



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

WLLINGTON JORGE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA A VACINA DA HEPATITE B NOS
TRABALHADORES DO HOSPITAL MUNICIPAL DE IMPERATRIZ-MA.**

Imperatriz – Maranhão
2012

WLLINGTON JORGE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA A VACINA DA HEPATITE B NOS
TRABALHADORES DO HOSPITAL MUNICIPAL DE IMPERATRIZ-MA**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Luisa Carício Martins

**Imperatriz – Maranhão
2012**

Santos, Willington Jorge dos

S194a Avaliação da resposta imunológica a vacina da Hepatite B nos trabalhadores do Hospital Municipal de Imperatriz-Maranhão/ Willington Jorge dos Santos; orientadora, Luísa Carício Martins – 2012.

67 fls.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2012.

1. HBV. 2. Vacinação. 3. Profissionais de saúde. I. Martins, Luísa Carício. II. Título.

CDU 616-036.22 (812.1Imperatriz)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

WLLINGTON JORGE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA A VACINA DA HEPATITE B NOS
TRABALHADORES DO HOSPITAL MUNICIPAL DE IMPERATRIZ-MA**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do programa de pós graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Luisa Carício Martins
Orientadora – NMT/UFPA

Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro
Membro - NMT/UFPA

Prof. Dr. Givago da Silva Souza
Membro - NMT/UFPA

Prof^a. Dr^a. Hellen Thais Fuzil
Membro - NMT/UFPA

AGRADECIMENTOS

A Deus acima de tudo.

À Dr.(a) Luisa Caricio, minha orientadora que muito contribuiu para o meu desenvolvimento acadêmico-científico.

Aos meus pais, mesmo que de longe, que sempre estiveram ao meu lado dando apoio e amor, para que possa continuar minha caminhada ao êxito pessoal e profissional.

Aos funcionários do Hospital Municipal de Imperatriz por aceitaram participar do estudo, cedendo às informações necessárias para a elaboração desta pesquisa.

A UFPA e FACIMP pela oportunidade desta pós-graduação.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o planejamento, execução e conclusão dessa dissertação.

Uma chave importante para o sucesso é a autoconfiança. Uma chave importante para a autoconfiança é a preparação.

Arthur Ashe.

RESUMO

O ambiente hospitalar oferece riscos quando da exposição dos profissionais de saúde e demais trabalhadores a uma diversidade de materiais, especialmente os biológicos. Esse estudo tem como objetivo determinar a prevalência dos marcadores sorológicos para o HBV (ABsAg, anti-HBC e anti-HBS) e analisar a resposta imunológica à vacina da Hepatite B entre os trabalhadores do Hospital Municipal de Imperatriz-MA. Foram consultados os prontuários de 257 trabalhadores do hospital, de diferentes categorias de profissionais. Foi retirado dos prontuários informações sobre o esquema vacinal para a Hepatite B, bem como os resultados dos marcadores sorológicos (HBsAg, Anti HBs, Anti HBC total) realizados por eles no ano de 2010 e 2011. Na pesquisa dos marcadores sorológicos para o HBV foi observado que 0,4% apresentava o HbsAg, 10% o anti-HBc total e 34% o anti-HBs. Baseado na interpretação dos marcadores sorológicos pesquisados 62% dos funcionários estão susceptíveis a infecção pelo HBV. A faixa etária de 41 a 60 anos, o tempo de serviço, onde 72% dos servidores que haviam entrado em contato com o HBV possuíam mais de 3 anos de serviço no hospital, foi mais frequente nos funcionários reagentes. Quanto à vacinação para o HBV foi observado que entre os servidores que haviam entrado em contato com o vírus a maioria deles 84% realizaram o esquema vacinal completo. Os resultados deste trabalho evidencia a necessidade de intensificação das estratégias de melhoria da cobertura vacinal contra hepatite B, capacitação dos profissionais sobre medidas de prevenção contra acidentes com material biológico e sensibilização dos profissionais para o uso de equipamentos de proteção individual e coletiva.

Palavras-Chave: HBV, Vacinação, Profissionais de saúde.

ABSTRACT

The hospital offers risk when the exposure of health professionals and other workers to a variety of materials, especially organic. This study aims to determine the prevalence of serological markers for HBV (HBsAg, anti-HBc and anti-HBs) and analyze the immune response to hepatitis B vaccine among workers of the Municipal Hospital Imperatriz- MA. We consulted the medical records of 257 hospital workers in different categories of professionals. Was removed from the records information about the immunization schedule for hepatitis B, and the results of serological markers (HBsAg, Anti HBs, Anti HBC total) performed by them in 2010 and 2011. In search of serological markers for HBV was observed that had the HBsAg 0.4%, 10% anti-HBc and 34% anti-HBs. Based on the interpretation of serological markers surveyed 62% of employees are susceptible to HBV infection. The age group 41-60 years, the service time, where 72% of servers that had come in contact with HBV had more than three years service in the hospital was more frequent among employees reagents. The vaccination for HBV has been observed that among the servers that had come in contact with the virus most of them 84% had completed the immunization schedule. The results of this study highlights the need for intensification of strategies to improve vaccination coverage against hepatitis B, training of professionals about preventive measures against accidents with biological material and professional awareness of the use of personal protection equipment and collective.

Keywords: HBV, vaccination, health care professionals.

LISTA DE TABELAS E ILUSTRAÇÕES

	Pag.
Tabela 1. Descrição das características dos 257 funcionários.	44
Tabela 2. Caracterização das funções dos servidores hospitalares que participaram deste estudo.	45
Tabela 3. Prevalência dos marcadores sorológicos associados a interpretação diagnóstica do HBV.	46
Tabela 4. Comparação entre as características dos funcionários entre os que apresentaram marcadores sorológicos que caracterizam contato prévio com o HBV.	47
Tabela 5. Distribuição das doses vacinais ministradas aos funcionários e comparada aos resultado laboratoriais do anti-HBs.	48
Tabela 6. Descrição do perfil dos funcionários que estão com dose vacinal incompleta.	48
Figura 1. Representação estrutural do vírus da Hepatite B.	18
Figura 2. Representação diagramática do genoma da Hepatite B.	19

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADV	Adefovir dipivoxil
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AgHBc	antígeno do <i>core</i>
Anti-HBc	Anticorpo contra a proteína central do vírus da hepatite B
Anti-HBc	Anticorpo contra antígeno e do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra antígeno superficial do vírus da hepatite B
CAT	Comunicação de acidente de trabalho
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	carcinoma hepatocelular
CRIE	Centros de Referencia para Imunobiologicos Especiais
DNA	Ácido desorribonucléico
EPI	Equipamento de proteção individual
ETV	Entecavir
HBcAg	Antígeno da proteína centra do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno superficial do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HMI	Hospital Municipal de Imperatriz
INF	Interferon alfa
LAM	Lamivudina

NaSH	National Surveillance System for Health Care Workers
NR	Norma Regulamentadora
p	Nível de significância
PCR	Reação em cadeia pela polimerase
PEG	Peguilados
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
TBV	Telbivudina
TNF	Tenofovir

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	ETIOLOGIA	17
3.2	PATOGENIA	19
3.3	FASES DA DOENÇA	27
3.4	VACINA CONTRA HEPATITE.....	30
3.5	TRATAMENTO DA HEPATITE B.....	33
4	OBJETIVOS	36
4.1	GERAL	36
4.2	ESPECÍFICOS	36
5	MATERIAL E MÉTODOS	37
5.1	CASUÍSTICA	37
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	37
5.3	MATERIAL BIOLÓGICO.....	38
5.4	EXAMES PARA DETECÇÃO DOS MARCADORES SOROLÓGICOS	42
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
6	RESULTADOS	44
7	DISCUSSÕES	49
8	CONCLUSÕES	53
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
	ANEXO	58
	APÊNDICE	59

1 INTRODUÇÃO

A hepatite B continua a ser um importante problema de saúde pública em nível mundial. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 2 bilhões de pessoas já se infectaram pelo vírus da hepatite B, e destes, 350 milhões são portadores crônicos. Os portadores crônicos apresentam alto risco de óbito por cirrose hepática e câncer de fígado. Estima-se a ocorrência anual de 600 mil mortes relacionadas à hepatite B (MORAES et al, 2010).

