, 2018).

O perfil das PSR dos Estados-Membros da União Europeia (UE) tem se modificado de homens solteiros de meia-idade, para migrantes, jovens, mulheres e famílias. O aumento dos custos de habitação, a migração dentro da própria UE, o envelhecimento da população e as mudanças na estrutura familiar podem explicar o aumento do número de desabrigados. Em toda a UE, estimou-se em 410.000 o número de PSR por noite e, em 4,1 milhões em um ano (EUROPEAN COMMISSION, 2014). De forma isolada, no ano de 2017 a França estimou que, 143.000 pessoas não possuíam teto; 896.000 pessoas não possuíam moradia e 2.819.000 de pessoas viviam em moradia inadequada. Na Inglaterra, no ano de 2013, 112.070 pessoas se declararam sem-teto. Na Alemanha, em 2012, mais de 284.000 pessoas não tinham lugar pra morar. Na Itália, o número de desabrigados em 2014, o número estimado foi de 48.000 pessoas. Na Austrália, em 2016, 15.090 pessoas foram registrados como sem-teto. E na Espanha, estima-se que existam cerca de 40.000 pessoas desabrigadas, sendo 3.395 pessoas na cidade de Barcelona (FEANTSA, 2017).

No Brasil, um país extremamente populoso e de dimensões continentais, as desigualdades são caracterizadas pela distribuição injusta de recursos e pelo acesso desigual às condições necessárias para se ter as necessidades humanas básicas atendidas (UNICEF, 2017). O país ocupa a 79ª posição na avaliação mundial do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dentre as 188 nações. O IDH é medido a partir de quatro indicadores: esperança de vida ao nascer, expectativa de anos de estudo, média de anos de estudo e renda nacional bruta per capita. O IDH brasileiro no ano de 2018 foi de 0,759. Naquele ano, o topo do ranking foi ocupado pela Noruega, com índice de 0,953, o mais próximo do valor ideal, que é um (UNDP, 2018).

Existe um número expressivo de pessoas vivendo em situação de rua no Brasil. Tal situação passou por transformações ao longo dos anos e é fruto do agravamento de questões sociais diversas. Em meados do século XX, o movimento migratório da população empobrecida ocorreu em um triplo sentido: o primeiro do campo em direção às cidades, e uma vez nestas, para as periferias. O terceiro corresponde ao caminho que vai da pobreza para a miséria extrema, deslocando-as das periferias para ruas e demais logradouros públicos das regiões mais centrais das cidades (PINHEIRO; MONTEIRO, 2016).

Atualmente, além da pobreza e das migrações regionais para os grandes centros urbanos em busca de emprego, a baixa escolaridade, a desqualificação da mão de obra, o uso de bebidas alcoólicas e/ou drogas, a morte dos pais, o abandono na infância e os conflitos familiares ou conjugais estão entre os motivos que levam alguém a viver na rua (AGUIAR; IRIART, 2012; PINHEIRO; MONTEIRO, 2016).

A Política Nacional para População em Situação de Rua foi instituída, mediante o Decreto nº 7.053, de 23 de dezembro de 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). De acordo com essa política, considera-se população em situação de rua, o grupo populacional heterogêneo que possui em comum a pobreza extrema, os vínculos familiares interrompidos ou fragilizados e a inexistência de moradia convencional regular, e que utiliza os logradouros públicos e as áreas degradadas como espaço de moradia e de sustento, de forma temporária ou permanente, bem como as unidades de acolhimento para pernoite temporário ou como moradia provisória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Ou seja, estabelece quatro condições para a caracterização como pessoa em situação de rua: pobreza extrema; vínculos familiares interrompidos ou fragilizados; inexistência de moradia convencional regular;

e utilização dos logradouros públicos e áreas degradadas como espaço de moradia e de sustento (MDS, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

Entre agosto de 2007 e março de 2008 foi realizada a Pesquisa Nacional Sobre a População em Situação de Rua que traçou o perfil das pessoas em situação de rua no país. Essa pesquisa foi realizada em 71 municípios brasileiros, sendo 23 capitais e 48 municípios com mais de 300 mil habitantes. Recife, São Paulo, Porto Alegre e Belo Horizonte já haviam realizado pesquisas próprias e não participaram desse estudo (MDS, 2009). Foram identificadas 31.922 pessoas adultas em situação de rua. Somando esse valor aos números encontrados em Recife, São Paulo, Porto Alegre e Belo Horizonte, aproximadamente 50 mil pessoas viviam em situação de rua no Brasil. Entretanto, esse número era possivelmente maior, já que apenas os adultos foram incluídos no estudo e não se considerou todos os municípios brasileiros (MDS, 2009).

Nessa mesma pesquisa, o perfil da PSR no Brasil foi caracterizado por ser predominantemente do sexo masculino (82,0%), dos quais 67,0% eram negros. A maioria dos homens e mulheres era jovem, na faixa etária de 26 a 45 anos de idade; sabiam ler e escrever (74,0%); possuíam uma renda semanal entre R\$ 20,00 a R\$ 80,00 (aproximadamente U\$ 5,0 e U\$ 20,0) e viviam há mais de dois anos nessa condição (48,4%). Os principais motivos que os levaram à situação de rua foram: desemprego (29,8%), conflitos familiares (29,1%) e alcoolismo/drogas (35,5%). O estudo identificou que 24,8% das pessoas não possuíam documentos de identificação o que dificultava não apenas a obtenção de emprego formal, mas também o acesso aos diversos serviços e programas governamentais e ao exercício da cidadania (MDS, 2009).

O fenômeno “situação de rua” pode ser entendido como consequência de diversos fatores condicionantes, como: fatores estruturais, relacionados à ausência de moradia, trabalho e renda; fatores biográficos, relacionados à vida particular do indivíduo, com a quebra de vínculos familiares, doenças mentais e uso abusivo de álcool ou drogas. O olhar atento sobre a realidade desse público permite concluir que essas pessoas sofrem todas as formas de violação de seus direitos humanos e acabam por utilizar diferentes estratégias para a própria sobrevivência (HWANG; BURNS, 2014).

Em 2016, o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) publicou uma estimativa do número de pessoas vivendo em situação de rua no Brasil. Utilizando-se

de dados disponibilizados por 1.924 municípios via Censo do Sistema Único de Assistência Social (Censo Suas), o instituto considerou variáveis de crescimento demográfico, centralidade e dinamismo urbano, vulnerabilidade social e serviços voltados à população de rua, bem como o número de pessoas em situação de rua cadastradas no Cadastro Único para Programas Sociais do governo federal (Cadastro Único). Assim, estimou-se que em 2015 existiam 101.854 pessoas em situação de rua no Brasil (IPEA, 2016), distribuída nas regiões e se concentrando nos maiores municípios. A Região Sudeste, que abrigava as três maiores regiões metropolitanas do país e 48,9% da população em situação de rua. Por sua vez, na região Norte habitava apenas 4,3% da população nacional em situação de rua. E a região Centro-Oeste respondia por 8,6% (8.777 pessoas) da população em situação de rua no Brasil (IPEA, 2016).

A atenção à saúde das PSR pressupõe o enfrentamento de contradições e dinâmicas complexas que extrapolam o setor saúde. Entende-se o estar na rua enquanto pressuposto político, econômico e social, perspectivando uma miríade de vulnerabilidades que implicam em agenciamentos também complexos, de múltiplas naturezas, contextos e atores (OLIVEIRA, 2018).

Estratégias diferenciadas e específicas para as PSR tornam-se fundamentais. No Brasil, políticas públicas ainda recentes, foram elaboradas, a considerar as principais:

- Pesquisa Nacional Sobre a População em Situação de Rua. A pesquisa traçou de forma inédita, o perfil dessa população no país (MDS, 2008).
- Decreto Presidencial nº 7.053, de 23 de Dezembro de 2009. Institui a Política Nacional para a População em Situação de Rua e seu Comitê Intersetorial de Acompanhamento e Monitoramento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).
- Portaria nº 122, de 25 de janeiro de 2011. Define as diretrizes de organização e funcionamento das Equipes de Consultório na Rua (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a).
- Portaria nº 940/GM/MS, 28 de abril de 2011. Regulamenta o Sistema Cartão Nacional de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011b).
- Orientações Técnicas: Centro de Referência Especializado para População em Situação de Rua – Centro Pop. Este documento tem como finalidade orientar a gestão do Centro POP e a oferta qualificada do Serviço (MDS, 2011).

- Manual sobre o cuidado à Saúde junto a População em Situação de Rua. O manual inaugura um novo marco na atenção à saúde da População em Situação de Rua, tendo como porta de entrada prioritária na Atenção Básica as equipes do Consultório na Rua (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a).

- Resolução nº 2, de 27 de fevereiro de 2013. Define as diretrizes e as estratégias de orientação para o processo de enfrentamento das iniquidades e desigualdades em saúde com foco na População em Situação de Rua no âmbito do Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a).

- Saúde da População em Situação de Rua: um direito humano. A cartilha expõe diretrizes, estratégias e ações destinadas à melhoria das ações de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

Os documentos acima citados refletem o recente movimento político e social na busca de estratégias destinadas à melhoria das ações de saúde para as PSR; o combate ao preconceito em relação a essa população no Sistema Único de Saúde (SUS) e a garantia do acesso aos serviços de saúde, com atendimento integral e humanizado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

A existência da população em situação de rua é um fenômeno social que assume expressões novas na sociedade contemporânea. Viver em situação de rua é um problema que ultrapassa a falta de moradia (BARATA et al., 2015). As condições adversas de sobrevivência na rua e a falta de respostas às necessidades e demandas com a devida agilidade, favorecem o ciclo de exclusão que perpetua a condição de vulnerabilidade desse grupo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a; PINHEIRO; MONTEIRO, 2016; TILIO; OLIVEIRA, 2016).

3.2 Hepatite B

3.2.1 Biologia do vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) pertence à família *Hepadnaviridae* e ao gênero *Orthohepadnavirus*. Possui uma estrutura complexa, de forma esférica, medindo 42 nm de diâmetro, com um envelope externo composto por três proteínas de superfície S (*small*), M (*middle*) e L (*large*); e internamente, um nucleocapsídeo com formato icosaédrico constituído pela proteína “core” (HBcAg) envolvendo o genoma viral (Figura 1) (LIANG, 2009; ICTV, 2014; SAEED; WAHEED; ASHRAF, 2014).

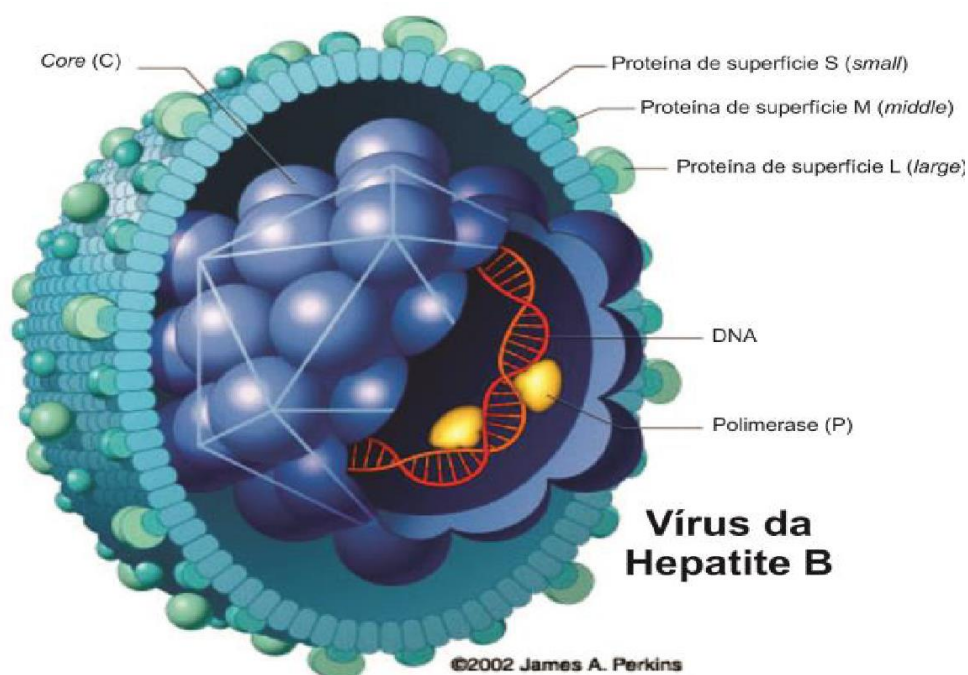


Figura1. Estrutura do vírus da hepatite B.
 Fonte: Adaptado de Perkins (2002)

O HBV replica-se por via transcriptase reversa e o seu genoma é composto por uma fita de DNA, circular, parcialmente dupla, com cerca de 3.200 pares de bases de comprimento. A fita de polaridade negativa possui quatro sequências de “leitura aberta” sobrepostas (*Open Reading Frame* - ORFs) denominadas de Pré-S/S, Pré-core/core, Polimerase-Pole X, que codificam as proteínas estruturais (envelope e capsídeo) e não estruturais do HBV (CALIGIURI et al., 2016; LIANG, 2009).

O HBV possui alta variabilidade genética e até o momento foram identificados dez genótipos denominados pelas letras de A à J e quase quarenta subgenótipos (FOURATI; PAWLITSKY, 2019; KRAMVIS, 2014). Sua distribuição geográfica e vias preferencias de transmissão são diversas, bem como as implicações clínicas decorrentes de cada genótipo. Desse modo, são mais comuns de serem encontrados em regiões de alta endemicidade os genótipos B e C, os quais também estão mais associados à transmissão por via vertical, enquanto os genótipos A, D e G, à via horizontal (SUNBUL, 2014).

Os genótipos A e D são encontrados principalmente nas Américas do Norte, Europa, norte e oeste da África, enquanto o genótipo B e C é predominante na Ásia e o genótipo D é o mais comumente identificado nos países mediterrâneos, além de ser o segundo genótipo mais prevalente no mundo, precedido pelo C. O genótipo E circula

em maior prevalência na França, particularmente entre os pacientes originários da África Subsaariana (FOURATI; PAWLOTSKY, 2019). O genótipo F é distribuído nas Américas Central e do Sul e no Alasca (MARCIANO; GALDAME; GADANO, 2013). O genótipo G é relatado na América Central e do Norte e na Europa (DAO et al, 2011). O genótipo H foi encontrado na América Central e no México (ARAUZ-RUIZ et al, 2002) e os genótipos I e J na Ásia Oriental (KRAMVIS, 2014; CHULANOV; PSHENICHNAYA; LEBLEBICIOGLU, 2018).

No Brasil, estudos têm mostrado a circulação dos genótipos A, B, C, D, F, G, e H. Contudo, os mais frequentes são os tipos A, D e F (BARROS et al., 2014). Os genótipos A e F são mais prevalentes na região Norte e Nordeste; o genótipo A, na região Sudeste e Centro-Oeste e no Sul, predomina o genótipo D (POURKARIM et al., 2014; MELLO et al., 2007).

O HBV está envolvido em 96% dos casos de hepatite crônica e em relação à terapia, os genótipos A e B estão associados a uma melhor resposta ao interferon alpha (RAIMONDI et al, 2010). Os sujeitos infectados pelos vírus do genótipo C apresentam risco mais elevado de progressão acelerada para cirrose hepática e carcinoma hepático em comparação com os demais genótipos (KRAMVIS, 2014).

3.2.2 Marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B

Os antígenos HBsAg e HBeAg e os anticorpos anti-HBs, anti-HBe e anti-HBc IgM e IgG são os marcadores sorológicos que estabelecem a base para o diagnóstico da infecção pelo HBV. A identificação desses marcadores permite: identificar pessoas infectadas com o HBV; elucidar o curso natural da hepatite B crônica; avaliar as fases clínicas da infecção e monitorar a terapia antiviral (SONG; KIM, 2016).

O HBsAg é o primeiro marcador sorológico detectado após a infecção aguda pelo HBV. Após a exposição, torna-se detectável por um período de uma a dez semanas, podendo surgir antes do aparecimento dos sintomas. Pessoas que conseguem se recuperar da infecção, após um período de quatro a seis meses, não apresentarão mais este marcador. Por outro lado, a persistência do marcador por mais de seis meses indica infecção crônica (KAO, 2008; LIAW; CHU, 2009).