No Brasil, entre as áreas de alta e moderada endemicidade incluem-se a Amazônia Ocidental, o oeste e sudeste do Paraná; o oeste de Santa Catarina; o Vale do Jequitinhonha, em Minas Gerais; e algumas áreas do estado do Mato Grosso. Entre aquelas de baixa endemicidade, estão o restante das regiões Sul e Centro Oeste e as regiões Nordeste e Sudeste. Resultados preliminares do inquérito nacional de prevalência de hepatites virais estimam prevalências de 0,11% e 0,5% nos grupos etários de dez a 19 anos, e de 20 a 69, respectivamente, na região Nordeste; e de 0,17% no grupo de 10 a 19, e 0,74% entre 20 e 69 anos, na região Centro-Oeste (MORAES et al, 2010).

Apesar de todos os recentes avanços em relação ao diagnóstico, ao tratamento e à profilaxia da hepatite B, essa se mantém como um importante problema de saúde pública nos dias atuais. Particularmente relevante é o estudo da sua distribuição em diferentes populações humanas, uma vez que existem variações acentuadas na presença de marcadores segundo áreas e grupamentos distintos. Além disso, a busca do conhecimento da circulação viral representa uma atividade fundamental em vigilância epidemiológica, pois permite definir grupos de risco e orientar as estratégias de controle (MIRANDA et al, 2000).

Os estudos epidemiológicos, abordando a questão da distribuição da hepatite B em populações, são pouco frequentes e geralmente limitam-se a grupos específicos, como doadores de sangue e gestantes. Isso é parcialmente causado pela dificuldade crescente de se executarem pesquisas, envolvendo coletas de sangue, em amostras representativas da comunidade, o que torna aconselhável a busca de novas metodologias que possam ser mais facilmente aceitáveis pela população (MIRANDA et al, 2000).

No que se refere a hepatite B, somente nos EUA 1200 pessoas que trabalham na área da saúde são infectadas por ano, implicando em 600 internações hospitalares e 250 mortes por ano, reforçando que a infecção por hepatite B, é mais comum em profissionais da área da saúde do que da população em geral (PINHEIRO; ZEITOUNE, 2008).

Acrescentando ainda, Pinheiro e Zeitoune (2008) enfatizam a importância de uma análise dos riscos ocupacionais que envolvem os trabalhadores da saúde, bem como a falta de conhecimento por parte dos profissionais de medidas gerais de proteção e prevenção. Soma-se a isso, a necessidade de se conhecer o perfil imunológico desses profissionais, aliado a ações de saúde que integrem também a saúde do cliente, uma vez que os riscos gerados podem afetar também o paciente,

No intuito de promover a saúde dos trabalhadores da saúde, foi aprovado a Norma Regulamentadora 32 (NR32), que tem como finalidade a implementação de medidas de prevenção e promoção à saúde do trabalhador quanto a exposição à material biológico principalmente relacionado a Hepatite B (MARTINS et al, 2005).

2 JUSTIFICATIVA

O ambiente hospitalar, como outros cenários de trabalho, também oferecem riscos quando da exposição dos profissionais de saúde e demais trabalhadores a uma diversidade de materiais, especialmente os biológicos. Acredita-se que as atividades laborais exercidas, como, por exemplo, no setor de clínica médica, se constituem fonte de riscos ocupacionais. A natureza do trabalho exige momentos de muita atenção na execução das tarefas, o que pode fazer com que o profissional esqueça de si mesmo e de sua segurança (PINHEIRO, 2008).

A vacina recombinante contra a hepatite B é altamente imunogênica e protetora. Considera-se uma resposta protetora quando a vacina induz a formação de anticorpos contra o HBsAg (anti-HBs) em níveis ≥ 10 mUI/ mL em ensaio imunoenzimático. A maioria dos esquemas de vacinação recomenda três doses (administradas a zero, um e seis meses), ou quatro (em zero, um, dois e 12 meses). As primeiras doses induzem anticorpos detectáveis contra o HBsAg em torno de 70% a 85% dos indivíduos vacinados, mas os níveis de anticorpos são relativamente baixos (50-300 mUI/ml). A dose final induz uma resposta adequada em torno de 90% dos adultos e em mais de 95% das crianças, com aumento dos níveis de anticorpos de 1.000 – 3.000 mUI/ml nos adultos, e geralmente maior que 5.000 mUI/ml nas crianças (LUNA et al, 2009).

Devido a esse caráter protetor demonstrado pela Vacina contra Hepatite B mediante a aplicação de pelo menos três doses, e do ambiente hospitalar, há casos em que, pessoas, que mesmo com a comprovação por meio do cartão de vacina das doses realizadas acabam quanto se envolvendo com acidentes ocupacionais envolvendo material biológico contraindo Hepatite B. Daí a necessidade de, além da

comprovação da vacinação, a necessidade de testes para marcadores sorológicos HBsAg e anti-HBs, desta forma aumentando a margem de segurança que a imunização garante.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

As hepatites virais são bem conhecidas pelos profissionais de saúde. Desde as primeiras descrições na Grécia antiga, onde estava relacionada à icterícia, devido a fenômenos obstrutivos até a necrose hepatocelular difusa em necropsias, tem se discutido em muito sobre a etiologia das hepatites. Somente a partir de 1939 com o advento da biopsia hepática, que se pudera associar as alterações a nível de hepatócitos com a doença hepatite (VERONESI, 2005, p. 445).

Somente em 1965, Blumberg e colaboradores, publicaram suas pesquisas sobre o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs), em soro proveniente de aborígine australianos, sendo assim batizado de antígeno Austrália. Mas somente em 1969 que Blumberg, associou o antígeno Austrália às hepatites agudas e crônicas e aos portadores sãos, sendo proposta uma pesquisa rotineira para triagem em doadores de sangue (VERONESI, 2005, p. 445).

Somente no início da década de 70 que a caracterização do VHB, de seus antígenos e dos anticorpos, estava praticamente completada, permitindo estabelecer perfis sorológicos, que permitiu diferenciar casos de hepatites produzidas pelo vírus da hepatite A (VERONESI, 2005, p. 445).

Os primeiros estudos do ciclo de vida do VHB e a infecção em humanos tiveram como obstáculo a falta de um sistema de infecção *in vitro* sensível e factível. O conhecimento disponível resulta de estudos de infecção primária do vírus da hepatite B de pato (DHBV). Considerando as diferenças na composição e seqüência das proteínas de superfície do VHB e do DHBV, o grau de informação do DHBV que se aplica ao VHB em humanos pode ser limitado. Então a maioria dos passos iniciais do ciclo de vida do VHB permanece incerta. Os processos de ligação do

vírus às células e a penetração através das membranas celulares e subsequente liberação do genoma são ainda desconhecidos. Embora o VHB seja considerado altamente eficiente em estabelecer infecção em indivíduos após uma exposição percutânea, as culturas de células são altamente refratárias à infecção pelo VHB (LU; BLOCK, 2004).

Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, a infecção crônica causada pelo vírus da hepatite viral B (VHB) atinge aproximadamente 350 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). No Brasil, os estudos realizados a partir da década de 90 (BRAGA, et al.2004) indicam mudanças na endemicidade da infecção pelo vírus B. Isso se deve, provavelmente, à instituição da vacinação universal contra hepatite B para menores de um ano, em 1998, e a posterior ampliação desta para menores de 20 anos, a partir de 2001 (BRASIL, 2010).

A endemicidade da infecção pelo VHB tem importância na determinação do predomínio das formas de transmissão, que pode dar-se por via parenteral (transfusional, antes da instituição da triagem em bancos de sangue; compartilhamento de agulhas, seringas ou outros equipamentos contendo sangue contaminado; procedimentos médico/odontológicos com sangue contaminado, sem esterilização adequada dos instrumentais; realização de tatuagens e colocação de *piercings*, sem aplicação das normas de biossegurança, veiculando sangue contaminado); sexual (em relações desprotegidas); vertical (sobretudo durante o parto, pela exposição do recém-nascido a sangue ou líquido amniótico e, também, mais raramente, por transmissão transplacentária); finalmente, por meio de solução de continuidade (pele e mucosa) (BRASIL, 2008).

Há evidências preliminares no Brasil que sugerem a possibilidade de transmissão por compartilhamento de: instrumentos de manicure, escovas de dente, lâminas de barbear ou de depilar, canudo de cocaína, cachimbo de *crack*, entre outros (BRASIL, 2010).

No Brasil, mesmo com a maior disponibilidade de uma vacina eficaz, de produção nacional autossuficiente, ainda há um expressivo número de portadores que necessitam de adequada assistência, provavelmente devido à exposição ao vírus antes da oferta do imunobiológico (BRASIL, 2010).

3.1 ETIOLOGIA

O Vírus da hepatite B (VHB) é um vírus de DNA hepatotrópico que pertence à família *Hepadnaviridae*. O DNA do HBV é predominantemente de duplo filamento e consiste em um filamento circular longo contendo todo o genoma e um filamento mais curto (RUBIN, 2006).

São encontrados três tipos de partículas no genoma do HBV. A menor, é esférica com 22nm de diâmetro representando o antígeno de superfície (AgHBs) com o seu envoltório lipídico, sendo produzidas em grande quantidade durante a infecção viral. Quanto as partículas de Dane, são esféricas com 42nm de diâmetro, constituídas por um envoltório lipídico externo contendo o AgHBs e uma região densa (core). No núcleo central há uma proteína interna, o antígeno do core (AgHBc) que induz a formação de anticorpos específicos (anti-HBc) pelos indivíduos infectados e por não ser secretado, não é detectado no sangue circulante, sendo detectado abundantemente no fígado doente. O núcleo contém também o DNA do VHB, que forma a matriz genética do vírus, possuindo uma dupla cadeia disposta

circularmente contendo 3200 nucleotídeos. A nível de genoma encontra-se enzimas como a DNA-polimerase e a fosfoquinase. Ainda presente no núcleo, encontramos o antígeno “e” (AgHBe) que é facilmente detectado no sangue e está associado à replicação e a infectividade virais e a indução de um anticorpo específico (anti-HBe) que está relacionado a parada da replicação viral (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

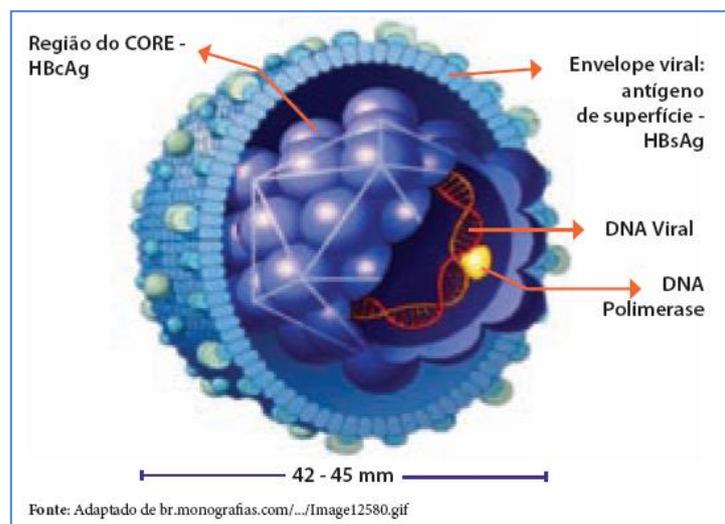


Figura 2 – Representação estrutural do vírus da Hepatite B.
Fonte: JORGE, 2011.

O genoma do VHB (Figura 2) é uma molécula de DNA circulante e parcialmente de duplo filamento. A organização singular, onde as regiões do genoma viral codificam sequências de proteína: uma proteína do “cerne” do nucleocapsídeo (HBcAg) e um transcrito polipeptídico mais longo (HBeAg) com uma região pré-cerne e cerne; Glicoproteína (HBsAg); uma DNA-polimerase com atividade de transcriptase reversa e a replicação genômica ocorrendo através de um molde de RNA intermediário; uma proteína da região X (HBX) necessária à replicação viral atuando como transativador da transcrição dos genes virais

possivelmente responsável pela etiologia do carcinoma hepatocelular (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

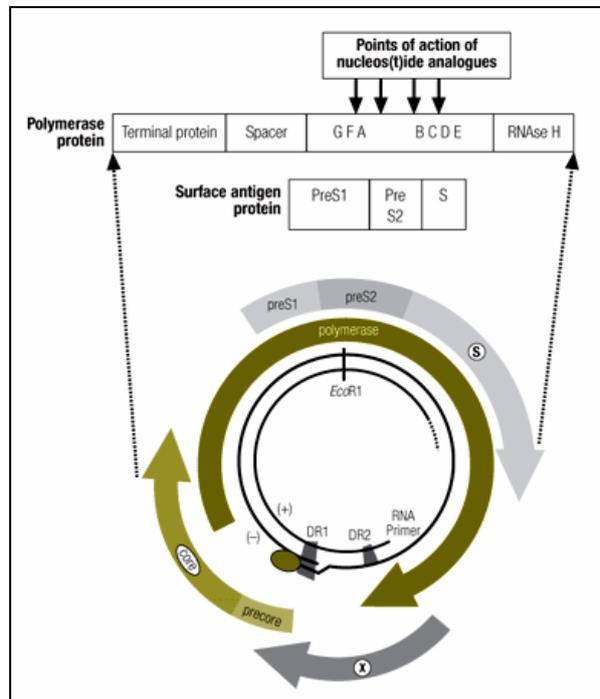


Figura 2 - Representação diagramática do genoma da Hepatite B.
Fonte: CLEMENTS, et al, 2010.

3.2 PATOGENIA

O vírus da hepatite B, pode produzir hepatite aguda, hepatite crônica não-progressiva, hepatite crônica progressiva culminante em cirrose, hepatite fulminante com necrose hepática maciça, um estado de portador assintomático, com ou sem doenças subclínicas progressivas e um predispor a hepatite D, além de ter um papel importante no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

As infecções por HBV atravessam uma fase proliferativa, o DNA do HBV apresenta-se na forma epissômica, com formação de vírions completos e todos os antígenos associados. Os HBsAg e HBeAg virais, associados a moléculas de classe

I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), leva à ativação dos linfócitos T CD8+ citotóxicos e destruição dos hepatócitos. Outra fase, a integrativa, na qual o DNA viral é incorporado ao genoma do hospedeiro, pode ocorrer nos hepatócitos não destruídos pela resposta imune. Cessando a replicação viral e o aparecimento de anticorpos antivirais, cessa-se a infecção e uma remissão da lesão hepática, porém, o risco de carcinoma hepatocelular persiste (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

Cepas mutantes infecciosas de HBV podem emergir durante a replicação ativa da cepa do tipo silvestre do HBV, e algumas têm consequências funestas. Inicialmente alguns mutantes replicam-se com sucesso, mas são incapazes de expressar o HBeAg, a despeito da produção continuada de HBcAg. A perda do HBeAg circulante e conseqüentemente, da formação de anticorpos anti-HBe está associada à hepatite fulminante. Posteriormente, mutantes de evasão induzidos pela vacina parecem replicar-se na presença de imunidade vacinal (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

A resposta imune do hospedeiro influencia o curso da infecção pelo VHB. Na hepatite fulminante, uma resposta imune vigorosa está associada com lesão hepática grave, mas também com um rápido desaparecimento viral. Ocorre em cerca de 1 a 2% das pessoas com relato de infecção aguda com índice de mortalidade entre 63 e 93% dos casos. Em neonatos, com o sistema imune imaturo, a infecção resulta em um índice de 90% de infecção crônica, comparado a 30% em crianças infectadas de 1 a 5 anos de idade e 5% em adultos (VILLENEUVE, 2005).

Na infecção aguda, há uma fase de incubação inicial, a qual leva de 2 a 6 semanas, seguida da fase aguda com elevação das aminotransferases no soro. Esta se resolve então com a normalização dos testes de função hepática e, embora o

HBsAg usualmente persista por maior tempo, há o desaparecimento do vírus do soro. Entretanto o vírus pode persistir no fígado por toda a vida, podendo haver reativação em situação, por exemplo, de transplante do órgão (VILLENEUVE, 2005).

Em se tratando do diagnóstico sorológico, após a exposição ao HBV, o período de incubação longo assintomático de 4 a 26 semanas é seguido pela doença aguda, que dura muitas semanas a meses. O HBsAg é detectado antes do início dos sintomas, atingindo o auge durante a doença, declinando a níveis indetectáveis em 3 a 6 meses. O HBeAg, DNA do HBV e DNA-polimerase aparecem no soro logo depois do HBsAg, e todos significam replicação viral ativa. O anti-HBc IgM torna-se detectável no soro pouco antes do início dos sintomas, ao mesmo tempo que o início da elevação dos níveis séricos de transaminases. Durante meses os anticorpos IgM são substituídos por IgG anti-HBc, sendo detectável logo depois do desaparecimento do HBeAg, que indica que a infecção aguda chegou ao auge e a doença começa a declinar. A elevação do Anti-HBs IgG ocorre depois que a doença aguda tiver acabado e geralmente é indetectável por algumas semanas a vários meses após o desaparecimento do HBsAg. O anti-HBs pode persistir pelo resto da vida, conferindo proteção (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

O estado do portador é definido pela presença de HBsAg no soro por 6 meses ou mais após a detecção inicial. A presença apenas do HBsAg não necessariamente indica replicação de vírions completos, e os pacientes podem ser assintomáticos e livres de lesão hepática. Em contraste, a replicação crônica de vírions do HBV caracteriza-se pela persistência de HBsAg, HBeAg e DNA do HBV circulantes, em geral com anti-HBc e, às vezes, com anti-HBs, podendo ocorrer nesses pacientes lesão hepática progressiva (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

Na infecção crônica há uma fase inicial de tolerância imune, em que é observada alta carga viral do VHB, o HBeAg é positivo com os níveis de aminotransferases normais. Esta fase é principalmente vista nos portadores crônicos infectados ao nascimento e é mais rara em pacientes infectados na idade adulta. Esta fase de tolerância é semelhante ao período de incubação, exceto que pode levar décadas. É seguida por uma fase de competência imune em que uma resposta imunológica leva à necrose dos hepatócitos. A infecção pode ser sintomática ou assintomática. Altas cargas virais e HBeAg persistem, mas podem ser acompanhadas por hepatite crônica com níveis alterados de aminotransferases e dano hepático progressivo, o que pode levar a cirrose ou morte (VILLENEUVE, 2005).