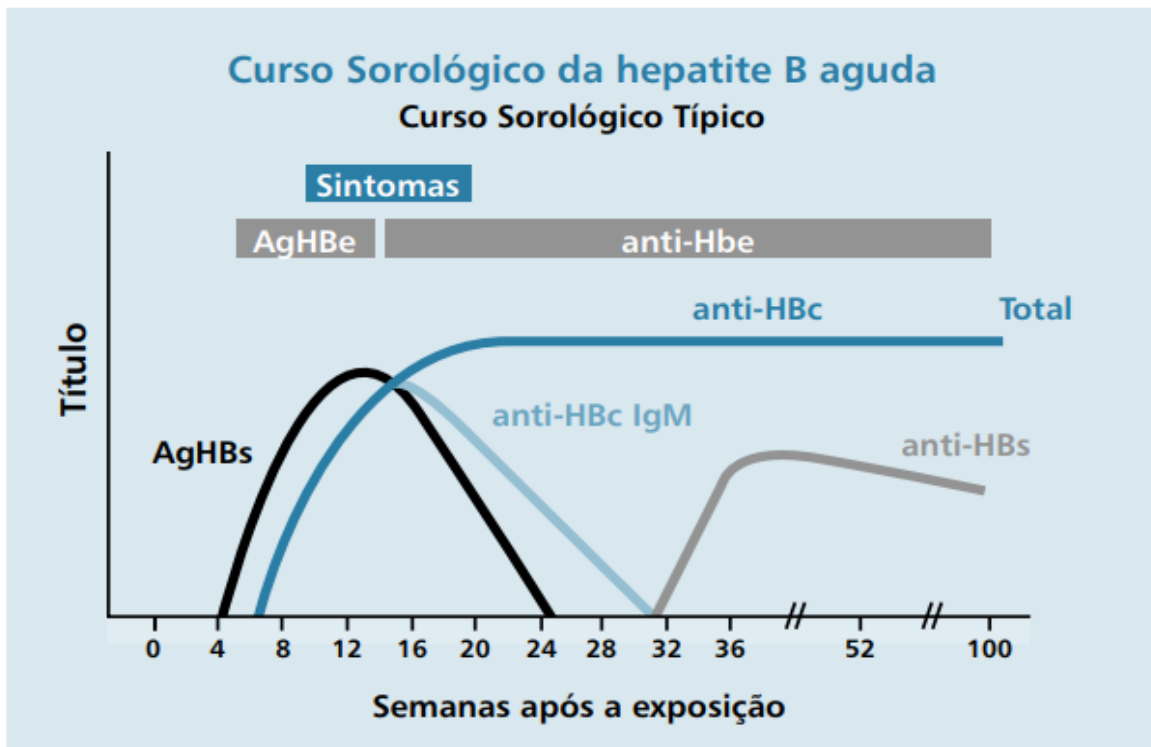
O desaparecimento de HBsAg é seguido do aparecimento de anticorpos de superfície da hepatite B (anti-HBs). O anti-HBs é um anticorpo neutralizante e sua presença sugere resolução da infecção e imunidade contra a infecção pelo HBV

(BOZZA et al., 2016). Em indivíduos com imunidade adquirida através da vacinação, o anti-HBs é o único marcador sorológico detectado (SONG; KIM, 2016).

O antígeno do nucleocapsídeo (core) do HBV não é detectável no soro porque é um antígeno intracelular de hepatócitos infectados. O seu anticorpo, o anti-HBc, indica uma infecção em curso ou exposição prévia ao HBV (KAO, 2008).

Na fase aguda da infecção, predomina o anti-HBc de classe IgM e este anticorpo geralmente desaparece dentro de seis meses, enquanto o anti-HBc IgG aparece e permanece detectável pelo resto da vida do indivíduo. A presença do marcador anti-HBs junto com o Anti-HBc IgG indica exposição ao vírus com resolução da infecção (BOZZA et al., 2016; KAO, 2008; SONG; KIM, 2016).

As figuras abaixo apresentam o curso sorológico da hepatite B nas fases



aguda e crônica e a presença de seus respectivos marcadores sorológicos (Figura 2 e Figura 3).

Figura 2. Curso sorológico da hepatite B aguda e seus marcadores sorológicos.
Fonte: MINISTÉRIO DA SAUDE, 2005

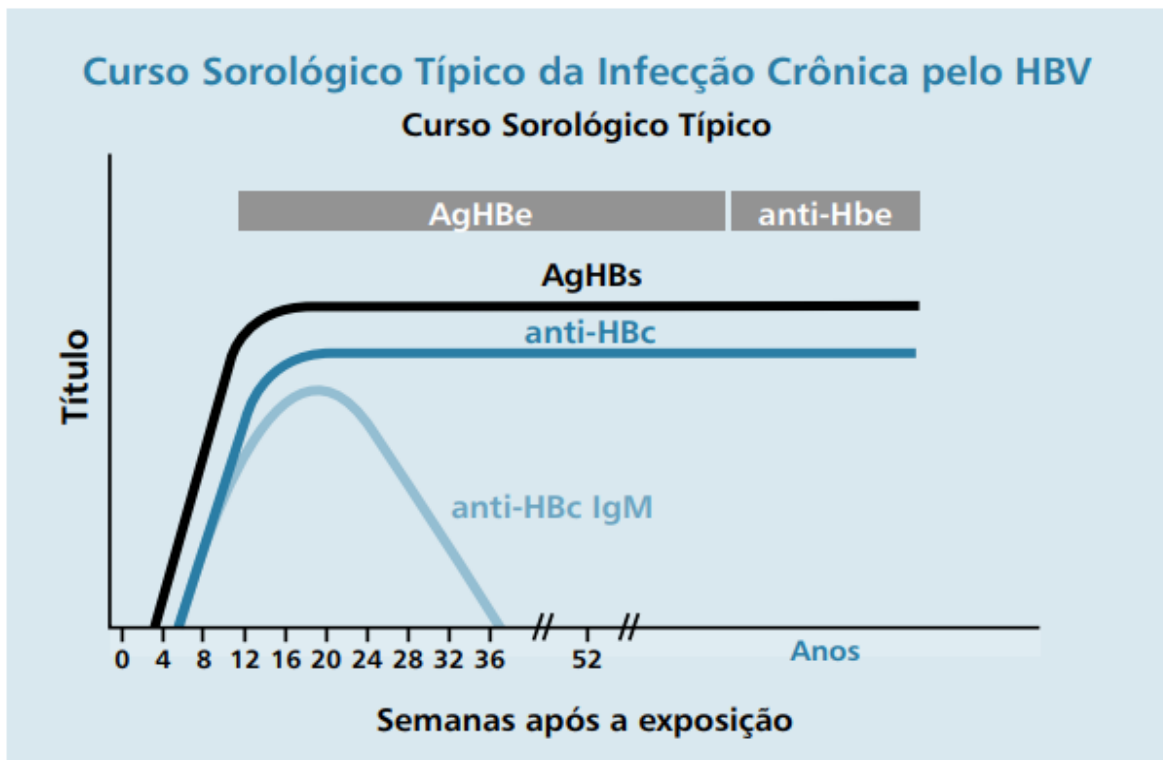


Figura 3. Curso sorológico da hepatite B crônica e seus marcadores sorológicos.
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005

3.2.3 Panorama das vias de transmissão, formas clínicas e tratamento

O vírus da hepatite B pode ser transmitido por diversas vias: a) sexual, por meio de relações sexuais desprotegidas; b) parenteral, através de transfusão sanguínea, procedimentos médico-odontológicos invasivos e compartilhamento de objetos de uso pessoal, cortantes ou não, que entrem em contato com sangue; c) vertical, pela placenta, durante o parto ou aleitamento materno e, d) horizontal, mediante exposição ambiental, particularmente no ambiente intrafamiliar, por meio do compartilhamento de objetos pessoais, como escovas de dente, alicates, cortadores de unhas ou lâminas de barbear (GOH et al., 1985; ATTILIO et al., 2011; MAIA; MAIA; CRUVINEL, 2011; FRANCO et al., 2012; WONG et al., 2014; LOCARNINI et al., 2015).

Além de ser transmitido por vias diferentes, o HBV é considerado resistente podendo permanecer viável em superfície seca fora do corpo por até uma semana (BOND et al., 1983). O tempo decorrido entre o contato com a fonte infecciosa e o aparecimento dos primeiros sintomas varia de 30 a 180 dias. O período de transmissibilidade ainda é incerto, variando entre duas a três semanas antes do início

da manifestação dos sintomas, mantendo-se durante a evolução clínica da doença e até por vários anos, no caso do portador crônico do HBV (BURNS; THOMPSON, 2014).

Adultos infectados pelo HBV geralmente desenvolvem hepatite auto limitada e transitória, e 95% das infecções terminam com eliminação viral e estabelecimento de anticorpos protetores (TSENG; HUANG, 2017). A apresentação clínica da infecção pode ser dividida nas formas: aguda, crônica e fulminante. A forma aguda compreende quatro fases: incubação, prodrômica ou pré-ictérica, ictérica e de convalescência. Pode evoluir para cura espontânea em mais de 90% dos casos, com o indivíduo apresentando imunidade (THOMAS; YONEDA; SCHIFF, 2015).

A fase de incubação dura de 45 a 180 dias, sendo o indivíduo assintomático (LAI et al., 2003). A fase prodrômica ou pré-ictérica compreende o período após a incubação e se caracteriza pela presença de sintomas inespecíficos, de curta duração, semelhantes aos da gripe, podendo haver mal estar geral, anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, astenia, fadiga e febre baixa (CHANG, 2007; SORRELL et al., 2009). O aparecimento da icterícia, coloração amarelada das mucosas da conjuntiva e pele, presente em cerca de 30,0% dos casos, caracteriza o início da fase ictérica e a diminuição dos sintomas prodrômicos. Também estão presentes outros sintomas e sinais como: fadiga, inapetência, dispepsia, náuseas, vômitos, evacuações de cor clara, dor abdominal e artralgias (LIANG, 2009). Nessa fase há aumento dos níveis séricos de bilirrubina e aminotransferases (aspartato aminotransferase - AST e alanina aminotransferase - ALT) associadas à presença de lesões hepáticas (LANINI et al., 2019).

Na convalescência, que dura em média de 20 a 30 dias, observa-se melhora progressiva dos sintomas clínicos, ao mesmo tempo que ocorre uma diminuição da hepatoesplenomegalia, da icterícia e dos sintomas dispépticos, além da eliminação viral. Nessa fase, há diminuição do HBsAg e a presença dos marcadores anti-HBs, que conferem imunidade de longa duração (LIANG, 2009).

Após a infecção aguda, aproximadamente 5 a 10,0% dos adultos, 20 a 30,0% das crianças e 95,0% dos neonatos, evoluem para doença hepática crônica. Dos casos de hepatite B crônica, de 15 a 40,0% desenvolverão cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (LAI et al., 2003; MCMAHON, 2010; KRAMVIS, 2016).

Quanto à infecção crônica, em 2017, a Comissão Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) propôs uma nova classificação da história natural da infecção e novas ferramentas para detectar e diagnosticar infecções e otimizar o manejo de pacientes com hepatite B crônica (EASL, 2017). Os pacientes com infecção crônica apresentam risco aumentado de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular, dependendo do hospedeiro e de fatores virais e compreendem cerca de 15 a 40,0% de todos os casos.

O curso da infecção crônica pelo HBV compreende cinco fases, que não são necessariamente sucessivas e tão pouco definitivas. Elas são definidas de acordo com: presença ou ausência do marcador de replicação viral HBeAg, níveis da alanina aminotransferase (ALT), que é uma transaminase sérica e presença ou não de inflamação hepática. O monitoramento regular desses indicadores permitem classificar os pacientes com infecção HBV crônica na maioria dos casos (LIKHITSUP, LOK, 2019).

Desse modo, as fases da infecção crônica recentemente definidas pela EASL são as seguintes: Fase 1 - infecção VHB crônica com HBeAg (+); Fase 2 - HBeAg (+) crônica hepatite B; Fase 3: infecção VHB crônica com HBeAg (-); Fase 4: HBeAg (-) hepatite B crônica e Fase 5: fase HBsAg (-) (EASL, 2017).

A nova nomenclatura proposta pela EASL em 2017 baseia-se na diferenciação entre “infecção”, não associada a inflamação hepática, e “hepatite”, que associa infecção e inflamação hepática, bem como na presença ou ausência de inflamação hepática compreende diferentes fases clínicas, as quais podem permanecer por décadas. Marcadores diagnósticos de biópsia hepática e sérica bem definidos e adequadamente verificados permitem a avaliação da gravidade da doença, estado de replicação viral, estratificação de risco do paciente e decisões de tratamento (EASL, 2017).

Em relação à forma fulminante da hepatite B, observa-se uma evolução rápida para insuficiência hepática, com a presença de icterícia, encefalopatia hepática, coagulopatia e níveis altos de aminotransferases. Acredita-se que essa forma ocorra devido à lise maciça dos hepatócitos infectados pelo HBV, mediada por uma acentuada resposta imune do hospedeiro. Geralmente, a hepatite fulminante ocorre em menos de 1% dos casos de hepatite aguda, mas é letal em cerca de 70,0% dos casos (BURNS; THOMPSON, 2014).

O tratamento antiviral para portadores do HBV está indicado somente para pacientes com insuficiência hepática aguda, exacerbações graves do HBV, cirrose descompensada e condições médicas que indiquem terapia imunossupressora (EASL, 2017).

A história natural da infecção pelo HBV é um processo dinâmico que reflete as interações entre o vírus e as respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro (FOURATI; PAWLOTSKY, 2019). A infecção por HBV não é citopática e a lesão hepática é principalmente causada pelas respostas imunes do hospedeiro. Na HBV, a infecção viral é detectada e contida pela resposta imune inata, que é seguida por uma resposta imune adaptativa forte e robusta e acompanhada por eliminação viral (BERTOLETTI; MAINI; FERRARI, 2010). Todavia, o mesmo não acontece com os pacientes que apresentam a hepatite B crônica (HBC), na qual as respostas imunes específicas são inadequadas (BERTOLETTI; FERRARI, 2012). As respostas imunes inatas e adaptativas são fracas e, portanto, raramente levam à eliminação viral.

A complexidade da resposta imune frente à infecção aguda e à crônica, aliada ao conhecimento de tratar-se de um vírus furtivo, por induzir raramente uma resposta do interferon tipo I na fase inicial, e ainda associados ao conhecimento das repercussões clínicas dos diferentes genótipos, constituem as bases que direcionam os tratamentos antivirais (FERRARI, 2015; ZOULIM et al., 2013).

A cronificação da infecção, enquanto resultado de uma resposta imune inadequada, funcionalmente prejudicada devido à alta demanda hepática por tolerância às proteínas virais, tornaram inicialmente o uso dos imunomoduladores interferon-alfa (IFN- α) e o seu alternativo IFN- α peguilhado, as melhores opções de terapia (TAN; KOH; BERTOLETTI, 2015). Entretanto, devido a variabilidade dos resultados e seus inúmeros efeitos adversos, principalmente quando o IFN- α é administrado isoladamente, e com taxas de cura reduzidas a menos de 10% após dois anos de tratamento (NASSAL M, 2015; PARK et al., 2016), modelos de terapia combinada com vários imunomoduladores e uso de antivirais têm sido sugeridos (SUSLOV; WIELAND; MENNE, 2018).

Basicamente as terapias são compostas por antivirais específicos e análogos de interferon α . Essas são duas classes de terapias antivirais aprovadas. O primeiro tratamento ativa as células natural killer (NK) e as células T NK, o que aumenta parcialmente a resposta imune inata, enquanto o último tratamento suprime a replicação viral ao inibir a transcriptase reversa, que pode restaurar a resposta imune

adaptativa específica do HBV. No entanto, o tratamento único ou combinado ainda está longe de alcançar a seroclearance do antígeno de superfície do HBV. Embora a resposta ao tratamento seja insatisfatória nos ensaios clínicos atuais usando vários imunomoduladores para aumentar a imunidade antiviral, a imunoterapia que é capaz de induzir a vigilância imunológica, ainda é a modalidade mais promissora para a cura do HBV no futuro (TSENG, HUANG, 2017).

No Brasil, atualmente encontram-se disponíveis para o tratamento de portadores do HBV sete medicações classificadas como: agentes imuno regulatórios (Alfainterferona, Alfapeginterferona) e os análogos de nucleosídeos (Lamivudina, Entecavir, Telbivudina, Adefovir e Tenofovir). Sendo o Alfapeginterferona, o Entecavir e o Tenofovir os de primeira escolha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

3.2.4 Epidemiologia da hepatite B

A infecção pelo HBV é um grave problema de saúde pública. A OMS estima que no mundo mais de dois bilhões de pessoas possuam evidências sorológicas de infecção passada ou recente pelo HBV, das quais mais de 257 milhões estão cronicamente infectadas e, em risco de desenvolver insuficiência hepática, cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. Devido às consequências agudas ou crônicas, mais de 900.000 pessoas morrem pelo HBV a cada ano (WHO, 2017a).

O conhecimento da distribuição da infecção pelo HBV nas diversas regiões do mundo é importante para a avaliação dos programas de prevenção e controle da infecção (OTT et al., 2012).

A maioria das pessoas que vivem com HBV residem nas regiões do Pacífico Ocidental e da África. Essas regiões possuem cerca de 70,0% da carga global de infecção pelo HBV (SCHWEITZER et al., 2015). Regiões de endemicidade intermediária (baixa e alta) incluem países do norte e centro da África, Oriente Médio, Ásia, Oceania, América Latina Andina e parte da América do Sul. Já a Europa Ocidental, a América do Norte e Central e alguns países da América do Sul, como Brasil, Paraguai e Venezuela possuem baixa endemicidade (Figura 4) (OTT et al., 2012).