O evento chave na evolução da infecção pelo VHB é a soro conversão do HBeAg, que se pensa ser imunologicamente mediado, onde a resposta imune do hospedeiro diminui o número de hepatócitos infectados com um declínio da carga viral e redução da necrose hepática. O estágio que segue a soro conversão HBe é referido como fase de portador inativo. Este é caracterizado por HBsAg e anti-HBe detectáveis, HBeAg não detectável, baixos níveis de DNA do VHB (menos de 100.000 cópias/mL), mínima ou nenhuma inflamação, necrose hepática e com nível de alaninotransferase (ALT) normal (VILLENEUVE, 2005).

Além da possibilidade da progressão para cirrose e/ou CHC quando da doença hepática crônica pode haver doenças extra-hepáticas como a poliartrite nodosa, glomerulonefrite e vasculite leucocitoclástica (MAST, et al 2006).

A detecção do HBsAg é possível após um período de incubação variável entre 28 e 180 dias, entre duas e quatro semanas após a elevação das transaminases, e entre três a cinco semanas antes da fase aguda. Este pode

persistir no caso de evolução para cronicidade ou desaparecer, no caso de cura, e ser substituído pelo anti-HBsAg (MAST, et al 2006).

Os anticorpos neutralizantes anti-HBsAg são detectados no sangue circulante entre 6 semanas e 6 meses da infecção, após o período de janela imunológica, conferindo proteção. A detecção do anti-HBsAg por ensaio imunoenzimático, técnica qualitativa ou quantitativa, é utilizada para avaliar a resposta imune à vacina contra o VHB (VAN DER EIJK, 2006).

A presença do HBeAg, proteína circulante derivada de formação comum ao HBcAg, correlaciona-se com presença de replicação viral. O seu desaparecimento, associado à detecção do anti-HBe, é visto como ausência de replicação viral e resolução espontânea da infecção (CDC, 2006).

O HBcAg, proteína estrutural do capsídeo viral, não é comumente encontrada na corrente circulatória, mas a avaliação de anticorpo para o HBcAg em espécimes clínicos do fígado pode ser realizada. A resposta imune ao HBcAg nos hepatócitos leva à destruição de células infectadas (CDC, 2006).

O anti-HBcAg é detectável em pacientes que foram expostos ao VHB; não é um anticorpo protetor e a sua presença não pode ser usada para distinguir infecção aguda de crônica. Nas triagens sorológicas pesquisa-se o anti-HBcAg total, sem diferenciação entre IgG e IgM. O anti-HBcAg IgM é marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção, e o anti-HBcAg IgG é um marcador de longa duração, presente nas infecções agudas e crônicas, representando contato prévio com o vírus (CDC, 2006).

O perfil sorológico anti-HBcAg isolado é anômalo ou não clássico, podendo ser observado em cinco situações principais segundo Silva et al (2005): 1) Fase de janela imunológica, observada em infecção aguda em resolução, quando o HBsAg

desaparece e o anti-HBsAg aparece algumas semanas após. Durante este período, os complexos imune-específicos adquirem grande importância, uma vez que os indivíduos poderão ser infectantes, embora não sejam identificados por métodos padronizados; 2) Imunidade relacionada a infecções ocorridas há muitos anos com a concentração do anti-HBsAg muito baixa, tornando-se não detectáveis no decorrer do tempo, mas com a permanência do anti-HBcAg. Apesar da eventual ausência de anti-HBsAg, estes indivíduos podem estar protegidos contra reinfecção por mecanismos celulares imunes, com acentuada memória imunológica; 3) Este perfil pode indicar uma infecção crônica de baixa atividade confirmada por reação em cadeia pela polimerase (PCR) discretamente reagente, devido a uma carga viral baixa, raramente superior a 10^4 genomas virais/cópias/mL. Entretanto, tais concentrações podem ser superiores a 10^6 genomas virais/cópias/mL em casos de concomitância com vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou vírus da hepatite C (VHC); 4) Transferência passiva de anti-HBcAg da mãe para o filho ao nascimento, e 5) Resultado falso-positivo.

Esta condição, em que o HBsAg e o anti-HBsAg estão negativos, é compatível não somente com infecção aguda e resolvida, mas também com infecção crônica pelo VHB. Em áreas de baixa prevalência do VHB, como em vários países da Europa e nos EUA, o perfil anti-HBcAg isolado é encontrado em 10 a 20% de todos os indivíduos com marcadores do VHB. Em 10% desses indivíduos, o DNA do VHB é detectável por PCR. A frequência de positividade ao DNA do VHB por PCR em indivíduos anti-HBcAg isolado é inferior a 7% em países de baixo risco como Estados Unidos da América (EUA), Canadá e Japão, podendo ser superior a 30% em indivíduos de alto risco como os portadores de VIH ou de transaminases elevadas. Pouco se sabe sobre a evolução tardia dos indivíduos, a maioria parece

permanecer portadores sadios. Contudo alguns estudos sugerem que o desaparecimento do HBsAg pode ser compatível com a progressão para cirrose e CHC, particularmente quando em associação com o VHC (GUNSON, et al 2003; CHEMIN; TREPO, 2005; ALENCAR, et al 2007).

As reações sorológicas para o anti-HBcAg podem ter resultados divergentes quando realizadas com kits comerciais diferentes, em especial para as amostras que exibem a reatividade próxima do ponto de corte da reação, o que as torna mais propensas à falsa-positividade. Neste caso recomenda-se repetir o teste, de preferência com outro kit, após algumas semanas ou meses (SILVA, et al 2005).

Aliada à triagem sorológica, a detecção do DNA viral permite inferir sobre o risco potencial de transmissão e o curso da doença. Para indivíduos HBsAg ou HBeAg positivos, a infectividade está bem estabelecida. Para os indivíduos com antigenemia negativa, com marcadores de exposição prévia, anti-HBcAg/ antiHBsAg positivos ou anti-HBcAg isolado, a detecção do DNA viral no soro é importante (TSUBOI, et al 2006) .

Embora atualmente exista uma tendência de maior utilização destas técnicas moleculares, como hibridização e PCR, o alto custo e as dificuldades técnicas para muitos laboratórios ainda têm limitado a sua utilização. No entanto esta é uma questão importante para a triagem de sangue e de órgãos para doação, uma vez que casos de transmissão de VHB têm sido documentados em órgãos ou tecidos liberados pela triagem sorológica (WEBER, et al 2005; ALMEIDA; CARDOSO, 2006).

Aliada à detecção de DNA viral no soro, a determinação quantitativa dos níveis de DNA do VHB é especialmente importante no diagnóstico precoce, no controle da doença e no monitoramento da eficácia de terapias antivirais. Durante a

infecção pelo VHB, a presença ou a ausência do HBeAg serve como marcador do estado replicativo do vírus embora haja a possibilidade de mutação na região pré-core, o que leva à não secreção do HBeAg. A quantificação do DNA do VHB no soro, neste caso, fornece uma informação valiosa do nível de replicação viral (TSUBOI, et al 2006)

Por outro lado, as medidas de carga viral em PAS com antigenemia negativa para o VHB são também muito úteis na determinação de risco de transmissão em serviços de saúde (ROGGENDORF; VIAZOV, 2003). Diferentes técnicas moleculares têm sido disponibilizadas com a finalidade de determinar carga viral.

O nível de DNA do VHB no soro de 105 cópias/mL tem sido proposto para diferenciar hepatite B crônica de estado portador inativo. No entanto investigações mais detalhadas são necessárias para esclarecer o significado da carga viral durante os vários estágios clínicos da infecção pelo VHB, especialmente em diferentes populações ou áreas geográficas (BRASIL, 2010).