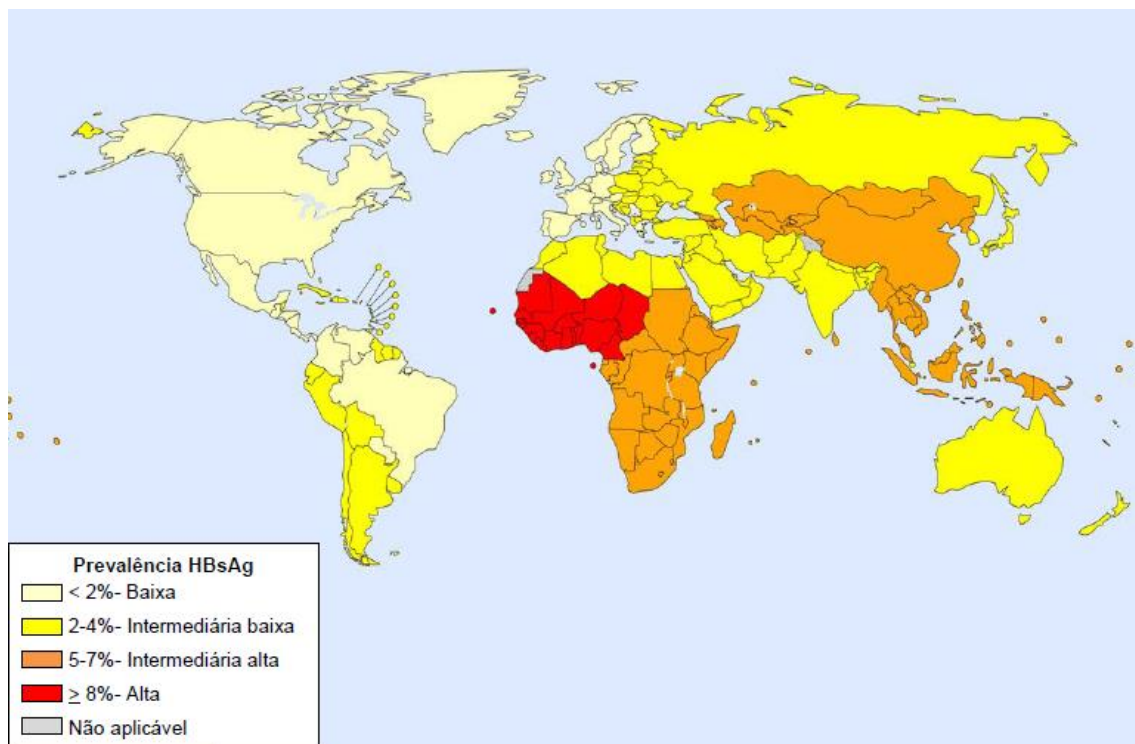


Figura 4. Prevalência da infecção crônica por hepatite B em adultos, 19-49 anos.
Fonte:OTT et al., 2012 (modificada)

O Brasil, apesar de ser classificado como um país de baixa endemicidade, representa a segunda maior população de HBsAg-positivos do continente americano, sendo responsável por 16,7% de todas as infecções pelo HBV (SCHWEITZER et al., 2015). Evidencia-se ainda, a ocorrência de endemicidade variada em suas diversas regiões, que pode ser justificada por sua extensão territorial e diferenças socioeconômicas (SOUTO, 2015).

Segundo o último estudo de prevalência de base populacional das infecções pelo vírus da hepatite B, realizado entre 2005 e 2009 em todas as 26 capitais e no Distrito Federal, a prevalência global de exposição à infecção por hepatite B (anti-HBc), na faixa etária entre 10 e 69 anos, foi de 7,4%. Para o marcador HBsAg, a prevalência referente ao mesmo conjunto de cidades foi de 0,4% (IC 95%: 0,2-0,5), classificando o conjunto das capitais do Brasil, como região de baixa endemicidade (XIMENES et al., 2010). No período de 1999 a 2017, foram notificados 218.257 casos confirmados de hepatite B no Brasil; desses, a maioria está concentrada na região Sudeste (35,2%), seguida das regiões Sul (31,6%), Norte (14,3%), Nordeste (9,7%) e Centro-Oeste (9,2%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Para a região Centro-Oeste, a prevalência do marcador de exposição ao HBV (anti-HBc) foi de 4,3%. Para o marcador HBsAg, a prevalência estimada foi de 0,3%

(IC 95%: 0,2-0,5), valor que corresponde a 11.895 notificações de infecção no período de 1999 a 2011. Nessa região, a maioria dos casos pertenciam aos estados de Mato Grosso (44,3%) e de Goiás (31,3%) (XIMENES et al., 2010).

Em Goiás, estudos com diversos grupos populacionais têm identificado variações na prevalência. Estudo com indivíduos vivendo em situação de rua em Goiânia, identificou que 21,8% (IC 95%:17,8-26,4) dos indivíduos foram expostos ao HBV. Destes, a prevalência do marcador HBsAg foi de 0,6% (IC 95%:0,1-2,0) (CARVALHO et al., 2017). Entre usuários de *crack*, foi observada uma prevalência de exposição ao HBV de 7,0% (IC 95%: 5,2-9,3), sendo 0,3% (IC 95%:0,1-1,2) a prevalência do marcador HBsAg (SILVA et al., 2017). Em pessoas vivendo em situação de pobreza, a prevalência global da hepatite B foi de 9,8% (IC 95%: 7,2-13,2) e de 0,8% (IC 95%: 0,3-2,3) a prevalência do marcador HBsAg (GUIMARÃES et al., 2019).

3.2.5 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite B

A detecção de anticorpos e antígenos do vírus da hepatite B pode indicar diferentes estágios da infecção pelo HBV: doença aguda, doença crônica, resposta vacinal e ausência de contato prévio com o vírus. A interpretação desses marcadores é fundamental para o diagnóstico, além de indicar a necessidade de imunização (Quadro 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

Interpretação	AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-Hbc total	Indicação de vacina
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Sim
Doença aguda	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Não
Doença crônica	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por infecção passada	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Não
Imunidade por vacinação	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Não

Quadro 1. Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação de vacina.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b

Os marcadores sorológicos podem ser detectados no soro, plasma ou sangue de pacientes infectados, por meio de imunoenaios que apresentam especificidade acima de 99,0% e sensibilidade acima de 98,0%. O antígeno HBsAg pode ser

detectado por meio de testes rápidos, que utiliza tecnologia de imunocromatografia de fluxo lateral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a).

Além dos imunoenaios laboratoriais e dos testes rápidos, os testes moleculares oferecem uma alternativa para a detecção precoce da infecção pelo HBV. Esses ensaios também servem para a confirmação de casos de hepatite B em que o HBsAg não é detectado, como, por exemplo, nos casos de infecção oculta pelo HBV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

Várias técnicas sorológicas podem ser empregadas para detecção dos marcadores do HBV, tais como o radioimunoensaio, o ensaio imunoenzimático (ELISA), o imunensaio de quimioluminescência, o imunensaio de eletroquimioluminescência, a hemaglutinação, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a; VILLAR et al., 2015). O ensaio imunoenzimático é o mais utilizado na detecção dos marcadores sorológicos para HBV (EL-GHITANY; FARGHALY, 2013).

3.3 Vacina Contra Hepatite B

O desenvolvimento da primeira vacina contra hepatite B, conhecida como vacina de primeira geração, configurou-se como uma grande conquista para a saúde pública no mundo, por ser a medida mais efetiva para o declínio da infecção pelo HBV. Comercialmente disponível em 1981, a vacina foi inicialmente produzida na França e nos Estados Unidos, a partir do plasma humano de portadores crônicos da hepatite B, do qual eram utilizadas partículas virais (HBsAg) purificadas e inativadas por métodos físico-químicos (KWON; LEE, 2011; SZMUNESS et al., 1981; ZANETTI; VAN DAMME; SHOUVAL, 2008).

Contudo, surgiram dificuldades para a produção da vacina em grande quantidade. A considerar, a qualidade dos hemoderivados, com risco de transmissão de outros agentes veiculados pelo sangue e a obtenção de grande quantidade de plasma, a depender de doações de portadores crônicos, que limitaram a produção da vacina plasma-derivado e impulsionaram a produção de vacinas elaboradas por engenharia genética, denominadas vacinas de segunda geração ou recombinantes (MICHEL; TIOLLAIS, 2010; ROMANÒ et al., 2011; VAN HERCK; VORSTERS; VAN DAMME, 2008).

A produção da vacina de segunda geração iniciou-se em 1986, a partir da tecnologia de DNA recombinante, onde um plasmídeo contendo o gene HBsAg era inserido dentro de uma levedura para replicação. Considerada a vacina padrão-ouro

até os dias de hoje, a vacina Engerix™-B, produzida pelo laboratório belga SmithKline Beecham Biologicals, em Rixensart, utiliza a levedura *Saccharomyces cerevisiae* e a tecnologia de DNA recombinante para a expressão do HBsAg (ASSAD; FRANCIS, 1999; MICHEL; TIOLLAIS, 2010; VALENZUELA et al., 1982). Essa tecnologia possibilitou a produção da vacina contra hepatite B em larga escala e sua introdução nos programas de imunização de diversos países (ABRAHAM et al., 1999; JAIN et al., 2000).

Vários países produzem a vacina contra hepatite B, inclusive o Brasil, usando outros sistemas de expressão para a obtenção do HBsAg (KAUR; MANI, 2000; ZANETTI; VAN DAMME; SHOUVAL, 2008). As chamadas vacinas de terceira geração, disponíveis desde 1990, utiliza tecnologia de DNA recombinante e são produzidas em células de mamíferos. Contêm HBsAg corretamente dobrado e epítomos neutralizantes dos antígenos preS e induzem uma proteção mais rápida, superando a não resposta às vacinas de segunda geração e, mais importante, podem fornecer melhor proteção para recém-nascidos de mães HBV-positivas. Além de permitirem uma administração segura em pessoas com imunossupressão (GERLICH, 2015).

No Brasil, o Instituto Butantan, em São Paulo, produziu a primeira vacina nacional contra hepatite B - Butang® em 1999. A vacina recombinante brasileira utiliza como sistema de expressão para obtenção do HBsAg a levedura *Hansenulapolyomorfa*. A vantagem do sistema de expressão utilizando a *Hansenulapolyomorfa*, quando comparado à *Saccharomyces cerevisiae* é a potencialização na produção das vacinas, com aumento na produtividade (de quatro a dez vezes) e a redução no custo da produção (IOSHIMOTO et al., 1999).

A vacina padrão-ouro contra hepatite B, possui uma concentração de 20 µg do HBsAg por mL. Em pessoas maiores de 20 anos, são utilizadas doses de 20 µg/mL, enquanto que em crianças e adolescentes doses com 10 µg/mL (WHO, 2012a). No Brasil, a Butang® era composta por 20 µg do HBsAg recombinante e como adjuvante o hidróxido de alumínio (IOSHIMOTO et al., 1999; MARTINS et al., 2004). Entretanto, menor resposta imunogênica à vacina brasileira foi evidenciada. Reformulada, a atual a vacina recombinante contra hepatite B do Instituto Butantan (VrHB-IB), apresenta uma concentração de HBsAg de 25 µg/mL, hidróxido de alumínio até 1,25 mg e 0,05 mg de timerosal, sendo sua imunogenicidade equivalente à Engerix™-B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; MORAES; LUNA; GRIMALDI, 2010).

Inicialmente, a vacina contra hepatite B foi mundialmente recomendada para os grupos populacionais que apresentavam maior risco de exposição ao HBV, como profissionais de saúde, pacientes em hemodiálise, usuários de drogas injetáveis, profissionais do sexo, dentre outros. No entanto, a imunização seletiva não foi suficiente para reduzir a incidência global da infecção pelo HBV (VAN HERCK; VAN DAMME, 2008).

Assim, desde 1991, a OMS tem recomendado a vacinação universal contra hepatite B e, em 2017, 187 países já haviam incluído essa vacina em seus programas de imunização (WHO, 2017a).

No Brasil, a introdução da vacina contra hepatite B ocorreu em 1986 e a distribuição gratuita da vacina se deu gradativamente pelo PNI. Em 1989, foi oficialmente realizada a primeira campanha de vacinação contra hepatite B na área endêmica da Bacia Amazônica, mais especificamente nos municípios de Lábrea, Purus e Boca do Acre (DOMINGUES; TEIXEIRA; CARVALHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b).

No ano de 1992, a vacina contra hepatite B foi estendida para os Estados do Amazonas e do Acre. Em 1993, os Estados de Santa Catarina, Paraná e Espírito Santo introduziram a vacina em seus Programas de Imunização para todas as crianças com menos de cinco anos de idade e, em 1995, o Distrito Federal adotou o mesmo procedimento. Nesse mesmo período, grupos específicos como profissionais e estudantes da área da saúde, militares, bombeiros e policiais foram incluídos na vacinação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b).

No ano de 1996 o PNI preconizou para todo o país a vacina para menores de um ano de idade, com expansão até os 15 anos de idade nas áreas endêmicas: Amazônia Legal, Santa Catarina, Espírito Santo, Paraná e Distrito Federal (DOMINGUES; TEIXEIRA; CARVALHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b).

A vacina contra hepatite B foi gradativamente incorporada às demais faixas etárias. Em 2001, foi estendida para todos os indivíduos menores de 20 anos e pertencentes a grupos de risco como homossexuais, profissionais do sexo, usuários de drogas ilícitas, coletores de lixo e pessoas vivendo em situação de rua. Em 2011, foi estendida até a idade de 24 anos; em 2012, a idade foi expandida para até os 29 anos e, desde 2015, abrange todas as faixas etárias (DOMINGUES; TEIXEIRA; CARVALHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b).

No ano de 2012, a vacina pentavalente (DTP/Hib/HB) (difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B) foi incluída no calendário de imunização da criança com objetivo de diminuir o número de aplicações em um mesmo momento. Assim, ao nascer o lactente recebe a dose monovalente da vacina contra hepatite B nas primeiras 24 horas de vida. E aos 2, 4 e 6 meses de idade, as três doses da vacina pentavalente (DTP/Hib/HB) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b).

Atualmente, a vacina distribuída e utilizada pelo PNI é a vacina indiana GeneVac-B, produzida pelo laboratório Serum Institute of India PVT LTD, onde para expressão do antígeno HBsAg utiliza-se a levedura *Hansenula polymorfa*. Cada mL da vacina indiana contém 20µg de HBsAg recombinante, hidróxido de alumínio até 0,80 mg e 0,005% de timerosal. Sendo recomendado para cada dose, a administração de 1 ml em maiores de 20 anos, por via intramuscular, em deltóide direito. Estudos comprovam que a vacina GeneVac-B é tão imunogênica e segura quanto a vacina Engerix™-B (SHIVANANDA et al., 2006; VELU et al., 2007; VIJAYAKUMAR et al., 2004).

Globalmente, as estratégias disponíveis para a prevenção e controle da hepatite B incluem: a vacinação, como método mais seguro e eficaz de prevenção contra o HB. Outras medidas adicionais são altamente recomendadas: a profilaxia pós-exposição para indivíduos expostos; a triagem para o HBV em bancos de sangue e em gestantes; medidas de biossegurança com sangue e outros fluidos biológicos em ambientes de cuidados à saúde; programas de redução de danos para usuários de drogas injetáveis; práticas sexuais seguras, com a redução de parcerias e a correta utilização do preservativo e atividades de educação em saúde (ASPINALL et al., 2011; FRANCO et al., 2012; KWON; LEE, 2011; MICHEL; TIOLLAIS, 2010;WHO, 2012a).

3.3.1 Imunogenicidade da vacina contra hepatite B

A detecção de títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL, entre 45 a 60 dias após a terceira dose, indica imunidade contra o HBV. Ao final do esquema clássico de vacinação, espera-se que mais de 95,0% dos adultos e quase 100,0% dos lactentes, crianças e adolescentes respondam à vacina com títulos protetores. Após os 40 anos de idade, a proporção de indivíduos respondedores à vacina diminui para aproximadamente 85,0% e aos 60 anos, a resposta imune reduz a 75,0% (CDC, 2012; WHO, 2012a).

A eficácia da resposta imunológica está diretamente relacionada à produção de anticorpos e a indução de células T de memória (LEURIDAN; VAN DAMME, 2011). Após a administração das duas primeiras doses, há a produção de anticorpos e o preparo do indivíduo para uma resposta secundária. A terceira dose, portanto, funciona como uma simulação desta resposta secundária aumentando os títulos de anticorpos, não devendo, portanto, ser confundida como dose de reforço (POOROLAJAL et al., 2010; POOVORAWAN et al., 2010).

A persistência de títulos protetores do anti-HBs está associada com o valor máximo de títulos de anticorpos obtidos após a conclusão do esquema vacinal primário. Em adultos, após cinco anos de vacinação, estima-se um declínio nos títulos de anti-HBs de 7 a 50,0% e após 9 a 11 anos, de 30 a 60,0% (LEURIDAN; VAN DAMME, 2011). Todavia, frente uma exposição ao HBV, devido à memória imunológica conferida pela vacina, uma rápida resposta anamnésica é esperada. Dessa forma, não há recomendação para que uma dose de reforço seja administrada na população em geral (ROMANÒ; PALADINI; ZANETTI, 2012; SPRADLING et al., 2013).

Menor resposta à vacina contra hepatite B também tem sido atribuída a fatores como predisposição genética, sexo masculino, tabagismo, obesidade, imunossupressão e administração da vacina na região dorso glúteo, ou por via subcutânea (ROMANÒ et al., 2011; ZANETTI; VAN DAMME; SHOUVAL, 2008).

Ao indivíduo vacinado que não apresentou resposta protetora, indica-se repetir o esquema de três doses, que poderá levar a proteção de 25 a 50,0% dos casos. Aos que permanecerem não respondedores, a repetição do esquema não está indicada (MAST; WARD, 2008; WHO, 2017a).

A OMS recomenda que, não há necessidade de reiniciar o esquema vacinal se este não tiver sido completado. Se apenas a primeira dose foi realizada, deve-se fazer a segunda e aprazar a terceira com um intervalo mínimo de um mês. Se apenas a terceira dose não estiver sido feita, esta deve ser realizada o mais breve possível (WHO, 2017a).

A única contraindicação para a vacinação é a reação alérgica a algum componente do imunógeno. Os eventos adversos pós-vacinais são geralmente locais (dor no local da injeção, eritema, enduração e inchaço) rápidos e transitórios (FRANCO et al., 2012; ZANETTI; VAN DAMME; SHOUVAL, 2008).

Aos indivíduos imunocomprometidos e não respondedores às vacinas convencionais, as vacinas de terceira geração induzem maior resposta imune (RAPICETTA et al., 2009; REZAEI-ZAVAREH; EINOLLAHI, 2014; ZHANG et al., 2011).