Um teste quantitativo com menor limite de detecção pode ser de imenso valor, mas deve ser um método factível, efetivo e de custo que possa ser aplicado na rotina de laboratórios clínicos (VAN DER EIJK, et al 2006)

A variabilidade genotípica é observada em subgrupos de origem geográfica e étnica distintos. Para o entendimento do papel desta variabilidade natural do VHB em termos de doença, a identificação dos genótipos do VHB é importante e o desenvolvimento de testes factíveis e de melhor custo são essenciais. O padrão ouro para a genotipagem é o sequenciamento completo ou de parte do genoma. Adicionalmente, métodos baseados em PCR têm sido descritos, como a *multiplex* PCR para detecção de genótipos (SCHAEFER, 2005).

3.3 FASES DA DOENÇA

A hepatite viral crônica B pode ser dividida em quatro fases:

1ª fase: Imunotolerância: Nessa fase, existe elevada replicação viral, sem evidências de agressão hepatocelular. A denominação de fase de imunotolerância deve-se ao fato de que o sistema imunológico do hospedeiro é induzido a tolerar a replicação viral; por isso, as aminotransferases estão normais ou próximas do normal e há pouca atividade necroinflamatória no fígado. Geralmente, essa fase é mais longa nos indivíduos infectados por transmissão vertical, não havendo indicação de tratamento com as drogas atualmente disponíveis (EASL, 2009).

2ª fase: Imunoclearance: Nessa fase, esgota-se a tolerância imunológica, diante das tentativas do sistema imune em eliminar o vírus. Em função disso, há agressão dos hepatócitos nos quais ocorre replicação viral, gerando elevação das transaminases. Aos pacientes que apresentam o HBeAg reagente, que traduz replicação viral, indica-se tratamento dentro dos critérios de inclusão descritos neste protocolo (EASL, 2009).

3ª fase: Portador inativo: A 3ª fase é caracterizada por níveis muito baixos ou indetectáveis de replicação viral, normalização das transaminases e, habitualmente, soroconversão HBeAg/anti-HBe. Nesse caso, o sistema imunológico do hospedeiro impôsse ao vírus, reprimindo a replicação viral, mas a eliminação do VHB não pode ser realizada pelo fato de o DNA viral se integrar ao núcleo dos hepatócitos do hospedeiro (EASL, 2009).

Pode haver escape viral, seja por depressão da atividade imunológica do hospedeiro, seja por mutações que confirmam ao VHB a capacidade de escapar da resposta do hospedeiro, passando-se, então, para a 4ª fase (reativação) Esta última

situação é particularmente importante e requer determinações seriadas da carga viral, mesmo em pacientes anti-HBe reagentes com transaminases normais, pois estes podem ter carga viral $> 10^4$ /ml ou 2.000 UI/ml. Portanto, recomendam-se determinações de HBV-DNA quantitativo - carga viral - pelo menos, a cada seis meses (BRASIL, 2010).

4ª fase: Reativação: Em seguida à fase do portador inativo, pode haver a reativação viral, com retorno da replicação. Esse fenômeno pode dar-se por imunossupressão no hospedeiro em decorrência de quimioterapia, uso de imunossupressores etc., ou por mutações virais, permitindo o retorno da replicação pelo escape à vigilância imunológica do hospedeiro. No primeiro caso, geralmente o paciente reverte a soroconversão, tornando-se novamente HBeAg reagente, enquanto que, na segunda situação, o paciente continua anti-HBe reagente, caracterizando a *mutação pré-core e/ou core-promoter*, que decorre da substituição de nucleotídeos nessas regiões, incapacitando a expressão do HBeAg ou levando à sua expressão em níveis muito baixos (EASL, 2009).

Entre os portadores do VHB que mantêm o HBeAg reagente, aqueles com ALT elevada (> 2 vezes o limite do normal) apresentam uma taxa de soroconversão espontânea (HBeAg/anti-HBe) de 8 a 12% ao ano. Uma taxa bem menor verifica-se em portadores que apresentam ALT normal ou com elevações mínimas, e nos indivíduos imunodeprimidos (BRASIL, 2010).

Após o desaparecimento do HBeAg, com ou sem soroconversão HBeAg/anti-HBe, pode seguir-se uma exacerbação do quadro de hepatite, manifestada pela elevação da ALT e mesmo pelo aparecimento de icterícia, quadro que pode se confundir com uma hepatite aguda. Os seguintes fatores são preditores de maior probabilidade de soroconversão HBeAg/anti-HBe espontânea: idade

superior a 40 anos, ALT elevada e genótipo A ou B. Depois da soroconversão HBeAg/anti-HBe, 67 a 80% dos portadores apresentam acentuada redução na carga viral ou mesmo a indetectabilidade desta. Habitualmente, a ALT se normaliza, pois o processo necroinflamatório no fígado é mínimo ou ausente. Tais indivíduos são chamados de portadores inativos. Aproximadamente 4 a 20% deles tornar-se-ão novamente HBeAg reagentes, com replicação viral e exacerbação do quadro de hepatite depois de anos de quiescência (BRASIL, 2010).

É necessário acompanhamento desses indivíduos para verificar a manutenção da inatividade entre os que sofreram soroconversão, tendo-se tornado, portanto, HBeAg não reagentes/anti-HBe reagentes. Uma proporção mantém níveis de replicação viral, que pode ser observada por exames de biologia molecular para carga viral, ou seja, HBV-DNA e ALT elevado. Tais pacientes tornaram-se portadores de uma variante do VHB que não produz HBeAg, devido a uma mutação nas regiões pré-core ou região promotora do core (BRASIL, 2010).

Existem vários ensaios disponíveis para quantificar a carga viral do VHB, os quais, de acordo com as informações dos fabricantes, apresentam características baseadas no método de amplificação do DNA viral: Amplificação dos sinais (*branched-DNA-bDNA*), cujo método de detecção do produto da amplificação é a quimioluminescência, apresentando os limites de linearidade de 2×10^3 a 1×10^8 cópias/ml; Amplificação de alvos específicos por PCR, cujo método de detecção do produto da amplificação é o ensaio imunoenzimático (EIA), apresentando limites de linearidade de 2×10^2 a 1×10^5 cópias/ml; Amplificação de alvos específicos por PCR em tempo real, cujo método de detecção do produto da amplificação é a fluorescência, apresentando limites de linearidade de $1,7 \times 10^2$ a $6,4 \times 10^8$ cópias/ml (KESSLER, 2005).

Nos pacientes cirróticos, a redução da carga viral e o desaparecimento do HBeAg, tanto induzido pelo tratamento quanto espontaneamente, associam-se à diminuição no risco de descompensação e à melhora da sobrevida. Pacientes portadores de hepatite B possuem risco aumentado de doença renal, incluindo nefropatia membranosa, glomerulonefrite e outras doenças associadas a imunocomplexo, como a poliarterite nodosa. Todos os agentes virais são excretados pelos rins e os pacientes que evoluem ou que já são portadores de falência renal devem ter suas doses ajustadas. Os inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (tenofovir e adefovir) devem ser usados com precaução nesses pacientes (SERMAN, et al, 2007; LOK, et al, 2007).

3.4 VACINA CONTRA HEPATITE

As vacinas disponíveis no Brasil são produzidas por tecnologia DNA recombinante e vem apresentando altos índices de segurança, sendo bem toleradas e pouco reatogênicas. Quando os eventos se fazem presentes, são na sua maioria leves e transitórios, com duração menor de 24 horas (BRASIL, 2008b)

Há dois tipos de vacina contra hepatite B: a de primeira geração contém partículas virais obtidas do plasma de doadores do vírus, inativadas pelo formol; a de segunda geração é preparada por método de engenharia genética e obtida por tecnologia de recombinação do ADN (ácido desoxirribonucleico). (BRASIL, 2001)

As duas vacinas utilizam hidróxido de alumínio como adjuvante e o timerosal como conservante. O Programa Nacional de Imunização (PNI) recomenda atualmente apenas o uso da vacina recombinante, isto é, a obtida por engenharia genética. As vacinas recombinantes licenciadas atualmente são produzidas a partir

de leveduras (levedura de padeiro), nas quais se introduziu um plasmídeo contendo o gene AgHBs. Contêm cinco a 40mg/ml de antígeno (AgHBs), que são adsorvidos em hidróxido de alumínio, utilizando-se o timerosal como conservante (Apenas a apresentação do laboratório Sanofi Pasteur). (BRASIL, 2001; BRASIL, 2008b; GILIO et al, 2009).