3.3.2 Cobertura vacinal e adesão à vacina contra hepatite B

Globalmente, o esquema clássico de vacinação contra hepatite B é constituído por três doses da vacina administrada nos meses 0, 1 e 6, por via intramuscular. Em adultos, a vacina deve ser aplicada no músculo deltóide. E em crianças, no músculo vasto lateral da coxa (CDC, 1985).

A cobertura vacinal tem como objetivo estimar a população-alvo vacinada, verificando sua proporção pelo cálculo da quantidade de últimas doses realizadas da vacina estudada, dividido pela quantidade aproximada da população alvo, multiplicado por 100. De acordo com a OMS, a cobertura vacinal recomendada para qualquer vacina é de 95,0%, buscando assim garantir a erradicação, eliminação ou controle da doença (DIETZ, 2004).

A vacina contra hepatite B foi recomendada desde 1991, a integrar os programas nacionais de imunização de todos os países e a cobertura global apresentada pelos países em 2017, foi de 84,0% (WHO, 2012a; WHO, 2018). No Brasil, no período de 1994 a 2014, a cobertura vacinal na população em geral foi de 49,3% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

Em populações vulneráveis, estudos identificaram uma cobertura vacinal ainda menor que a encontrada na população em geral. Em mulheres profissionais do sexo de cidades da região Centro-Oeste do Brasil, 27,6% se encontravam imunizadas (CARNEIRO et al., 2014). Em catadores de materiais recicláveis em Goiânia, a cobertura vacinal encontrada foi de 12,3% (IC 95%: 9,4-15,7) (MARINHO et al., 2014). Em usuários de *crack*, 17,6% (IC 95%: 14,8-20,9) apresentaram imunidade adquirida por vacina (SILVA et al., 2017). E em pessoas vivendo em situação de pobreza na região Centro-Oeste do país, a cobertura vacinal contra o HBV foi de 25,4% (IC 95%: 21,3-30,0) (GUIMARÃES et al., 2019).

A adesão, com administração das doses dentro do intervalo recomendado, favorece a eficácia da vacinação. Desse modo, a análise isolada da cobertura vacinal pode não fornecer informações precisas sobre o quadro geral de proteção das vacinas

por apenas quantificar as vacinas multidoses, não considerando se foram administradas dentro dos intervalos indicados. Essas estimativas baseadas em contagem de doses, sem considerar o tempo de aplicação entre uma e outra e o tempo total de conclusão do esquema, podem superestimar a imunidade da população em relação às vacinas multidoses (TRANTHAM et al., 2018).

Estudos apontam que a baixa adesão à vacina contra hepatite B está diretamente relacionada à longa duração do esquema clássico. Entretanto, outros fatores também podem influenciar como a subestimação e falta de percepção de risco; atitudes/ crenças relacionadas à vacina; falha no aprazamento do esquema; a perda do seguimento; falha nas informações e oportunidades perdidas nas unidades de saúde; dificuldade de acesso aos serviços de saúde; inabilidade dos profissionais de saúde no acolhimento e manejo de populações vulneráveis e a própria hesitação e recusa dos indivíduos (DAUGHTRIDGE; ARCHIBALD; CONWAY, 2014; TRANTHAM et al., 2018).

O atraso em aceitar ou a recusa das vacinas recomendadas, mesmo com a sua disponibilidade é considerado hesitação vacinal. Temos assim, grupos que tem dúvidas sobre vacinar, outros que recusam apenas algumas vacinas e outros que atrasam os esquemas vacinais recomendados. Esse comportamento é complexo e está relacionado a aspectos culturais, sociais e econômicos, variando ao longo do tempo, do local, da população e dos tipos de vacina, sendo bastante influenciado pelo aumento de informações incoerentes de saúde (DUBÉ et al., 2014; LARSON et al., 2014; MACDONALD, 2015).

A hesitação vacinal considera ainda três aspectos: confiança, complacência e conveniência. A confiança está relacionada à eficácia das vacinas, confiabilidade nos profissionais e no sistema de saúde e na motivação dos gestores em decidirem pela necessidade de vacinação. A complacência diz respeito à percepção reduzida do risco de contrair a doença. Já a conveniência trata de questões de disponibilidade física da vacina, acesso geográfico e de informações (DAUGHTRIDGE; ARCHIBALD; CONWAY, 2014).

Dessa forma, para lidar com a hesitação vacinal, muitos estudos reforçam a importância de uma comunicação clara e transparente pelos profissionais de saúde, principalmente sobre os riscos e benefícios da vacinação, garantindo assim, que a confiança e o vínculo entre indivíduo e profissional aumentem a probabilidade de aceitação das ações de vacinação (SATO, 2018).

No Brasil, estima-se que na população alvo menor de 50 anos, 63 milhões de pessoas ainda não receberam a terceira dose da vacina contra hepatite B, e destes, aproximadamente 38 milhões (60,0%) pertencem aos grupos com idade entre 20 a 39 anos, provavelmente, a população com maior exposição aos fatores de risco de contrair a doença. Essa situação requer dos gestores da saúde a adoção de estratégias diferenciadas junto aos municípios, para buscar a adesão da população à vacinação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

3.3.3 Esquemas alternativos de vacinação contra hepatite B

A vacinação é a ferramenta mais importante na prevenção da infecção contra hepatite B. No entanto, é necessário completar o esquema vacinal com as três doses da vacina para induzir a imunogenicidade (VAN HERCK; LEURIDAN, VAN DAMME, 2007; ZANETTI; VAN DAMME; SHOUVAL, 2008; ROMANÒ et al., 2011; WHO, 2017b).

O PNI ao disponibilizar as vacinas a toda população na rede básica de atendimento, desempenha um papel fundamental no controle de doenças imunopreveníveis. Todavia, a vacinação tem caráter voluntário, sendo um serviço preventivo, que depende do usuário buscar essa atividade à medida que ele a compreende como uma necessidade à sua saúde e das barreiras que esse indivíduo encontra para ter acesso a esse serviço (MORAES; RIBEIRO, 2008).

Embora a vacinação contra o HBV tenha levado ao declínio mundial da incidência da hepatite B em crianças e adolescentes, com alta segurança e custo-efetividade, o esquema clássico nem sempre é aplicável aos grupos em situação de vulnerabilidade (ASLI et al., 2011; WHO, 2012b) já que a intrínseca condição dessas pessoas limita o acesso e a adesão ao esquema proposto (GRANGEIRO et al., 2012; MAGALHÃES et al., 2017).

A baixa cobertura e adesão à vacina contra hepatite B e, conseqüentemente, a alta susceptibilidade ao HBV em grupos vulneráveis, indica a necessidade de um esquema vacinal efetivo, quer seja para o cumprimento de todas as doses no tempo recomendado, quer seja para a obtenção da resposta imune o mais precoce possível (VAN HERCK; LEURIDAN; VAN DAMME, 2007; WHO, 2012b).

Nesse sentido, diversos estudos no mundo têm analisado a adesão e a eficácia de esquemas alternativos para a vacinação contra hepatite B. Os esquemas

alternativos de vacinação contra hepatite B, são aqueles em que, as doses da vacina são realizadas em um intervalo diferente ao proposto pelo esquema clássico (0, 1 e 6 meses). Na literatura, já foram descritos os esquemas ultra-acelerado e acelerado. Sendo considerado ultra-acelerado, o esquema que realiza as doses aos 0, 7 e 21 dias (TOSUN et al., 2012; WEAVER et al., 2014; WHO, 2012b) e acelerado, o esquema que realiza as doses aos 0,1 e 2 meses (BOWMAN et al., 2014; HWANG et al., 2010; TRAN et al., 2012).

Estudos apontam que esquemas alternativos de vacinação apresentam claros benefícios, como maior taxa de adesão e imunidade precoce, quando comparados ao esquema clássico de vacinação (JIN et al., 2015; VAN HERCK; LEURIDAN; VAN DAMME, 2007).

Na Turquia, estudo realizado em testes pré-conjugais, administrou a vacina contra hepatite B nos esquemas ultra-acelerado e clássico em indivíduos susceptíveis ao HBV, cujos futuros cônjuges foram HBsAg positivos. Os títulos protetores do grupo submetido ao esquema ultra-acelerado foram estatisticamente maiores no 45º dia e no sexto mês quando comparado com o grupo que recebeu o esquema clássico ($p < 0,05$) (TOSUN et al., 2012). Ao avaliar resposta imune em usuários de *crack* em Goiânia, Silva e colaboradores (2017) identificaram títulos protetores em 78,3% dos participantes que receberam o esquema ultra-acelerado de vacinação.

Em estudo realizado com usuários de drogas em Chicago - EUA, em que se comparou o esquema acelerado com o esquema clássico, ser submetido ao esquema acelerado esteve significativamente associado à conclusão do esquema vacinal (63,6% *versus* 52,0% $p < 0,001$) (BOWMAN et al., 2014). Paralelamente, Hwang e colaboradores (2010) identificaram que a adesão de usuários de drogas ao esquema acelerado foi estatisticamente maior do que aqueles submetidos ao esquema clássico (76,0% *versus* 66,0%, $p < 0,04$).

Ao se avaliar a imunogenicidade após a administração da vacina, comparando os esquemas acelerado e clássico, no sexto mês, os títulos do grupo acelerado foram maiores (104,8 mIU/mL *versus* 64,3 mIU/mL) que os do grupo submetido ao esquema clássico de vacinação (TRAN et al., 2012).

Não existe um consenso sobre o esquema alternativo ideal, mas todos os estudos são unânimes em concluir que, os esquemas alternativos conferem imunidade protetora precoce e maior adesão ao esquema vacinal. Por isso, são recomendados aos indivíduos que necessitam de uma rápida resposta protetora,

mediante as frequentes situações de risco aos quais estão expostos (VAN HERCK; LEURIDAN; VAN DAMME, 2007; TRAN et al., 2012).

Paralelamente, estudos apontam que nos esquemas alternativos, o declínio dos títulos protetores ocorre de forma mais acentuada, quando comparados ao esquema clássico (TRAN, et al., 2012). No entanto, investigações ainda são necessárias, já que resposta anamnésica, frente a uma exposição com o HBV é esperada (LEURIDAN; VAN DAMME, 2011; SPRADLING et al., 2013).

Mediante o exposto, considerando a necessidade de imunização rápida em grupos vulneráveis, os esquemas alternativos mostram-se como uma alternativa bem-sucedida para a imunização precoce.

A respeito das pessoas que vivem em situação de rua, uma reflexão sobre a sua condição é necessária. Trata-se de um grupo em que a soma dos comportamentos de risco adotados tais como uso de drogas injetáveis e não injetáveis, atividade sexual desprotegida, exposição à violência, inadequadas condições de higiene; acrescidos da estigmatização e da dificuldade de acesso aos serviços de saúde potencializam sua condição de vulnerabilidade.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, de dois braços e de não inferioridade.

4.2 Participantes e local do estudo

Participaram do estudo, homens que viveram em situação de rua (HSR), provenientes de todas as regiões brasileiras, inseridos em um programa de ressocialização e reintegração social de uma Comunidade Terapêutica (CT) localizada no interior de Goiás, especializada no acolhimento dessa população.

Neste estudo, adotou-se a definição do Ministério da Saúde (2009) que caracteriza as PSR como um grupo populacional heterogêneo, que possui pobreza extrema, com os vínculos familiares interrompidos ou fragilizados, com inexistência de moradia convencional regular e que utiliza os logradouros públicos e as áreas degradadas como espaço de moradia e de sustento, de forma temporária ou permanente, bem como as unidades de acolhimento para pernoite temporário ou como moradia provisória.

O recrutamento dos indivíduos do estudo ocorreu em uma CT localizada em Cocalzinho de Goiás-GO, Região Centro-Oeste do Brasil, distante 150 km da capital, que atende homens com história de situação de rua. O primeiro núcleo desta instituição foi fundado em 1983 em Anápolis-GO e foi intitulado como o primeiro “Centro de Recuperação de Mendigos” do Brasil.

Atualmente a instituição possui núcleos de atendimento em todas as regiões do território nacional, totalizando nove Núcleos de Triagem (NT) e a CT (local do estudo). Os NT possuem ao todo, 600 vagas de internação para homens e encontram-se assim distribuídos nas cinco regiões do país:

Região Centro-Oeste: Anápolis-GO e Brasília-DF;

Região Sudeste: Uberlândia-MG, Governador Valadares-MG e Xerém-RJ;

Região Sul: Londrina-PR e Rolândia-PR;

Região Norte: Manaus-AM;

Região Nordeste: Camaçari-BA.

A CT foi inaugurada no ano de 2004, se localiza no município de Cocalzinho de Goiás-GO e apresenta capacidade para 240 homens.

O programa de recuperação, ressocialização e reintegração proposto pela instituição visa acolher homens com história de situação de rua, em qualquer um dos NT do Brasil, com posterior encaminhamento a CT para a conclusão do programa. Assim, a CT recebe homens procedentes de todas as regiões do Brasil, mediante passagem inicial por algum dos NT.

A entrada, permanência e saída, seja nos NT ou na CT, ocorre de forma voluntária, gratuita e a qualquer momento. Todavia, para os que se dispuserem, é proposto um tempo de permanência de dois meses em qualquer um dos NT, seguido de sete meses na CT, sugerindo em média, que o programa institucional dure nove meses (2 meses no NT + 7 meses na CT = 9 meses de duração).

O caráter espontâneo de acesso a esses NT e à CT propicia uma intensa rotatividade dos indivíduos. Muitos se propõem à internação, mas a abstinência de álcool e drogas, a perda da sensação de liberdade, a rotina e as normas de convivência coletiva, faz com que muitos desistam.

Durante o período do estudo a CT albergava em torno de 100 internos e, desses, uma média de 40,0% completa o programa institucional proposto.

4.3 Desfechos do Estudo

Desfecho primário

Resposta imune adequada: títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina.

Média geométrica de títulos (MGT) de anti-HBs aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina.

Desfecho secundário

Adesão aos esquemas vacinais, avaliando a proporção de participantes que receberam as três doses da vacina, seguindo o cronograma de cada esquema: E-UA doses aos 0, 7 e 21 dias e E-A, aos 0, 1 e 2 meses.

4.4 Amostra do estudo

O cálculo da amostra foi baseado em estudos prévios, assumindo-se uma taxa de resposta imune adequada de 77,0% para o esquema ultra-acelerado (BOCK *et al.*, 1995) e de 99,0% para o esquema acelerado (VIJAYAKUMAR *et al.*, 2004); erro do tipo I de 5,0% e poder estatístico de 80,0%. Assim, o tamanho estimado da amostra foi de 84 indivíduos. Um excesso de 30,0% foi adicionado para capturar indivíduos susceptíveis e mais 20,0% para compensar perdas de seguimento e recusas, totalizando 132 indivíduos a serem recrutados para triagem sorológica do vírus da hepatite B.

4.5 Randomização e alocação

A randomização é uma estratégia de pesquisa utilizada nos ensaios clínicos. Este procedimento consiste em alocar os indivíduos aleatoriamente nos grupos a serem comparados e requer que os participantes tenham igual chance de serem selecionados para qualquer um dos grupos. Quando implementada adequadamente, a randomização evita o viés de seleção e produz grupos de estudo comparáveis (COUTINHO; CUNHA, 2005; KARA-JUNIOR, 2014).

Os participantes foram alocados na razão de 1:1 para os esquemas ultra-acelerado (E-UA) (0, 7 e 21 dias) e acelerado (E-A) (0, 1 e 2 meses) (BOWMAN *et al.*, 2014; HWANG *et al.*, 2010; TOSUN *et al.*, 2012; TRAN *et al.*, 2012; WEAVER *et al.*, 2014). Neste estudo não foi proposta administração de vacina após 12 meses da última dose em função da mobilidade da população, que na prática dificilmente é localizada num período de tempo longo.

Com auxílio de *software*, um membro externo à equipe de campo, randomizou os indivíduos susceptíveis e presentes em dois grupos: E-UA e E-A, a partir de uma seqüência de números aleatórios gerados no site www.random.org.

Ambos os esquemas vacinais tiveram a primeira dose da vacina aplicada na mesma data. Assim, neste momento o estudo foi cego para o vacinador e para os participantes que não sabiam a qual esquema vacinal pertenciam.

O retorno a CT para a realização da vacinação nos indivíduos susceptíveis ao HBV ocorreu no quinto dia após a coleta de sangue

4.6 Intervenção

A intervenção foi realizada mediante administração da vacina contra a hepatite B em dois esquemas vacinais:

- Esquema ultra-acelerado (20 µg da vacina GeneVac-B, administrada via intramuscular, no deltóide direito, em três doses aos 0, 7 e 21 dias);
- Esquema acelerado (20 µg da vacina GeneVac-B, administrada via intramuscular, no deltóide direito, em três doses aos 0, 1 e 2 meses).

A vacina utilizada no estudo foi a vacina recombinante GeneVac-B produzida pelo Serum Institute of India Pvt. Ltd. A utilização desta vacina se deu pelo fato dela ser a atualmente utilizada no Brasil e distribuída pelo PNI para as salas de imunização. Acrescido a isso, até o momento não há estudos avaliando sua imunogenicidade em esquemas alternativos de vacinação.

Cada mL desta vacina contém 20 µg de HBsAg recombinante purificado + 0,50 a 0,80 mg de hidróxido de alumínio (adjuvante) + 0,005% de timerosal (conservante). Para recém-nascidos até os 19 anos de idade, recomenda-se que a dose da vacina seja de 0,5 mL; para adultos com idade acima de 20 anos, dose de 1,0 mL. Todas as recomendações do PNI para administração da vacina foram seguidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c).