Três doses dessa vacina, aplicadas por via intramuscular, induzem títulos protetores (>10mUI/ml) em mais de 90% dos receptores adultos saudáveis e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes de até 19 anos de idade. Idosos, dialisados e imunodeficientes apresentam resposta imunológica mais baixa. Nestes casos, especialmente para os profissionais de saúde, recomenda-se imunização passiva quando ocorre exposição (GILIO et al, 2009).

A vacina contra hepatite B é apresentada sob a forma líquida, em ampolas individuais ou frasco-ampolas com múltiplas doses. Devem ser conservada em geladeira, com temperatura entre 2°C a 8°C, não podendo ser congelada. E quanto ao esquema posológico, poderá variar de acordo com o laboratório, sendo utilizado para profissionais da saúde com mais de 19 anos, 1mL da vacina (SCARAMUZZI, 2006).

A via de administração recomendada é a intramuscular profunda, no vasto lateral da coxa; Não deve ser aplicada na região glútea, pois a adoção desse procedimento se associa com menor produção de anticorpos, pelo menos em adultos (BRASIL, 2001).

O esquema de imunização rotineiramente utilizado é o de três doses, sendo a primeira considerado no dia da aplicação, a segunda com 30 dias e a terceira dose com 6 meses. Quando há atrasos, não há necessidade de recomeçar o esquema. Em situações especiais, quando há ausência de soroconversão, recomenda-se

administrar novamente o esquema vacinal adequado para idade, avaliar a situação de risco, e realizar sorologia de 30 a 45 dias após a última dose (GILIO et al, 2009).

Quando as reações de hipersensibilidade, excepcionalmente podem ocorrer a algum componente da vacina, incluindo o timerosal e o levedo (risco teórico). Ocorrem em um caso para 600.000 vacinados e é raro em crianças e adolescentes. Quanto a anafilaxia, é imediata e ocorre, geralmente na primeira hora após a exposição ao alérgeno, podendo apresentar: urticária, sibilos, laringoespasmos, edema dos lábios, hipotensão e choque (BRASIL, 2008b).

Entre adultos jovens, a incidência da queda de anticorpos em seguimento de dez anos variou de 13% a 63%. A memória imunológica permanece intacta por mais de 12 anos e protege contra infecção crônica por HBV, mesmo quando os níveis de anti-HBsAg são baixos ou indetectáveis (GILIO et al, 2009).

A imunoglobulina humana anti-hepatite tipo B (IGHAB) é indicada para as pessoas não vacinadas, ou com esquema incompleto, após exposição ao vírus da hepatite B além das situações de abuso sexual e comunicantes sexuais de caso agudo de hepatite B. Os pacientes que receberam a IGHAB devem iniciar ou completar o esquema de imunização contra a hepatite B. E na impossibilidade de saber o resultado do teste imediato, deverá ser iniciada a profilaxia como se o paciente apresentasse resposta vacinal inadequada (BRASIL, 2009).

A imunoglobulina humana anti-hepatite tipo B (IGHAB), disponível nos CRIE, deve ser administrada, usualmente em dose única, 0,5ml para recém-nascidos ou 0,06ml/kg de peso corporal, máximo de 5ml, para as demais idades. A IGHAB deve ser aplicada por via intramuscular, inclusive na região glútea. Quando administrada simultaneamente com a HB, a aplicação deve ser feita em grupo muscular diferente (BRASIL, 2008)

A vacina contra hepatite B esta disponível nas salas de vacinação do SUS para faixas etárias específicas e para situações de maior vulnerabilidade, sendo assim definidas: Nas faixas etárias específicas - Menores de um ano de idade, a partir do nascimento, preferencialmente nas primeiras; 12 horas após o parto; Crianças e adolescentes entre um e 19 anos de idade. E para todas as faixas etárias, a vacina contra a hepatite B esta disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), conforme Manual do CRIE (BRASIL, 2006) nas seguintes situações: vítimas de abuso sexual; vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de Infecção por VHB (BRASIL, 2008).

3.5 TRATAMENTO DA HEPATITE B

Nos casos de Hepatite aguda não existe um tratamento específico, realiza-se um tratamento sintomático para náuseas, vômitos e prurido. Recomendando repouso até a normalização das aminotransferases. Manter uma dieta pobre em gordura e rica em carboidratos. Deve-se restringir a ingestão de álcool, que deve ser suspensa por, no mínimo, 6 meses. Medicamentos não devem ser administrados sem a recomendação médica, para que não agravem o dano hepático, como por exemplo o uso de paracetamol, sendo está recomendada quando contraindicadas outros analgésicos e/ou antitérmicos, com dose diária máxima de 4 g ao dia. (BRASIL, 2008; BRASIL, 2009)

Uma parcela dos casos de hepatite crônica necessitará de tratamento, cuja indicação baseia-se no grau de acometimento hepático observado por exame anatomopatológico do tecido hepático obtido por biópsia. Pacientes com aminotransferases normais merecem ser avaliados com exames de biologia

molecular, pois pode haver lesão hepática, mesmo sem alteração daquelas enzimas (BRASIL, 2009).

O tratamento da hepatite B crônica está indicado nas seguintes situações: idade superior a 2 anos; HBsAg (+) por mais de seis meses; HBeAg (+) ou HBV-DNA > 10⁴ cópias/ml ou 1.900 UI/ml (fase de replicação); ALT/TGO > 2 vezes o limite superior da normalidade; ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia); ausência de contraindicação ao tratamento (BRASIL, 2008).

O objetivo do tratamento para a hepatite B crônica é alcançar a supressão contínua da replicação do VHB e remissão da doença hepática. Assim, um conjunto de fatores deverão ser considerados, tais como: o estágio da doença, a presença ou ausência do antígeno “e”, o potencial de resistência ao medicamento e a subsequente incapacidade de utilização do medicamento, em particular nos estágios finais da doença crônica do fígado. Nos últimos anos, houve grande progresso no tratamento e sete medicamentos são hoje aprovados para a terapia viral: interferon alfa (INF) e peguilados (PEG), lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (TBV) e tenofovir (TNF) (ALMEIDA et al., 2010). A escolha da terapia deve considerar as vantagens e desvantagens dos fármacos disponíveis, no que se refere à eficácia, segurança, resistência e via de administração (KEEFFE E AYOUB, 2008).

O tratamento com ADV resultou em declínio nos níveis de DNA do VHB e se mostrou eficaz em pacientes HBeAg positivo e negativo

virgens de tratamento e resistentes à LAM. Entretanto, os resultados de perda ou soroconversão HBeAg foram baixos. Terapia combinada (ADV/LAM) não demonstrou vantagens em relação à monoterapia com ADV. Resistência antiviral, após um ano de tratamento, ocorreu com menor frequência em pacientes virgens de tratamento quando comparado à LAM; porém em mutantes YMDD, o desenvolvimento de resistência antiviral ao ADV foi maior. A progressão de resistência foi observada com o aumento do tempo de tratamento. A dose diária usual dos estudos foi de 10mg. O tratamento com ADV foi bem tolerado e o perfil de segurança foi considerado semelhante à LAM. Nefrotoxicidade foi rara; contudo, apresentou aumento do número de casos com o aumento do tempo de tratamento e em doses de 30mg. O tempo ideal de tratamento ainda permanece indefinido (ALMEIDA et al., 2010)

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar a resposta imunológica à vacina da Hepatite B nos trabalhadores do Hospital Municipal de Imperatriz-MA.

4.2 ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência dos marcadores sorológicos para o HBV (ABsAg, anti-HBC e anti-HBS) entre os trabalhadores.
- Analisar a resposta imunológica à vacina da Hepatite B através dos marcadores para hepatite B (anti-HBc e anti-HBs).
- Comparar os resultados laboratoriais com os dados epidemiológicos, como idade, sexo, doses da vacina ministradas e período.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

Os dados foram coletados dos prontuários dos trabalhadores do Hospital Municipal de Imperatriz (HMI) arquivados no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), atentando para o esquema vacinal para as três doses da Hepatite B, bem como os resultados dos marcadores sorológicos (HBsAg, Anti HBs, Anti HBC igG, Anti HBC IgM) realizados por eles no ano de 2010 e 2011. O número de sujeitos foi constituído por diferentes categorias de profissionais que atuam do Hospital Municipal de Imperatriz, no total de 258 funcionários que atuam direta ou indiretamente na assistência a saúde dos usuários.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão: Trabalhadores do Hospital Municipal de Imperatriz (HMI) que possuíam nos prontuários informações do cartão de vacina (espelho) das três doses da vacina contra Hepatite B, bem como este ter realizado exames para os seguintes marcadores sorológicos – HBsAg, Anti HBs, Anti HBC total – no ano de 2010 e 2011.

Critérios de exclusão: Servidores terceirizados pelo Hospital Municipal de Imperatriz (HMI), que não possuam prontuários no hospital. E os que não preencham os critérios de inclusão.

5.3. MATERIAL BIOLÓGICO

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital Municipal de Imperatriz (HMI) possui como rotina a pesquisa dos marcadores virais para hepatites nos funcionários. Esses são encaminhados ao encaminhadas ao Laboratório do Hospital Municipal de Imperatriz para realizarem a coleta do material biológico e detecção de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B (HBsAg, Anti HBs, Anti HBC total).

Foram coletadas aproximadamente 10 mL de sangue periférico em tubo sem anticoagulante de todos os funcionários do Hospital.

5.4 EXAMES PARA DETECÇÃO DOS MARCADORES SOROLÓGICOS

A pesquisa dos marcadores sorológicos foram todas realizadas no Laboratório do Hospital Municipal de Imperatriz, utilizando reagentes preparados e padronizados pelo próprio laboratório, segundo metodologia e análises adotadas pelo mesmo.

Em todos as amostras foram realizado testes imunoenzimáticos, sendo testados marcadores HBV específicos (HBsAg, anti-HBC total e anti-HBs) utilizando kit imunoenzimático comercial.

Para pesquisa dos marcadores sorológicos do HBV foram utilizados os kits: para a determinação dos antígenos HBsAg o *kit* ETI-MAK-4 (Diasorin, Itália), dos anticorpos anti-HBs, o *kit* ETI-AB-AUK-3 (Diasorin, Itália) e o Anti-HBc total o *kit* ETI-AB-COREK-PLUS (Diasorin, Itália).

Esses testes possuem caráter qualitativo classificando os indivíduos como reativos ou não reativos, e serão realizados de acordo com as instruções de uso recomendadas pelo fabricante do *kit* a ser utilizado.

Os procedimentos básicos para a realização dos ensaios enzimáticos para a detecção dos marcadores sorológicos a partir do soro dos indivíduos estão descritos abaixo.

Para todos os *kits* utilizados, as tiras (poços) necessárias para as reações foram retiradas da geladeira com antecedência de uma hora e deixados à temperatura ambiente, e os reagentes homogeneizados rapidamente no vórtex.

Procedimentos para a determinação do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) – Kit ETI-MAK-4 (DIASORIN, ITÁLIA):

1) Identificação dos poços em uma folha de dados para teste ELISA, deixando 1 poço para o branco, 3 poços para o controle negativo e 2 poço para o controle positivo;

2) Distribuição de 100µL de controle negativo, controle positivo e amostras nos respectivos poços;

3) Incubação durante 1 hora a 37°C em câmara úmida;

4) Lavagem dos poços cinco vezes com um volume de tampão de lavagem de 350µL;

5) Distribuição de 100µL de conjugado enzimático em todos os poços, exceto no branco;

6) Incubação durante 1 hora a 37°C em câmara úmida;

7) Lavagem dos poços cinco vezes com um volume de tampão de lavagem de 350µL;

8) Distribuição de 100µL de cromogênio/substrato em todos os poços;

9) Incubação durante 30 minutos em temperatura ambiente e ao abrigo da luz intensa;

10) Distribuição de 100µL de solução de paragem em todos os poços;

11) Medição da absorbância das amostras com um fotômetro a 450/630nm.

12) Cálculo do valor do *Cut-off* é determinado pela adição de 0,030 à absorbância média do controle negativo;

13) As amostras com valores de absorbância acima do valor do cut-off serão consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do cut-off como não reagentes.

Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBc totais – Kit ETI-AB-COREK PLUS (DIASORIN, ITÁLIA):

1) Identificação dos os poços em uma folha de dados para teste ELISA, deixando 1 poço para o branco, 3 poços para o calibrador, 1 poço para o controle negativo e outro para o controle positivo;

2) Distribuição e 50µL de tampão de incubação em todos os poços, exceto no branco;

3) Distribuição de 50µL de calibrador, controle negativo, controle positivo e amostras nos respectivos poços;

4) Distribuição de 50µL de solução de neutralização em todos os poços, exceto no branco;

5) Incubação durante 2 hora a 37°C em câmara úmida;

6) Lavagem dos poços cinco vezes com um volume de tampão de lavagem de 350µL;

7) Distribuição de 100µL de conjugado enzimático diluído em todos os poços, exceto no branco;

8) Incubação durante 1 hora a 37°C em câmara úmida;

9)) Lavagem dos poços cinco vezes com um volume de tampão de lavagem de 350µL;

- 10) Distribuição de 100µL de cromogênio/substrato em todos os poços;
- 11) Incubação durante 30 minutos em temperatura ambiente e ao abrigo da luz intensa;
- 12) Distribuição de 100µL de solução de paragem em todos os poços;
- 13) Medição da absorbância das amostras com um fotômetro a 450/630nm.
- 14) Cálculo do valor do *Cut-off* é determinado pela multiplicação da absorbância média dos calibradores por 0,300.
- 15) As amostras com valores de absorbância acima do valor do cut-off serão consideradas não reagentes e as com valores abaixo do valor do cut-off como reagentes.

Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBs – Kit ETI-AUK-3 (DIASORIN, ITÁLIA):

- 1) Identificação dos os poços em uma folha de dados para teste ELISA, deixando 1 poço para o branco, 2 poços para o controle negativo, 2 poços para o calibrador 1, 1poço para o calibrador 2;
- 2) Distribuição de 100µL de tampão de incubação em todos os poços, exceto no branco;
- 3) Distribuição de 100µL de calibrador 1 e 2, controle negativo e amostras nos respectivos poços;
- 4) Incubação durante 2 horas a 37°C;
- 5) Lavagem dos poços cinco vezes com um volume de tampão de lavagem de 350µL;
- 6) Distribuição de 100µL de conjugado enzimático diluído em todos os poços, exceto no branco;
- 7) Incubação durante 1 hora a 37°C;

- 8) Lavagem dos poços cinco vezes com um volume de tampão de lavagem de 350 μ L;
- 9) Distribuição de 100 μ L de cromogênio/substrato em todos os poços;
- 10) Incubação durante 30 minutos em temperatura ambiente e ao abrigo da luz intensa;
- 11) Distribuição de 200 μ L de solução de paragem em todos os poços;
- 12) Medição da absorbância das amostras com um fotômetro a 450/630nm.
- 13) O valor do *cut-off* é determinado pela média das absorbâncias do calibrador 1.
- 14) As amostras com valores de absorbância acima do valor do *cut-off* serão consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do *cut-off* como não reagentes.

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA (Anexo 1). Previamente, todos os que participaram do estudo foram informado sobre a pesquisa, de maneira acessível e esclarecidos da importância do estudo, sendo solicitada a permissão, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), autorizando sua participação nesta pesquisa, possibilitando a coleta dos dados do prontuário.

5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi empregado neste estudo o *Odds Ratio* como teste estatístico já que buscou investigar se houve diferenças entre os pacientes positivos e negativos com relação aos itens abordados. O programa de computador utilizado foi o BioEstat 5.0 (AYRES et al, 2007). A significância estatística aceita foi ao nível de 95%.

6 RESULTADOS

Participaram do estudo 257 servidores do hospital Municipal de Imperatriz (HMI), localizado na cidade de Imperatriz Maranhão. Destes 68% eram do sexo feminino, com média de idade de 36 anos e faixa etária de 18 a 80 anos (Tabela 1).

Quanto ao tempo de serviço no hospital foi observado que 80% dos funcionários que participaram deste estudo trabalham de 2 a 5 anos nessa unidade e em relação a vacinação para o HBV, 62.6% (160/257) dos funcionários realizaram as três doses da vacina conforme preconizado (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição das características dos 257 funcionários.

Variáveis	N	%
Gênero		
Masculino	83	32
Feminino	174	68
Idade (anos)		
19-29	84	33
30-40	99	38
41-50	49	19
51-61	23	9
>62	2	1
Tempo de serviço (anos)		
0-1	5	2
2-5	207	80
5-10	37	14
>10	8	3
Doses da vacina		
0	1	0.4
1	47	18.6
2	49	19
3	160	62

Fonte: CCIH/SCIH – HMI, 2012.

Na tabela 2 está descrita as funções desenvolvidas pelos servidores estudados. O motorista, o zelador da capela e os vigilantes foram agrupados como outros. Baseado na atividade desenvolvida se considerou de alto risco os

profissionais que entravam em contato com pacientes e com material biológico e de baixo risco aqueles que não têm contato com material biológico.