As vacinas foram disponibilizadas pela Secretaria de Estado da Saúde (SES) de Goiás, através da Gerência de Imunização e Rede de Frio e mediante solicitação, foi garantido que todas as vacinas fornecidas fossem do mesmo lote de fabricação (Lote 035P60360E).

Para garantir a estabilidade e conservação da vacina, todas as doses foram armazenadas na rede de frio da Gerência de Imunização da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia. Nas datas previstas para a vacinação, as vacinas eram acondicionadas em caixas térmicas com bolsas de gelo recicláveis para a manutenção da temperatura entre +2°C à +8°C, desde o deslocamento da rede de frio até o momento da sua administração no consultório da instituição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Para a administração da vacina, o frasco foi aberto em técnica asséptica e a antissepsia do braço do participante foi realizada com algodão hidrófilo umedecido em álcool a 70%. Todas as doses foram administradas com seringa hipodérmica com agulha (BD Plastipak3mL 0,70 x 25 mm), estéreis e descartáveis.

O mesmo vacinador administrou as três doses, de ambos os esquemas e foi fornecido cartão de vacina aos participantes, salientando sua importância enquanto documento de saúde.

4.7 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: ser homem com idade igual ou superior a 18 anos; susceptível ao vírus da hepatite B; com história de situação de rua e presente na CT no momento da intervenção.

Foram considerados susceptíveis ao HBV, os participantes com ausência de marcadores sorológicos de infecção e/ou exposição ao HBV (HBsAg e/ou anti-HBc total isolado ou em associação com anti-HBs) e/ou imunidade (anti-HBs isolado) (SONG; KIM, 2016).

Critérios de exclusão: referir alguma doença imunossupressora; insuficiência renal crônica ou fazer uso contínuo de corticosteroide

4.8 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre os meses de janeiro a dezembro de 2018 e foi realizada pela pesquisadora e auxiliares de pesquisa integrantes do Núcleo de Ações Interdisciplinares em IST/HIV/aids e Hepatites Virais (NUCLAIDS), que são enfermeiros e estudantes de enfermagem, mediante treinamento prévio.

Inicialmente, realizou-se triagem sorológica para identificação dos indivíduos susceptíveis ao HBV, os quais constituíram o grupo de estudo.

Para a triagem sorológica dos participantes, foi realizado um acolhimento para explicação dos objetivos do estudo; aconselhamento pré-teste para o esclarecimento dos exames de triagem sorológica para o HBV e, da necessidade em casos positivos, do encaminhamento para atendimento especializado no Centro de Testagem e Aconselhamento/ Serviço de Atendimento Especializado (CTA/SAE) de Anápolis-GO. Por fim, foi realizada uma abordagem sobre os esquemas vacinais propostos e sobre a necessidade de coleta de sangue pós-vacinal, para avaliação da resposta imune induzida pela vacina.

Após, foi realizado o convite para a participação no estudo e aos que aceitaram, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para assinatura (Apêndice A).

Na sequência, o indivíduo era direcionado para a entrevista individual, face a face, em consultório ou espaço privativo da instituição. Foi utilizado um questionário estruturado, com perguntas relacionadas a variáveis: (i) sociodemográficas (idade; tempo vivido em situação de rua; escolaridade; raça/cor da pele; estado civil; procedência); (ii) clínicas (IMC; excesso de peso; Diabetes *mellitus* ou hipertensão arterial referidas; história de IST; positividade no teste rápido para sífilis; relato de vacinação prévia contra hepatite B); (iii) comportamentais (internação prévia; uso de drogas ilícitas; dependência alcoólica; uso de tabaco).

4.9 Procedimentos de coleta de amostras sanguíneas

Um posto de coleta foi estruturado na instituição e após a entrevista, amostras sanguíneas, por punção venosa periférica, foram coletadas utilizando-se seringa de 10 mL e agulhas hipodérmicas 25 x 8 mm estéreis e descartáveis.

O sangue total obtido era acondicionado em tubo com gel ativador de coágulo, identificado com as iniciais do participante e com um número de identificação próprio. Armazenadas em estantes e acondicionadas em caixa térmica, com controle de temperatura, estas amostras eram transportadas ao Laboratório Multiusuário de Pesquisa Clínica da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás (UFG) para centrifugação e separação do soro em duas alíquotas, sendo, posteriormente, estocados a -20°C até a realização dos testes de triagem sorológica para o HBV (HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs).

Os testes sorológicos foram realizados entre o segundo e o quarto dia após a coleta de sangue no Laboratório de Análises Clínicas e Estudo em Saúde (LACES) da UFG pelo método de ELISA. Foram utilizados os kits comerciais *DIA.PRO* para a análise do marcador sorológico HBsAg e *Symbiosys* para os marcadores anti-HBc total e anti-HBs, conforme recomendações do fabricante.

Para a interpretação dos resultados, todos os testes utilizados apresentavam um *cut-off* que determinava o resultado do teste. Para o teste HBsAg, valores superiores ao *cut-off* eram considerados reagentes. Para o teste anti-HBc total, amostras com absorvância inferior ou igual ao *cut-off* eram consideradas reagentes.

Para o teste anti-HBs, eram considerados imunes, aqueles com valores superiores ao *cut-off*, medido com base no padrão 10. Amostras positivas para qualquer um desses testes foram retestadas a fim de obter confirmação do resultado.

Os participantes que completaram o esquema vacinal no qual foram alocados, foram submetidos a novas coletas de amostras sanguíneas para avaliação da resposta imune pós-vacinal. Foram realizadas três coletas de sangue aos 30, 60 e 90 dias após a data em que a última dose da vacina de cada esquema foi administrada. A técnica de coleta, transporte, armazenamento e processamento das amostras seguiu o mesmo protocolo da coleta para triagem sorológica.

A detecção quantitativa do marcador anti-HBs foi realizada pelo método Ensaio Imunoenzimático de Micropartícula (MEIA), utilizando o sistema de automação ARCHITECT i4000SR e o *kit* sorológico ARCHITECT Anti-HBs (Abbott). Esta análise foi realizada no Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da UFG.

Estabeleceu-se como critério de resposta imune adequada, a presença de títulos de anti-HBs em concentração igual ou superior a 10 mIU/mL. Assumindo-se a seguinte classificação (TAHERI et al., 2005):

- não respondedores (anti-HBs <10 mIU/mL);
- baixos respondedores (anti-HBs: 10 - 99 mIU/mL);
- bons respondedores (anti-HBs: 100 - 999 mIU/mL) e,
- altos respondedores (anti-HBs \geq 1000 mIU/mL).

4.10 Processamento e análise dos dados

Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos foram digitados, padronizando a equipe de trabalho (pesquisadora e auxiliar de pesquisa) para a congruência dos dados alimentados. Para a análise dos dados utilizou-se o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 25.0 for Windows.

A análise descritiva foi realizada por meio de distribuição de frequência, média aritmética e desvio padrão. Para a comparabilidade das características sociodemográficas, clínicas e comportamentais entre os grupos de intervenção, aplicou-se o qui-quadrado para analisar as diferenças de proporções para as variáveis dicotômicas. Para analisar diferenças entre as variáveis contínuas de

distribuição não normal entre os grupos, E-UA e E-A, foi utilizado o Teste *U* de *Mann-Whitney*, sendo ajustado quando necessário para o Teste qui-quadrado de *Pearson* e Teste Exato de *Fisher*. Ainda, as distribuições das frequências das variáveis contínuas foram apresentadas em mediana com os respectivos intervalos interquartis.

A análise da adesão foi feita por intenção de tratamento, ou seja, foram considerados todos os que iniciaram a intervenção. Para análise dos fatores associados à adesão aos esquemas vacinais, utilizou-se o Risco Relativo com Intervalo de Confiança de 95% e o modelo de regressão Log-binomial foi ajustado por variáveis, com *p*-valor <0,20 na análise bivariada.

Para a avaliação da imunogenicidade foi utilizada a análise por protocolo, que considerou a partir dos que haviam completado a terceira dose, aqueles que estavam presentes na instituição em cada momento pré-determinado para quantificação do anti-HBs pós-vacinal (30, 60 e 90 dias após a data em que a última dose da vacina de cada esquema foi administrada). Inicialmente, foi realizada a avaliação da média geométrica os títulos (MGT) de anti-HBs, nos três momentos do seguimento, com posterior análise comparativa da MGT pelo Teste de Igualdade de Médias Geométricas. Para a análise comparativa entre os grupos, com relação à resposta imune adequada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL) utilizou-se Teste Exato de Fisher com Intervalo de Confiança de 95%.

4.11 Considerações Bioéticas

Este estudo foi aprovado em 19 de outubro de 2017 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFG por meio do parecer nº. 2.336.695 (Anexo 1) e possui registro (RBR-6FFDNX) na plataforma virtual Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (Anexo 2).

Todos os participantes foram esclarecidos sobre a pesquisa e assinaram o TCLE em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012c).

Conforme preconizado, medidas de biossegurança foram aplicadas em todas as etapas do manuseio com material biológico, bem como no gerenciamento de resíduos produzidos, conforme RDC nº 222 (ANVISA, 2018).

O aconselhamento pré-teste para a testagem sorológica para HBV foi realizado antes da coleta de sangue e, o aconselhamento pós-teste, foi feito no momento da entrega dos resultados. Participantes com sorologia reagente para o HBV foram atendidos no CTA/SAE de Anápolis-GO com acompanhamento especializado.

Para os eventos adversos pós-vacinação, como reações locais, febre e hipersensibilidade, foram assegurados acompanhamento e assistência aos participantes.

4.12 Financiamento e Parcerias

Este estudo conta com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás, chamada pública nº 04/2015 para bolsa de formação de doutorado.

Envolve parcerias com a SES-GO, por meio da Superintendência de Vigilância em Saúde, que abrange a Gerência de Imunização e Rede de Frio e a Gerência de Vigilância Epidemiológica, na qual a Coordenação Estadual de Controle de Hepatites Virais está vinculada. E da Superintendência de Políticas de Atenção Integral à Saúde, que abrange a Gerência de Programas Especiais, na qual se insere a Coordenação Estadual de IST/aids. Ainda, parceria com a SMS-Goiânia, através da Superintendência de Vigilância em Saúde/ Diretoria de Vigilância Epidemiológica, representados pela Gerência de Imunização e o CTA/SAE de Anápolis-GO

5. RESULTADOS

Fluxograma do estudo

A Figura 5 apresenta o fluxograma do estudo. Dos 156 HSR triados, 35 (22,4%; IC 95%: 16,6-29,6%) apresentaram algum marcador de exposição ao HBV (2 HBsAg/anti-HBc total positivo; 15 anti-HBc total isolado positivo e 18 anti-HBc total/anti-HBs positivo) e 32 (20,5%; IC 95%: 14,9-27,5%) foram positivos para o marcador anti-HBs isolado, sugerindo imunidade prévia. Assim, 67 participantes foram excluídos do estudo, restando 89 indivíduos susceptíveis. Desses, 18 (20,2%) não estavam presentes na instituição na data de início da intervenção e, portanto, também não foram incluídos no estudo. Assim, os 71 indivíduos elegíveis foram randomizados e alocados para o E-UA (n=35) e E-A (n=36) e receberam a primeira dose da vacina contra a hepatite B.

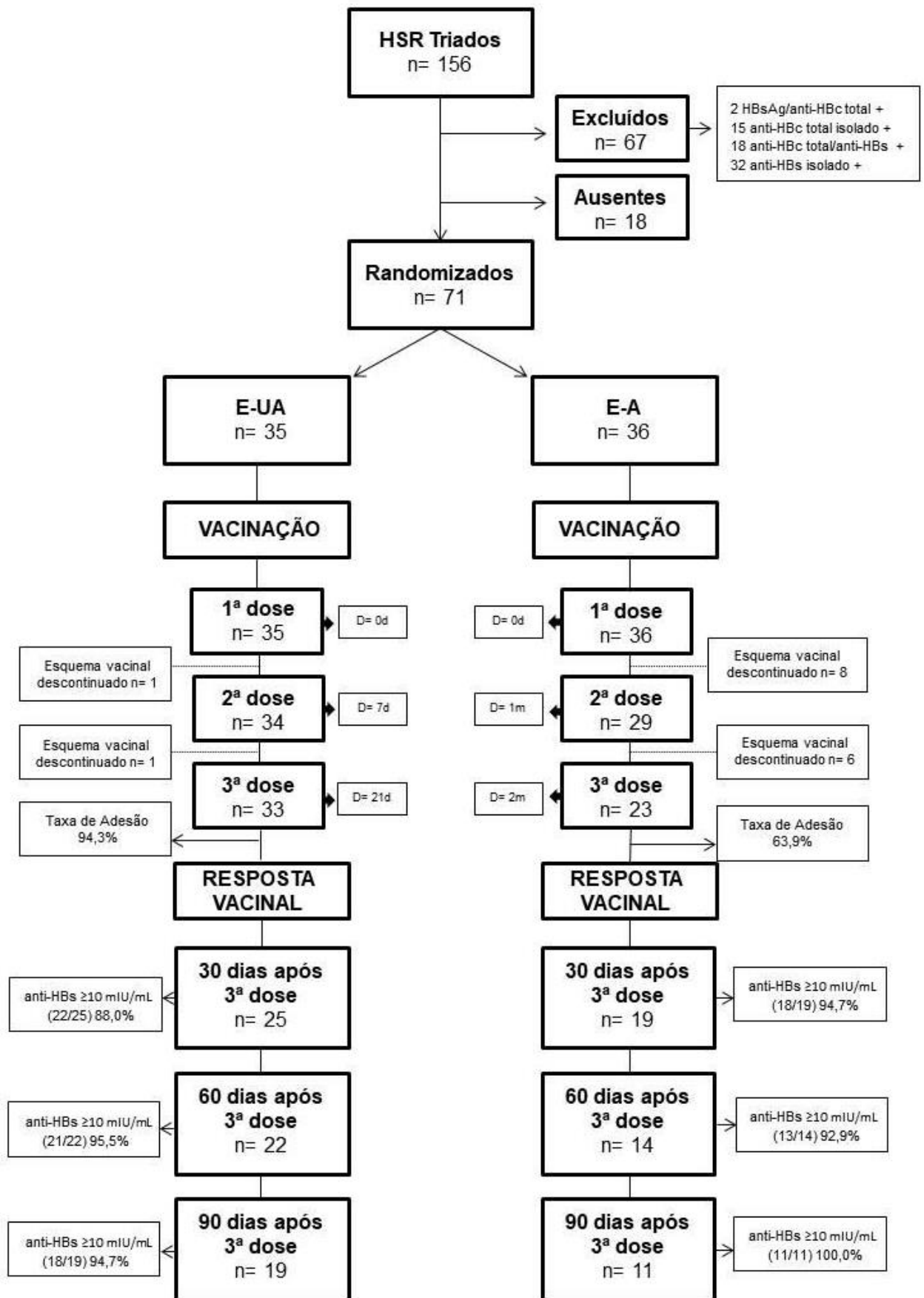


Figura 5. Fluxograma esquemático do estudo.

Características dos participantes

A Tabela 1 apresenta a análise comparativa das características sociodemográficas, clínicas e comportamentais por grupo de alocação (E-UA versus E-A). Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação às características sociodemográficas, clínicas e comportamentais (p -valor $>0,05$).

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e comportamentais por grupo de alocação (E-UA versus E-A). Goiânia, Goiás, Brasil, 2018

Variáveis	E-UA (n = 35)	E-A (n = 36)	p -valor
Sociodemográficas			
Idade (anos), mediana (IIQ)	38,0 (31,0-46,0)	34,0 (31,2-39,0)	0,059*
Tempo vivido em situação de rua (dias), mediana (IIQ)	30,0 (7,0-120,0)	38,0 (7,0-262,0)	0,804*
Escolaridade (anos), n (%)			
≤ 8	23 (65,7)	23 (63,9)	0,872 [†]
> 8	12 (34,3)	13 (36,1)	
Raça/cor da pele (auto declarada), n (%)			
Branca	6 (17,1)	6 (16,7)	0,957 [†]
Negra/parda	29 (82,9)	30 (83,3)	
Estado civil, n (%)			
Solteiro	30 (85,7)	33 (91,7)	0,478 [‡]
Casado	5 (14,3)	3 (8,3)	
Procedência, n (%)			
Goiás	17 (48,6)	21 (58,3)	0,410 [†]
Outro Estado	18 (51,4)	15 (41,7)	
Clínicas			
IMC (Kg/m ²), mediana (IIQ)	23,9 (22,4-25,5)	23,9 (22,5-27,0)	0,927*
Excesso de peso (IMC \geq 25,0 Kg/m ²), n (%)	10 (28,6)	12 (33,3)	0,664 [†]
Diabetes <i>mellitus</i> /HA, n (%)	4 (11,4)	3 (8,3)	0,710 [‡]
História de IST, n (%)	12 (34,3)	12 (33,3)	0,932 [†]
Sífilis +, n (%)	5 (14,3)	3 (8,3)	0,478 [‡]
Relato de vacinação prévia, n (%)	12 (34,3)	9 (25,0)	0,391 [†]
Comportamentais			
Internação prévia, n (%)	23 (65,7)	26 (72,2)	0,553 [†]
Uso de drogas ilícitas, n (%)	29 (82,9)	31 (86,1)	0,705 [†]
Dependência alcoólica, n (%)	34 (97,1)	30 (85,7)	0,198 [‡]
Uso de tabaco, n (%)	27 (77,1)	26 (72,2)	0,634 [†]

E-UA: Esquema Ultra-acelerado; E-A: Esquema Acelerado; HA: Hipertensão Arterial; IIQ: Intervalo Interquartil; IMC: Índice de Massa Corporal; IST: Infecções Sexualmente Transmissíveis; *Teste *U* de *Mann-Whitney*; †Teste qui-quadrado de *Pearson*; ‡Teste Exato de *Fisher*.

Adesão ao esquema vacinal

Dos 35 indivíduos alocados no E-UA, 33 concluíram o esquema, resultando em uma taxa de adesão de 94,3% (IC 95%: 81,4 - 98,4%) a este esquema. Dos 36 indivíduos do E-A, 23 concluíram o esquema, representando uma taxa de adesão a este esquema vacinal de 63,9% (IC 95%: 47,6-77,5%).

A Tabela 2 mostra a análise dos fatores associados à adesão aos esquemas vacinais. O modelo de regressão foi ajustado por variáveis com p -valor < 0,20 na análise bivariada. Verificou-se que, quanto maior a idade maior a taxa de adesão ao esquema (RR: 1,0; IC 95%: 1,0-1,0). Ainda, indivíduos com escolaridade \geq 8 anos apresentavam taxa de adesão estatisticamente superior quando comparado aos indivíduos com escolaridade < 8 anos (RR: 1,2; IC 95%: 1,0-1,5). Por fim, o E-UA foi estatisticamente associado à maior taxa de adesão a vacina contra hepatite B (RR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,7).

Tabela 2. Análise dos fatores associados à adesão ao esquema vacinal. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018

Variáveis	RR (IC 95%)*	EP	p-valor
Idade (anos)	1,01 (1,00-1,02)	0,005	0,002
Escolaridade \geq 8 anos	1,26 (1,00-1,57)	0,144	0,048
Tempo vivido em situação de rua (dias)	1,00 (0,99-1,00)	0,000	0,391
Cor da pele branca	0,98 (0,76-1,29)	0,133	0,916
Esquema Ultra-acelerado	1,38 (1,09-1,75)	0,166	0,007

RR: Risco Relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; EP: Erro Padrão; *Regressão Log-binomial ajustado por idade, escolaridade, tempo vivido em situação de rua, cor da pele e grupo de alocação.

As tabelas 3 e 4 apresentam os resultados da análise por protocolo da imunogenicidade à vacina GeneVac-B nos E-UA e E-A.

Títulos de anti-HBs

A Tabela 3 mostra a análise comparativa da MGT de anti-HBs entre os grupos de alocação (E-UA versus E-A) aos 30, 60 e 90 dias. Após 30 dias da última dose da vacina, o grupo submetido ao E-UA apresentou MGT de 147,6 mIU/mL *versus* 224,8

mIU/mL do grupo que realizou o E-A (p -valor= 0,985). Após 60 dias, a MGT foi de 231,7 mIU/mL para o grupo do E-UA e 211,2 mIU/mL para o E-A (p -valor= 0,572). Após 90 dias, também não se observou diferença significativa na MGT entre os E-UA e E-A (259,6 mIU/mL *versus* 233,1 mIU/mL; p -valor= 0,548).

Tabela 3. Análise comparativa dos títulos de anti-HBs entre os grupos de alocação (E-UA versus E-A) aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018

Tempo	E-UA			E-A			p -valor*
	n	MGT	IC 95%	n	MGT	IC 95%	
30	25	147,6	65,1-334,4	19	224,8	106,0-477,0	0,985
60	22	231,7	112,4-477,5	14	211,2	94,8-470,5	0,572
90	19	259,6	125,9-535,2	11	233,1	94,8-573,3	0,548

E-UA: Esquema Ultra-Acelerado; E-A: Esquema Acelerado; MGT: Média Geométrica de Títulos; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; *Teste de Igualdade de Médias Geométricas.

Resposta imune

A Figura 6 e Tabela 3 mostram a análise comparativa da resposta imune da vacina contra hepatite B entre os E-UA e E-A. Inicialmente, os indivíduos foram classificados como não respondedores, baixo respondedores, bons respondedores e alto respondedores. Não se verificou diferença significativa na distribuição da resposta imune entre os grupos de alocação (E-UA versus E-A) aos 30 (p -valor=0,478), 60 (p -valor=0,856) e 90 dias (p -valor= 1,000) após a última dose da vacina (Figura 6).

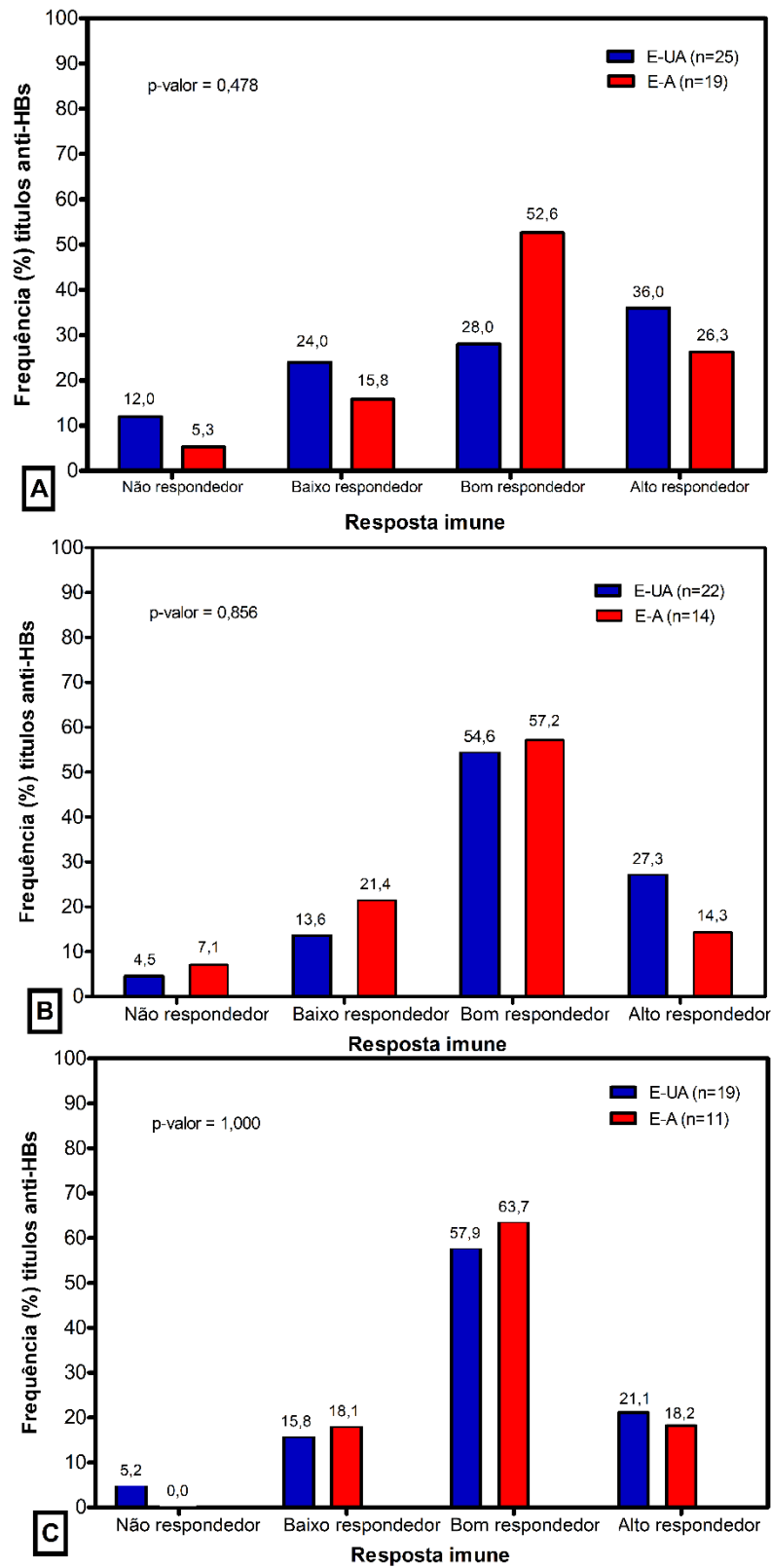


Figura 6. Resposta imune à vacina contra Hepatite B em homens vivendo em situação de rua. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018. [A] 30 dias; [B] 60 dias e [C] 90dias.

A Tabela 4 mostra a análise comparativa entre os grupos, considerando a resposta imune adequada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL) após 30 dias da última dose da vacina de cada esquema, 88,0% dos indivíduos do E-UA e 94,7% dos pertencentes ao E-A responderam à vacina, sem significância estatística entre os grupos (p -valor= 0,622). Após 60 dias, a taxa de resposta à vacina foi semelhante entre os grupos E-UA e E-A (95,5% versus 92,9%; p -valor= 1,000). Após 90 dias, essa taxa foi de 94,7% para o grupo do E-UA e 100,0% para o grupo do E-A (p -valor= 1,000). Do total de indivíduos com resposta imune avaliada nos três momentos de ambos os grupos, apenas um não apresentou resposta imune adequada.

Tabela 4. Análise comparativa da resposta imune adequada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL) entre os grupos de alocação (E-UA versus E-A) aos 30, 60 e 90 dias após a última dose da vacina. Goiânia, Goiás, Brasil, 2018

Tempo	E-UA			E-A			p -valor*
	n/N	%	IC 95%	n/N	%	IC 95%	
30	22/25	88,0	70,1-95,8	18/19	94,7	75,4-99,1	0,622
60	21/22	95,5	78,2-99,2	13/14	92,9	68,5-98,7	1,000
90	18/19	94,7	75,4-99,1	11/11	100,0	74,1-100,0	1,000

E-UA: Esquema Ultra-Acelerado; E-A: Esquema Acelerado; MGT: Média Geométrica de Títulos; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; *Teste Exato de Fisher.

6. DISCUSSÃO

Por sua condição de pobreza extrema, pela interrupção ou fragilidade dos vínculos familiares e pela falta de moradia convencional regular, PSR comumente constituem-se por grupos marginalizados como egressos do sistema prisional, dependentes de álcool e outras drogas, profissionais do sexo, grupos minoritários e pessoas com transtornos mentais (AGUIAR; IRIART, 2012; BARATA et al., 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Diante do permanente estado de vulnerabilidade individual, social e programática a que estão submetidos (GRANGEIRO et al., 2012), conhecer a realidade dessas pessoas é fundamental para a construção de políticas públicas eficazes, uma vez que, o acesso limitado ao sistema de saúde e as condições de vida precária a que estão expostos, os tornam mais susceptíveis, em especial às IST (HINO; SANTOS; ROSA, 2018).

No presente estudo, a análise sorológica realizada para identificar os HSR susceptíveis ao HBV identificou que, 22,4% (IC 95%: 16,6-29,6) apresentaram algum marcador de exposição ao HBV. E ainda, que apenas 20,5% (IC 95%: 14,9-27,5) apresentaram o marcador anti-HBs isolado, sugerindo imunização prévia.

A prevalência global de exposição ao HBV identificada nesse estudo foi superior a outros estudos também realizados com populações vulneráveis no Estado de Goiás. Estudo realizado com população vivendo em situação de pobreza identificou prevalência global de exposição ao HBV de 9,8% (IC 95%: 7,2-13,2) (GUIMARÃES et al., 2019). Paralelamente, estudo realizado com trabalhadores rurais da Região Sudoeste de Goiás identificou que 10,9% (IC 95%: 8,4-14,1) dos indivíduos haviam sido expostos ao HBV (CAETANO et al., 2017). Confirmando o perfil de susceptibilidade ao HBV, estudo realizado com PSR abrigadas na capital do Estado de Goiás identificou que 21,8% (IC 95%: 17,8-26,4) dos indivíduos já haviam sido expostos ao HBV (CARVALHO et al., 2017), sendo esse valor semelhante aos dados do nosso estudo (22,4%).

Considerando a imunização prévia, estudo com mulheres profissionais do sexo de cidades da região Centro-Oeste do Brasil, identificou que 27,6% delas se encontravam imunizadas (CARNEIRO et al., 2014). Em catadores de materiais recicláveis em Goiânia, a imunização prévia identificada foi de 12,3% (IC 95%: 9,4-

15,7) (MARINHO et al., 2014). Em usuários de *crack*, 17,6% (IC 95%: 14,8-20,9) apresentaram imunidade adquirida por vacina (SILVA et al., 2017). Estudo com cortadores manuais de cana-de-açúcar das regiões Centro-Oeste e Nordeste do Brasil, identificou que 20,6% (IC 95%: 18,1-23,3) dos avaliados apresentavam evidência sorológica de imunização (ROCHA et al., 2018). Dos trabalhadores rurais da Região Sudoeste de Goiás avaliados, 19,3% (IC 95%: 15,9-23,1) estavam previamente imunizados (CAETANO et al., 2017), bem como 25,4% (IC 95%: 21,3-30,0) da população vivendo em situação de pobreza no mesmo Estado (GUIMARÃES et al., 2019). De forma semelhante ao achado em nosso estudo (20,5%), Carvalho e colaboradores (2017) identificaram que já haviam sido previamente imunizados 19,5% (IC 95%: 15,7-24,0) das PSR abrigadas e avaliadas.

Desse modo, constata-se que a prevalência de exposição ao HBV encontrada neste estudo (22,4%) foi superior à nacional (11,6%) na população geral de 20 a 69 anos (PEREIRA et al., 2009) e também aos estudos realizados com populações vulneráveis, refletindo a peculiaridade das PSR no contexto desses grupos. Quanto à imunização prévia ao HBV, este estudo identificou taxas semelhantes aos demais estudos realizados com populações vulneráveis, refletindo que, as PSR estão mais expostas ao vírus que os demais grupos em situação de vulnerabilidade, mas não estão mais protegidos que eles.

Apesar de estar disponível nos serviços de saúde para toda população, de acordo com o PNI, a vacina contra hepatite B apresenta a menor cobertura vacinal e a maior taxa de abandono de esquema vacinal observada no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Esta situação se evidencia em populações vulneráveis que, acrescidos da dificuldade de seguimento das doses, possuem reduzida percepção do risco e dificuldade de acesso aos serviços de saúde (MAGALHÃES et al., 2017).

Nesse sentido, considerando a realidade do acesso limitado das PSR aos serviços de saúde, por se tratar de uma população com grande mobilidade, o esquema clássico de vacinação não se torna uma opção facilmente aplicável. Assim, os estudos propõem a utilização de esquemas alternativos de vacinação contra o HBV para populações vulneráveis, com a finalidade de ampliar a adesão, garantindo a administração de todas as doses previstas num intervalo menor de tempo e, para a obtenção de imunogenicidade ao HBV o mais precoce possível (CHRISTENSEN et al., 2004; VAN HERCK; LEURIDAN; VAN DAMME, 2007; JIN et al., 2015; SILVA et al., 2017).

No presente estudo, os 71 indivíduos elegíveis foram randomizados e alocados em dois grupos de intervenção: E-UA e E-A para receberem as três doses da vacina contra hepatite B de acordo com o previsto em cada esquema.

Quanto às características sociodemográficas e comportamentais dos HSR participantes deste estudo e, em ambos os esquemas vacinais, observamos que são similares aos dados da Pesquisa Nacional da População em Situação de Rua, com predomínio de raça/cor da pele declarada de negros/pardos; baixa escolaridade e usuários de drogas (MSD, 2008).

Em relação à adesão aos esquemas vacinais utilizados no estudo, a taxa de adesão ao E-UA foi de 94,3% (IC 95%: 81,4 - 98,4) e ao do E-A foi de 63,9% (IC 95%: 47,6-77,5). Estudo realizado com usuários de drogas injetáveis nos EUA, que comparou a adesão entre o esquema clássico e acelerado de vacinação identificou que ser submetido ao esquema acelerado esteve significativamente associado à conclusão do esquema vacinal (63,6% *versus* 52,0% $p < 0,001$) (BOWMAN et al., 2014). Paralelamente, Hwang e colaboradores (2010) identificaram que a adesão de usuários de drogas ao esquema acelerado foi estatisticamente maior do que aqueles submetidos ao esquema clássico (76,0% *versus* 66,0%, $p < 0,04$). Em Goiás, os trabalhadores rurais da Região Sudoeste do Estado foram submetidos ao esquema clássico de vacinação e apresentaram 58,9% (106/180) de adesão a este esquema vacinal (CAETANO et al., 2017) e, diante da dificuldade de realizar a vacinação conforme o cronograma estabelecido para o esquema clássico de vacinação, estudo realizado com mulheres profissionais do sexo lançou mão da estratégia de alcance “*outreach*” para minimizar as perdas do seguimento do estudo, já que apenas 37,5% das mulheres que receberam a primeira dose da vacina, também receberam a terceira dose conforme o cronograma clássico de vacinação contra o HBV (CARNEIRO et al., 2014). Um estudo realizado com usuários de drogas institucionalizados em Goiás avaliou a adesão ao esquema ultra-acelerado de vacinação, identificando uma taxa de adesão ao esquema de 22,2% (SILVA et al., 2017). Este dado ressalta a dificuldade do seguimento vacinal para populações vulneráveis, mesmo em ambientes institucionais como a CT em que ocorreu nosso estudo.

Ao se avaliar os títulos de anti-HBs 30 dias após da última dose da vacina, o grupo submetido ao E-UA apresentou MGT de 147,6 mIU/mL *versus* 224,8 mIU/mL do grupo que realizou o E-A (p -valor= 0,985). Após 60 dias, a MGT foi de 231,7 mIU/mL para o grupo do E-UA e 211,2 mIU/mL para o E-A (p -valor= 0,572). Após 90

dias, também não se observou diferença significativa na MGT entre os E-UA e E-A (259,6 mIU/mL *versus* 233,1mIU/mL; p -valor= 0,548), observando-se uma tendência para aumento na MGT nos três momentos avaliados, especialmente no grupo submetido ao E-UA.

Estudo realizado com trabalhadores da saúde comparou o esquema clássico com um esquema curto de vacinação (doses aos 0, 10 e 21 dias) e não identificou diferença estatística entre os títulos de anti-HBs em ambos os grupos, 30 dias após a última dose da vacina ($p = 0,31$) (GHADIRI et al., 2012). Ao se avaliar a imunogenicidade no sexto mês após a administração da vacina contra o HBV, comparando os esquemas acelerado e clássico em usuários de drogas injetáveis, a MGT do grupo acelerado foi maior (104,8 mIU/mL *versus* 64,3 mIU/mL) que a do grupo submetido ao esquema clássico de vacinação (TRAN et al., 2012). Em estudo realizado com casais sorodiscordantes para o HBV, a vacina contra hepatite B foi administrada nos esquemas ultra-acelerado e clássico e os títulos protetores do grupo submetido ao esquema ultra-acelerado foram estatisticamente maiores no 45º dia e no sexto mês, quando comparados com os títulos do grupo submetido ao esquema clássico de vacinação ($p < 0,05$) (TOSUN et al., 2012).

Considerando a resposta imune adequada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL), após 30 dias da última dose da vacina de cada esquema, 88,0% dos indivíduos do E-UA e 94,7% dos pertencentes ao E-A responderam à vacina (p -valor= 0,622). Após 60 dias, a taxa de resposta à vacina foi semelhante entre os grupos (E-UA 95,5% *versus* E-A 92,9%; p -valor= 1,000). Após 90 dias, essa taxa foi de 94,7% para o grupo do E-UA e 100,0% para o grupo do E-A (p -valor= 1,000). Por fim, do total de indivíduos com resposta imune avaliada, apenas um não apresentou resposta imune adequada, sendo essa taxa de não respondedor inferior à prevista para o esquema clássico de vacinação (5,0% para adultos; 15,0% para adultos após 40 anos e 25,0% para adultos após 60 anos) (CDC, 2012; WHO, 2012a).

Ao avaliar a resposta imune em usuários de *crack* em Goiânia, Silva e colaboradores (2017) identificaram títulos protetores em 78,3% (IC 95%: 58,1-90,3) dos participantes que receberam o esquema ultra-acelerado de vacinação, avaliados em média após 77 dias da terceira dose da vacina. Em nosso estudo, nos três momentos avaliados, a resposta imune identificada foi superior à acima descrita.

Os esquemas de imunização alternativos e curtos contra o HBV apresentam claros benefícios, como maior taxa de conclusão do esquema e imunidade precoce

(VAN HERCK; LEURIDAN; VAN DAMME, 2007), tendo nosso estudo validado estas afirmações. A utilização dos E-UA e E-A mostrou-se eficaz no que tange à imunogenicidade, em ambos os esquemas vacinais utilizados. Quanto à adesão, o E-UA foi estatisticamente associado à maior taxa de adesão à vacina contra o HBV, sendo por isso, apresentado como a melhor opção de esquema vacinal deste estudo.

A vacinação de populações vulneráveis é um desafio para os profissionais de saúde e gestores. O já existente movimento político e social na busca de estratégias destinadas à melhoria das ações de saúde para estas pessoas precisa ir além e considerar a mobilidade e sobreposição de riscos aos quais estão expostos. É necessário que além da garantia do acesso aos serviços de saúde e da disponibilização da vacina, sua administração seja oportunizada, de forma não sistemática, nos diversos espaços utilizados por estas populações.

7. CONCLUSÕES

- A taxa de adesão global ao E-UA foi de 94,3% (IC 95%: 81,4-98,4) e ao E-A foi de 63,9% (IC 95%: 47,6-77,5).
- Verificou-se que, quanto maior a idade maior a taxa de adesão ao esquema (RR: 1,0; IC 95%: 1,0-1,0); que indivíduos com escolaridade ≥ 8 anos apresentaram taxa de adesão estatisticamente superior quando comparados aos indivíduos com escolaridade <8 anos (RR: 1,2; IC 95%: 1,0-1,5) e que o E-UA foi estatisticamente associado à maior taxa de adesão a vacina contra hepatite B (RR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,7).
- Após 30 dias da última dose da vacina, o grupo submetido ao E-UA apresentou MGT de 147,6 mIU/mL *versus* 224,8 mIU/mL do grupo que realizou o E-A (p -valor= 0,985). Após 60 dias, a MGT foi de 231,7 mIU/mL para o grupo do E-UA e 211,2 mIU/mL para o E-A (p -valor= 0,572). Após 90 dias, também não se observou diferença significativa na MGT entre os E-UA e E-A (259,6 mIU/mL *versus* 233,1 mIU/mL; p -valor = 0,548).
- Não foi identificado diferença significativa na distribuição da resposta imune entre os grupos de alocação (E-UA *versus* E-A) aos 30 (p -valor= 0,478), 60 (p -valor= 0,856) e 90 dias (p -valor= 1,000) após a última dose da vacina.
- Na análise comparativa entre os grupos, considerando a resposta imune adequada (títulos de anti-HBs ≥ 10 mIU/mL) após 30 dias da última dose da vacina de cada esquema, 88,0% dos indivíduos do E-UA e 94,7% dos pertencentes ao E-A responderam à vacina, sem significância estatística entre os grupos (p -valor= 0,622). Após 60 dias, a taxa de resposta à vacina foi semelhante entre os grupos E-UA e E-A (95,5% *versus* 92,9%; p -valor= 1,000). E após 90 dias, essa taxa foi de 94,7% para o grupo do E-UA e 100,0% para o grupo do E-A (p -valor= 1,000).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de imunoprevenível, com vacina disponível gratuitamente nos serviços de saúde do SUS, apenas 20,5% (IC 95%: 14,9-27,5) dos HSR avaliados neste estudo apresentavam imunização prévia contra a hepatite B. Esta realidade evidencia que as políticas de saúde do Brasil precisam lançar mão de estratégias que alcancem as populações vulneráveis e oportunizem a conclusão do esquema vacinal em menor tempo.

No contexto do nosso estudo, a utilização de esquemas vacinais alternativos e curtos mostrou-se eficaz no que tange à imunogenicidade, em ambos os esquemas vacinais utilizados. Em relação à adesão, o esquema ultra-acelerado foi estatisticamente associado à maior taxa de adesão à vacina contra hepatite B, sendo por isso, apresentado como a melhor opção de esquema vacinal deste estudo.

Por fim, para uma rápida resposta imune e proteção quase imediata contra o HBV, os esquemas vacinais alternativos e curtos são úteis para grupos vulneráveis. É necessário avançar para além das abordagens convencionais de saúde pública. Otimizar esquemas para proteção precoce precisa ser prioridade dentro dos programas de prevenção às populações vulneráveis.

Por fim, são necessários estudos que realizem o seguimento pós-vacinal por maior tempo objetivando o acompanhamento da resposta imune.

REFERÊNCIAS

1. Abraham P, Mistry FP, Bapat MR, Sharma G, Reddy GR, Prasad KSN et al. Evaluation of a new recombinant DNA hepatitis B vaccine (Shanvac-B). *Vaccine*. 1999;17(9-10):1125-9.
2. Adorno RCF. Atenção à saúde, direitos e o diagnóstico como ameaça: políticas públicas e as populações em situação de rua. *Etnográfica*. 2011;15(3):543-567.
3. Aguiar MM, Iriart JAB. Significados e práticas de saúde e doença entre a população em situação de rua em Salvador, Bahia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2012;28(1):115-24.
4. Allain JP, Opare-Sem O. Screening and diagnosis of HBV in low-income and middle-income countries. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(11):643-53.
5. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 222, de 29 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2018.
6. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol*. 2002 Aug;83(Pt 8):2059-2073. doi: 10.1099/0022-1317-83-8-2059. PMID: 12124470.
7. Asli AAZ, Moghadami M, Zamiri N, Tolide-ei HR, Heydari ST, Alavian SM et al. Vaccination against hepatitis B among prisoners in Iran: accelerated vs. classic vaccination. *Health Policy*. 2011;(100):297-304.
8. Assad S, Francis A. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1999;18(1-2):57-67.
9. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med*. 2011;61(8):531-40.
10. Attilio JS, Rodrigues FP, Renovato RD, Sales CM, Alvarenga MRM, Moreira MT et al. Hepatitis B vaccination use and risk behaviors among users of illicit drugs. *Rev Acta Paul Enferm*. 2011;24(1):101-06.
11. Ayres JRCM, Calazans GJ, Saletti Filho HC, França Júnior I. Risco, vulnerabilidade e práticas de prevenção e promoção da saúde. In: Campos GWS, Bonfim JRA, Minayo MCS, Akerman M, Drumond Júnior M, Carvalho YM, organizadores. *Tratado de Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. p. 375-417.
12. Ayres JRCM, França Júnior I, Calazans GJ, Saletti Filho HC. O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. In: Czeresnia D, Freitas CM, organizadores. *Promoção da saúde: conceitos, desafios, tendências*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2009. p. 120-146.
13. Barata RB, Júnior NC, Ribeiro MCSA, Silveira C. Desigualdade social em saúde na população em situação de rua na cidade de São Paulo. *Saúde Soc*. 2015;24(supl 1):219-32.

14. Barros LM, Gomes-Gouvêa MS, Kramvis A, Mendes-Corrêa MC, dos Santos A, Souza LA et al. High prevalence of hepatitis B virus subgenotypes A1 and D4 in Maranhão state, Northeast Brazil. *Infect Genet Evol.* 2014;24:68–75.
15. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:859–870.
16. Bertoletti A, Maini MK, Ferrari C. The host-pathogen interaction during HBV infection: immunological controversies. *Antivir Ther.* 2010;15 Suppl 3:15-24.
17. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012; 61: 1754–1764.
18. Bock HL, Loscher T, Scheiermann N, Baumgarten R, Wiese M, Dutz Wet al. Accelerated schedule for hepatitis B immunization. *J Travel Med.* 1995; 2:213–7.
19. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Ebert JW. Inactivation of Hepatitis B Virus by Intermediate-to-High Level Disinfectant Chemicals. *J Clin Microbiol.* 1983;18(3): 535- 538
20. Bowman S, Grau LE, Singer M, Scott G, Heimer R. Factors associated with hepatitis B vaccine series completion in a randomized trial for injection drug users reached through syringe exchange programs in three US cities. *BMC Public Health.* 2014;14:820.
21. Bozza C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;98:137-146.
22. Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(12):a024935.
23. Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):145-54.
24. Carneiro LM, Mousquer GJ, Pinheiro RS, Castro ARCM, França DDS, Caetano KAA et al. Outreach hepatitis B vaccination of female sex workers in Central-West Brazil: immunization status, compliance, and immune response. *J Public Health Management Practice.* 2014;20(6):662-6.
25. 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. Saúde Pública.* 2017;33(7):e00109216.
26. CDC. Epidemiologic notes and reports suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into buttock. *MMWR.* 1985;34:105-8.
27. CDC. Hepatitis B. In: CDC. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases.* Public Health Foundation. Washington; 2012.
28. Caetano KAA, Del-Rios NHA, Pinheiro RS, Bergamaschi FPR, Carneiro MAS, Teles AS. Low immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine derived from *hansenula polymorpha* in adults aged over 40 years. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017;96(1):118-21.

29. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(6):1031-48.
30. 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.
31. 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; 22(29-30): 3897-901.
32. Coutinho ESF, Cunha GM, Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):146-51.
33. Daughtridge GW, Archibald T, Conway PH. Getting the shots: Methods to gain adherence to a multi-dose vaccination program for inner city, drug-involved prostitution communities. *The Journal of Primary Prevention.*2014;311(10):1013-14.
34. Dao DY, Balko J, Attar N, Neak E, Yuan HJ, Lee WM, Jain MK. Hepatitis B virus genotype G: prevalence and impact in patients co-infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 2011 Sep;83(9):1551-8. doi: 10.1002/jmv.22160. PMID: 21739445.
35. de la Fuente RA, Gutiérrez ML, Garcia-Samaniego J, Fernández-Rodríguez C, Lledó JL, Castellano G. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1543-8.
36. Department of Housing and Urban Development. The 2018 Annual Homeless Assessment Report (AHAR). United States: Department of Housing and Urban Development; 2018.
37. Dietz V, Venczel L, Izurieta H, Stroh G, Zell ER, Monterroso E et al. Assessing and monitoring vaccination coverage levels: lessons from the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(6):432-42.
38. Domingues CMAS, Teixeira MAS, Carvalho SMD. National immunization program: vaccination, compliance and pharmacovigilance. *Rev. Inst. Med. Trop.* 2012;54(S18):S22- S27.
39. Dubé E, Gagnon D, Nickels E, Jeram S, Schuster M. Mapping vaccine hesitancy: country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine.* 2014;32(49):6649-54.
40. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology.* 2012; 57:167-185.
41. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67: 370-398.
42. El-Ghitany EM, Farghaly AG. Evaluation of commercialized rapid diagnostic testing for some Hepatitis B biomarkers in an area of intermediate endemicity. *J Virol Methods.* 2013; 194(1-2):190-193.
43. European Commission. Study on Mobility, Migration and Destitution in the European Union. Brussels (Belgium): European Commission; 2014.

44. Fazel S, Geddes J, Kushel M. The health of homeless people in high-income countries: descriptive epidemiology, health consequences, and clinical and policy recommendations. *Lancet*. 2014; 384(9953):1529-40.
45. FEANTSA .European Federation of National Associations Working with the Homeless. Homelessness Monitoring in Europe 2017 Updates. Brussels(Belgium): FEANTSA ; 2017.
46. FEANTSA. European Federation of National Associations Working with the Homeless.Fourth Overview of Housing Exclusion in Europe 2019.Brussels (Belgium): FEANTSA; 2019.
47. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int*. 2015 Jan;35 Suppl 1:121-8.
48. Franco E, Bagato B, Marino MG, Maleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012;4(3):74-80.
49. Fourati S, Pawlotsky JM. Progrès récents dans la compréhension et le diagnostic de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. *Virologie* 2019, 23(1) : 23-34.
50. Ghadiri K, Vaziri S, Afsharian M, Jahanbaksh A, Mansouri F, Mansouri S et al. Comparison of the accelerated and standard vaccination schedules against hepatitis B in healthcare workers. *J Res Med Sci*. 2012;17(10): 934-7.
51. Goh KT, Ding JL, Monteiro EH, Oon CJ. Hepatitis B infection in households of acute cases. *J Epidemiol Community Health*. 1985;39(2):123-28.
52. Grangeiro A, Holcman MM, Onaga ET, Alencar HDR, Placco ALN, Teixeira PR. Prevalência e vulnerabilidade à infecção pelo HIV de moradores de rua em São Paulo, SP. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(4):674-84.
53. Guimarães LCC, Brunini S, Guimarães RA, Galdino-Júnior H, Minamisava R, Cunha VE et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in people living in poverty in the central-west region of Brazil. *BMC Public Health*. 2019;19:443.
54. Habitat. 2015. Disponível em: <https://homelessworldcup.org/homelessness-statistics/>
55. Hino P, Santos JO, Rosa AS. Pessoas que vivenciam situação de rua sob o olhar da saúde. *Rev Bras Enfer*. 2018;71(suppl 1):732-40.
56. Hwang L, Grimes CZ, Tran TQ, Clark A, Xia R, Lai D et al. Accelerated hepatitis B vaccine schedule among drug users - a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1500-09.
57. Hwang SW, Burns T. Health interventions for people who are homeless. *Lancet*. 2014;384(9953):1541-7.
58. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus taxonomy: 2014 release. Edinburgh, 2014.
59. 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;41(3):191-3.

60. IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Estimativa da população em situação de rua no Brasil. Brasília (Brasil): Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2016. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/7289/1/td_2246.pdf
61. Jain A, Mathur US, Jandwani P, Gupta RK, Kumar V, Kar P. Multicentric evaluation of recombinant DNA hepatitis B vaccine of Cuban origin. *Trop. Gastroenterol.* 2000;21(1):14-7.
62. Jin H, Tan Z, Zhang X, Wang B, Zhao Y, Liu P. Comparison of accelerated and standard hepatitis b vaccination schedules in high-risk healthy adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2015.
63. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(4):553-562.
64. Kara-Junior N. Definition of population and randomization of sample in clinic surveys. *Rev Bras Oftalmol.* 2014; 73 (2): 67-8.
65. Kaur H, Mani H. Seroprotection following Enivac-HB a recombinant hepatitis B vaccine. *Indian J. Gastroenterol.* 2000;19:41.
66. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2014;57(3-4):141-50. doi: 10.1159/000360947. Epub 2014 Jul 15.
67. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016;26(4):285-303.
68. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol.* 2011;17(2):87-95.
69. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet.* 2003; 362: 2089-94.
70. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infectious disease clinics of North America,* 2019; 3(4)1045-1062.
71. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DM, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine.* 2014;32(19):2150-9.
72. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Vaccines.* 2011;53:68-75.
73. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology.* 2009;49(s5):13-21.
74. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373(9663):582-92.
75. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45(2):507-39.
76. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S76-86.
77. Ma Z, Zhang E, Yang D, Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and

- promoting specific adaptive immune responses. *Cell Mol Immunol*. 2015 May;12(3):273-82.
78. Maia LS, Maia LS, Cruvinel KPS. Transmissão das hepatites B e C. *Rev Enfermagem*. 2011;4(1):716-730.
79. MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4.
80. Magalhães RLB, Teles SA, Reis RK, Galvao MTG, Gir E. Low completion rate of hepatitis B vaccination in female sex workers. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(3):489-94.
81. Marinho TA, Lopes CL, Teles SA, Matos MA, Matos MA, Kozlowski AG et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection among recyclable waste collectors in central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(1):18-23.
82. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Barbosa GG, Oliveira MLA, Camacho LAB. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004;99(8):865-71.
83. Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company. 2008:205-242.
84. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2010;14:381-96.
85. MDS. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Política Nacional para Inclusão Social da População em Situação de Rua. Brasília (Brasil): Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome; 2008.
86. MDS. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Secretaria da Avaliação e Gestão da Informação. Secretaria Nacional de Assistência Social. Rua: aprendendo a contar: Pesquisa Nacional sobre a população em situação de rua. Brasília (Brasil): Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome; 2009.
87. MDS. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Secretaria Nacional de Renda e Cidadania e Secretaria Nacional de Assistência Social. Orientações Técnicas: Centro de Referência Especializado para População em Situação de Rua – Centro Pop. Brasília (Brasil): Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome; 2011.
88. 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 Microbiol*. 2007;7:103.
89. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. *Pathologie-biologie*. 2010;58(4):288-95.
90. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2005.

91. Ministério da Saúde. Inquérito de cobertura vacinal nas áreas urbanas das capitais – Brasil (cobertura vacinal 2007). Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2007.
92. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica n. 35/2008. Utilização da vacina contra a hepatite B recombinante produzida pelo Instituto Butantan de conformidade com resultados da pesquisa "Avaliação da Imunogenicidade de Vacinas contra Hepatite B no Brasil, administrando-se três injeções intramusculares (esquema clássico). Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2008.
93. Ministério da Saúde. Decreto nº 7.053 de dezembro de 2009. Política Nacional para a população em situação de rua. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2009.
94. Ministério da Saúde. Presidência da República. Portaria nº 122, de 25 de janeiro de 2011. Define as diretrizes de organização e funcionamento das Equipes de Consultório na Rua. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2011a.
95. Ministério da Saúde. Presidência da República. Portaria nº 940/GM/MS, 28 de abril de 2011. Regulamenta o Sistema Cartão Nacional de Saúde. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2011b.
96. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual sobre o cuidado à saúde junto a população em situação de rua. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2012a.
97. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da introdução da vacina pentavalente. Brasília, (Brasil): Ministério da Saúde; 2012b.
98. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466/2012 – Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília; 2012c.
99. Ministério da Saúde. Presidência da República. Resolução nº 2, de 27 de fevereiro de 2013. Define diretrizes e estratégias de orientação para o processo de enfrentamento das iniquidades e desigualdades em saúde com foco na População em Situação de Rua (PSR) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2013a.
100. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. Brasília, 2013b.
101. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa. Saúde da população em situação de rua: um direito humano. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2014a.
102. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2014b.

103. 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, 2014c.
104. 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. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde, 2015a.
105. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): Coberturas vacinais no Brasil Período: 2010 - 2014. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2015b.
106. 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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília (Brasil); 2017a.
107. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.
108. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim epidemiológico hepatites virais 2018. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2018a:49(31).
109. 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. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites. Brasília (Brasil): 2018b.
110. Moraes JC, Luna EJA, Grimaldi RA. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. *Revista de Saúde Pública*. 2010;44(2):353-359.
111. Moraes, JC, Ribeiro, MCSA. Desigualdades sociais e cobertura vacinal: uso de inquéritos domiciliares. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(1):113-24.
112. Negreiros DEH, Vieira DS. Prevalência de hepatites B, C, Sífilis e HIV em privados de liberdade- Porto Velho, Rondônia. *R. Interd*. 2017;10(1):43-52.
113. Nichiata LYI, Bertolozzi MR, Takahashi RF, Fracolli LA. A utilização do conceito "vulnerabilidade" pela enfermagem. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2008;16(5):923-8.
114. Oliveira RG. Práticas de saúde em contextos de vulnerabilização e negligência de doenças, sujeitos e territórios: potencialidades e contradições na atenção à saúde de pessoas em situação de rua. *Saúde Soc*. 2018;27(1):37-50.
115. 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;30(12):2212-9.
116. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, 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;81(2):240-7.

117. Perkins JA. Hepatitis B virus. 2002. Disponível em: <https://people.rit.edu/japfaa/index.html>
118. Pinheiro WN, Monteiro CFB. Moradores de rua e as justificativas de permanência: uma análise de aspectos psicossociais. *Revista Uningá Review*. 2016;25(1):124-130.
119. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*. 2010;28(3):623-31.
120. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine*. 2010;28(3):730-6.
121. Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7152-7168.
122. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. *Topics in antiviral Medicine*. 2014;21(5):157-63.
123. Pu Z, Li D, Wang Um, Su H, Shao Z, Zhang J, *et al*. Epidemiological characteristics of the carriers with coexistence of HBsAg and anti-HBs based on a community cohort study. *J Viral Hepat*. 2016;23(4):286-293.
124. Rapicetta M, D'Ugo E, Argentini C, Catone S, Canitano A, Giuseppetti R *et al*. New perspectives for hepatitis B vaccines and immunization. *Vaccine*. 2009;27(25-26):3271-5.
125. Rezaee-Zavareh MS, Einollahi B. Hepatitis B vaccination: needs a revision. *Hepat Mon*. 2014;14(3):e17461.
126. Rocha DFNC, Rosa LRC, Silva CA, Oliveira BR, Martins TLS, Martins RMB *et al*. Epidemiology of HIV, syphilis, and hepatitis B and C among manual cane cutters in low-income regions of Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18:546.
127. Rodriguez-Frias F, Buti M, Taberner D, Homs M. Quasispecies structure, cornerstone of hepatitis B virus infection: mass sequencing approach. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6995-7023.
128. Romanò L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 2011;43(Suppl 1):S2-7.
129. Romanò L, Paladini S, Zanetti AR. Twenty years of universal vaccination against hepatitis B in Italy: achievements and challenges. *J Public Health Res*. 2012;1(2):126-9.
130. Saeed U, Waheed Y, Ashraf, M. Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2014;4(2):88-96.
131. Sato, APS. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? *Rev. Saúde Pública*. 2018;52:96.

132. 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;386:1546-55.
133. Shivananda, Somani V, Srikanth BS, Mohan M, Kulkarni PS. Comparison of two hepatitis B vaccines (GeneVac-B and Engerix-B) in healthy infants in India. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(6):661-4.
134. Silva LN, Silva França DD, Del-Rio NH, Santos Carneiro MA, Martins RM, Guimaraes RA et al. Low prevalence, low immunization and low adherence to full hepatitis B vaccine scheme and high-risk behaviors among crack cocaine users in central Brazil. *J Infect Public Health*. 2017;10(1):76–83.
135. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):338-343.
136. Souto FJ. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015.
137. Spradling PR, Xing J, Williams R, Masunu-Faleafaga Y, Dulski T, Mahamud A et al. Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2013;20(4):559-561.
138. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5427-34. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5427.
139. Suslov, A.; Wieland, S.; Menne, S. Modulators of innate immunity as novel therapeutics for treatment of chronic hepatitis B. *Curr Opin Virol*. 2018, 30, 9–17
140. Szmunes W, Stevens CE, Zang EA, Harley, Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Hepatavax B): a final report. *Hepatology*. 1981;5:377-8.
141. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl Med*. 1980;303(15):833-41.
142. Taheri S, Shahidi S, Moghtaderi J, Seirafian S, Emami A, Eftekhari SM. Response rate to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure and end-stage-renal-disease: influence of diabetes mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2005;10(6): 384-390.
143. Tan A, Koh S, Bertolotti A. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 01 de julho de 2015; 5 (8): a021428.
144. Thomas E, Yoneda M, Schiff ER. Viral Hepatitis: past and future of HBV and HDV. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(2):a021345.
145. Tilio R, Oliveira J. Cuidados e atenção em saúde da população em situação de rua. *Psicologia em Estudo*. 2016;21(1):101-13.
146. Tosun S, Yuceturk M, Donmez AB, Gunduz T. Rapid immunization scheme for spouses of individuals established as hepatitis B carriers during premarital tests. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012; ID 843134

147. Tran TQ, Grimes CZ, Lai D, Troisi CL, Hwang L. Effect of age and frequency of injections on immune response to hepatitis B vaccination in drug users. *Vaccine*. 2012;30:342-9.
148. Trantham L, Kurosky SK, Zhang D, Johnson KD. Adherence with and completion of recommended hepatitis vaccination schedules among adults in the united states. *Vaccine*. 2018; 36(35):5333-9.
149. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
150. Tseng TC, Huang LR. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis*. 2017 Nov 16;216(suppl_8):S765-S770.
151. UN. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. 2015. Disponível em: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>
152. UNDP. United Nations Development Programme. Human Development Indices and Indicators 2018 Statistical Update. New York (USA): United Nations Development Programme; 2018. Disponível em: <http://hdr.undp.org/en/countries/profiles/BRA>
153. UNICEF. United Nations Children's Fund. Annual Report 2017. Disponível em: https://www.unicef.org/about/annualreport/files/Brazil_COAR.pdf
154. Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature*. 1982;298(5872):347-50.
155. Van Herck K, Leuridan E, Van Damme P. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance. *Sex Transm Infect*. 2007;83:426–32.
156. Van Herck K, Vorsters A, Van Damme P. Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. 2008;22(6):1009-29.
157. Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S, Jadhav SS, Kulkarni PS, Thyagarajan SP. Comparison of three different recombinant hepatitis B vaccines: GeneVac-B, Engerix B and Shanvac B in high risk infants born to HBsAg positive mothers in India. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3084-3089.
158. Vijayakumar V, Hari R, Parthiban R, Mehta J, Thyagarajan SP. Evaluation of immunogenicity and safety of Genevac B: A new recombinant hepatitis b vaccine in comparison with Engerix B and Shanvac B in healthy adults. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2004;22(1):34-38.
159. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, Scalioni Lde P. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol*. 2015;4(4):323-32.
160. Ximenes RAA, Pereira LMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26(9):1693-1704.
161. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13293-305.

162. Weaver T, Metrebian N, Hellier J, Pilling S, Charles V, Little N et al. Use of contingency management incentives to improve completion of hepatitis B vaccination in people undergoing treatment for heroin dependence: a cluster randomised trial. *Lancet*.2014;384:153-63.
163. WHO. Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for GlobalAction. Geneva, Switzerland. 2012a. Disponible em: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/Framework/en/>
164. WHO. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva, Switzerland.2012b. Disponible em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/>
165. WHO.Global Hepatitis Report, 2017a.Geneva, Switzerland. 2017a.
166. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017.Weekly epidemiological record. 2017b;27(7):369-92.
167. WHO.Immunization coverage. Geneva, Switzerland. 2018. Disponible em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
168. Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):187-95.
169. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008;26(49):6266-73.
170. Zhang W, Han L, Lin C, Wang H, Pang X, Li L et al. Surface antibody and cytokine response to recombinant Chinese hamster ovary cell (CHO) hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2011;29(37):6276-82.
171. Zoulim, F.; Testoni, B.; Lebosse, F. Kinetics of intrahepatic covalently closed circular DNA and serum hepatitis B surface antigen during antiviral therapy for chronic hepatitis B: Lessons from experimental and clinical studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013,11, 1011–1013.

APÊNDICE

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ENFERMAGEM

Eu Sandra Maria Brunini de Souza, responsável pela pesquisa “Ensaio clínico controlado e randomizado de esquemas alternativos de vacinação contra hepatite B e estudo soropidemiológico da sífilis e das infecções causadas pelos vírus da imunodeficiência humana e hepatites virais em população vivendo em situação de rua em Goiás” estou convidando você para participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende investigar qual a porcentagem de homens que vivem em situação de rua em Goiás que não está protegida contra o vírus da hepatite B, ou seja, queremos identificar se a pessoa está ou não imunizada contra o vírus da hepatite B e vacinar todos os homens não imunizados que identificarmos.

Para a vacinação, serão utilizados esquemas em que a vacinação é feita em um período de tempo menor que o utilizado nos setores de saúde. Este estudo irá verificar também se essa vacinação feita em período mais rápido é também eficaz contra o vírus da hepatite B.

Acredita-se que este estudo seja importante porque os homens precisam ser assistidos pelas equipes de saúde e o conhecimento dos dados epidemiológicos pode contribuir para a elaboração de políticas de saúde que melhor atendam essa população, garantindo assim, maior acesso aos serviços de saúde. Para a realização da pesquisa precisaremos coletar uma amostra de sangue antes de fazer a vacina; e depois, aos 30, 60 e 90 dias após a terceira dose da vacina. Você irá receberá um calendário vacinal com todas as datas marcadas para o seu controle.

As amostras sanguíneas serão coletadas através da punção venosa periférica, com todo material descartável e são importantes para verificar se as vacinas foram eficazes ou não, ou seja, se ela deixou você imune ou não contra o vírus da hepatite B e verificar se a proteção ainda continua, ou seja, se as doses de vacina que você tomou conseguiram oferecer uma proteção mais duradoura. O sangue coletado será utilizado apenas para esta pesquisa, e, após a realização do estudo, será descartado conforme legislação vigente.

O risco que você terá com sua participação neste projeto está relacionado à coleta da amostra de sangue que pode causar dor, extravasamento do local da punção e possível inflamação local, pode ocorrer também possíveis reações adversas causadas pela vacina como dor local, abscessos locais (3 a 29% dos casos) e febre (1-6%), porém, a vacina

apresenta altos índices de segurança. As coletas do sangue serão feitas por profissionais capacitados e com todos os materiais adequados, além da garantia de acompanhamento profissional posterior à coleta, se necessário.

Dentre os benefícios do estudo estão a oportunidade de vacinação contra a hepatite B e assim, proteger as pessoas vacinadas contra infecção pelo vírus da hepatite B, além de outros trabalhos de prevenção em saúde. Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de esclarecer qualquer dúvida, bastando para isso entrar em contato, com a pesquisadora ou com o Conselho de Ética em Pesquisa.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação pela sua decisão. As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Você será indenizado em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Sendo que não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação. Se concordar em participar, por favor, assine o termo a seguir, que está em duas vias. Uma delas ficará com você e a outra com a pesquisadora responsável.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável (62) 9090 – 98113-3290. Em caso de dúvida sobre os seus direitos como participante nessa pesquisa você poderá entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás, nos telefones: (62) 3269-8338 ou (62) 3269-8426.

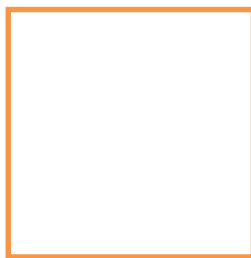
Consentimento Pós-Esclarecimento

Eu, _____;

RG: _____ CPF: _____, abaixo assinado, concordo em participar da pesquisa “Ensaio clínico controlado e randomizado de esquemas alternativos de vacinação contra hepatite B e estudo soropidemiológico da sífilis e das infecções causadas pelos vírus da imunodeficiência humana e hepatites virais em população vivendo em situação de rua em Goiás”. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora Sandra Maria Brunini de Souza, responsável pela pesquisa, dos procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento, se for o caso).

Local e data: _____.

Nome e Assinatura do participante: _____.



Assinatura datiloscópica

Eu, Sandra Maria Brunini de Souza obtive de forma voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa para a participação da pesquisa.

Assinatura da pesquisadora responsável: _____.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Pesquisadora responsável: Sandra Maria Brunini de Souza. Cargo/Função: Pesquisadora responsável. Instituição: Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Rua 227 Qd 68, S/N - Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás - Brasil - CEP: 74605-080 Telefone: (62) 3209-6280 - Fax: (62) 3209-6282.

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

ANEXOS

Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO DE ESQUEMAS ALTERNATIVOS DE VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B E ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO DA SÍFILIS E DAS INFECÇÕES CAUSADAS PELOS VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E HEPATITES VIRAIS EM POPULAÇÃO VIVENDO EM SITUAÇÃO DE RUA EM GOIÁS

Pesquisador: SANDRA MARIA BRUNINI DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48344015.3.0000.5078

Instituição Proponente: Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.336.695

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 19 de Outubro de 2017

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Anexo 2 - Parecer do Registro do Estudo

The screenshot shows the top navigation bar of the 'Ensaio Clínicos' website. The header is green with the logo and the text 'Ensaio Clínicos'. On the right, there are language options: 'PT | ES | EN'. Below the header, there is a navigation menu with links for 'NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO'. To the right of the menu is a search bar with a 'Buscar ensaios' button and a link for 'BUSCA AVANÇADA'. Below the navigation bar, there is a breadcrumb trail: 'HOME / SUBMISSÕES'.

Enviar um novo ensaio clínico

Escolha uma das formas abaixo para enviar um novo ensaio clínico

[Completando o formulário de submissão.](#)

[Enviar um arquivo XML.](#)

Suas submissões

[NOVA SUBMISSÃO](#)

Data de criação	Título da Submissão	Situação
2018/02/13 22:50	Ensaio clínico controlado e randomizado de esquemas alternativos de vacinação contra hepatite b e estudo... (Atualizar)	aprovado

This screenshot shows the same website header as above, but with a specific trial submission highlighted in the breadcrumb trail: 'HOME / SUBMISSÕES / SUMÁRIO / TRIAL: RBR-6FFDNX ESQUEMAS ALTERNATIVOS DE VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B EM POPULAÇÃO VIVENDO EM SITUAÇÃO DE RUA EM GOIÁS'. The rest of the page content is not visible in this screenshot.