Tabela 2. Caracterização das funções dos servidores hospitalares que participaram deste estudo.

Função profissional	N	%
<u>Alto risco de exposição</u>	<u>203</u>	
Médico	1	0,5
Enfermeiro	14	6,9
Farmacêutico bioquímico	1	0,5
Técnico de enfermagem	173	85,2
Técnico de laboratório	2	1,0
Esterelização	2	1,0
Lavanderia	3	1,5
Maqueiro	7	3,4
<u>Baixo nível de exposição</u>	<u>54</u>	
Psicólogo	1	1,8
Assistente social	2	3,7
Farmacêutico	1	1,8
Copa	18	33,0
Serviços administrativos	21	38,8
Outros	11	20,9

Fonte: CCIH/SCIH – HMI, 2012.

Na pesquisa dos marcadores sorológicos para o HBV foi observado que apenas um dos funcionários (0,4%) apresentava o HbsAg, proteína que indica presença viral na circulação. O anti-HBc total estava presente em 10% (25\258), considerado marcador de exposição prévia ao VHB. Constatou-se, ainda, que somente 33,3% (86\257) dos profissionais foram reagentes na pesquisa do anti-HBs. Baseado na interpretação dos marcadores sorológicos pesquisados está descrito na tabela 3 a condição diagnóstica dos funcionários, sendo observado que 62% dos funcionários estão susceptíveis a infecção pelo HBV.

Tabela 3. Prevalência dos marcadores sorológicos associados a interpretação diagnóstica do HBV.

CONDIÇÃO DIAGNÓSTICA	HBsAg	Anti-HBctotal	Anti-HBs	N	%
Susceptível	-	-	-	160	62
Vacinação	-	-	+	72	28
Infecção aguda ou crônica	+	+	-	1	0.4
Final da fase aguda ou janela imunológica	-	+	-	10	4
Curada	-	+	+	14	5.6
Incubação	+	-	-	-	-
TOTAL				257	100

Fonte: CCIH/SCIH – HMI, 2012.

Para comparação das variáveis estudadas com os achados laboratoriais os funcionários foram agrupados em: reagentes para o HBV, aqueles que apresentavam contato prévio com o HBV (servidores que apresentavam reagente na pesquisa do antígeno viral, HBsAg e/ou reagente na pesquisa do anti-HBC total), nos quais foram encontrados 25 funcionários nessa situação. E não reagentes aqueles que não apresentaram nenhum marcador sorológico e/ou os que apresentavam somente o marcador vacinal (anti-HBS).

Nessa análise foi observada que a faixa etária de 41 a 60 anos foi mais frequente nos funcionários reagentes. Assim como, o tempo de serviço, onde 72% dos servidores que haviam entrado em contato com o HBV possuíam mais de 3 anos de serviço no hospital. Quanto a vacinação para o HBV foi observado que entre os servidores que haviam entrado em contato com o vírus a maioria deles, 84% realizaram o esquema completo da vacina (3 doses). Não se observou associação entre o gênero e a exposição profissional (tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre as características dos funcionários entre os que apresentaram marcadores sorológicos que caracterizam contato prévio com o HBV.

Variáveis	HBV Positive (%)	HBV Negative (%)	OR 95% IC	p
Gênero				
Masculino	10 (40)	73 (31)	0.54	0.23
Feminino	15 (60)	159 (69)	(0.22-1.28)	
Idade (anos)				
19-40	13 (52)	170 (73)	2.53	0.04
41-62	12 (48)	62 (27)	(1.09-5.84)	
Tempo de serviço (anos)				
Até 3 anos	7(28)	102 (44)	2.52	0.04
Mais de 3 anos	18 (72)	131 (56)	(1.19-6.94)	
Dose de vacinas				
Incompleta	4 (16)	93 (40)	3.51	0.03
Completa	21 (84)	139 (60)	(1.16-10.56)	
Exposição profissional				
Alto risco	20 (80)	183 (75)	1.07	0.89
Baixo risco	5 (20)	49 (25)	(0.38-2.99)	

Fonte: CCIH/SCIH – HMI, 2012.

Retirando os 25 funcionários que apresentaram resposta imunológica (anti-HBc) devido o contato prévio com o HBV e analisando os 232 que não tiveram contato com o vírus, quanto ao número de doses de vacinas e a soroconversão para o anti-HBs foi observado que o risco na falha da soroconversão foi maior nos funcionários que não realizam as três doses vacinais. Dos funcionários que apresentavam o anti-HBs 96% (69/72) tinham tomado as 3 doses da vacina (Tabela 5). Contudo, entre os funcionários que não apresentavam a soroconversão para o anti-HBs 44% (70/160) realizaram as 3 doses vacinais para o HBV.

Tabela 5. Distribuição das doses vacinais ministradas aos funcionários e comparada aos resultados laboratoriais do anti-HBs.

N doses da vacina	Anti-HBS		Total
	Positivo (%)	Negativo (%)	
0	-	1 (0,6)	1
1	2 (3)	44 (27,4)	46
2	1 (1)	45 (28)	46
3	69 (96)	70 (44)	139
Total	72	160	232

OR = 29,57 IC= 8.92-97.92 p= 0,0001

Fonte: CCIH/SCIH – HMI, 2012.

Baseado nos resultados dos marcadores sorológicos para o HBV 62% (160/257) dos funcionários estão susceptíveis a infecção pelo vírus. Entre esses foi observado que importantes fatores de risco para a aquisição do HBV, como, a faixa etária, o tempo de serviço e a atividade desenvolvida por eles no hospital (Tabela 6).

Tabela 6. Descrição do perfil dos funcionários que estão com dose vacinal incompleta.

Variáveis	Susceptíveis (n=160)	%
Gênero		
Masculino	56	35
Feminino	104	65
Idade (anos)		
19-40	119	75
41-62	41	25
Tempo de serviço (anos)		
0-1	4	3
2-5	126	78
5-10	24	15
>10	6	4
Exposição profissional		
Alto risco	125	78
Baixo risco	35	22
Doses de vacina		
Incompleta	90	56
Completa	70	44

Fonte: CCIH/SCIH – HMI, 2012.

7 DISCUSSÕES

Todos os profissionais que atuam na área da saúde devem receber a vacina contra a hepatite B de acordo com as recomendações atuais do CDC. Recomenda ainda que os Hospitais tenham por escrito políticas que identifique os procedimentos que exponham o trabalhador ao vírus da hepatite B. Essas políticas devem incluir um programa de gestão, por exemplo, a contratação de profissionais especializados em controle de infecção, que além de identificar as situações de riscos, promoverá capacitações aos funcionários envolvidos diretamente na assistência em saúde (CDC, 2012).

Os dados analisados nesse estudo mostraram que 0,4% dos funcionários foram reagentes para o HBsAg, 10,4% foram reagentes para o anti-HBc, deste modo a prevalência de exposição ao vírus de hepatite B foi de 10,4%. Quanto ao Anti-HBs esse marcador foi observado em 34% para o anti-HBs.

Resultados similares foram descritos por Fernandes et al, 1999 em um estudo realizado em profissionais do Hospital universitário de Natal-RN que demonstrou uma prevalência de 2,9% para o HbsAg, de 8,1% para o anti-HBc, com uma prevalência de contato com o HBV em 11% dos funcionários.

Contudo, outros estudos tem sido descritos valores superiores da presença dos marcadores de contato viral (HbsAg e anti-HBc) em profissionais da saúde. Silva e colaboradores (2005), estudando profissionais de um laboratório em Goiânia, observaram que 0,7% dos profissionais foram reagentes tanto para HBsAg quanto para anti-HBc total, 2% foram reagentes somente para Anti-HBc total e 21,4% foram reagentes tanto para Anti-HBc total quanto para Anti-HBs. Em um outro estudo realizado em profissionais de hemodiálise de Goiânia, Lopes e colaboradores (2001)

observaram que o anti-HBc foi observado isoladamente em 3,3% ou concomitantemente com os marcadores HBsAg e anti-HBs em 0,7% e 20,4% dos profissionais, respectivamente, resultando numa prevalência global para hepatite B de 24,3%.

Quanto ao Anti-HBs, este marcador detecta a presença de anticorpos contra HBsAg, sendo este um importante acompanhante dos pacientes infectados com HBV e para o controle da resposta imunológica depois da vacina. As vacinas contra a hepatite B disponíveis no Brasil são produzidas por engenharia genética por meio da inserção de um plasmídeo contendo o antígeno de superfície do vírus B (HBsAg) em levedura. As vacinas não promovem infecção, pois não contêm DNA viral. A vacinação induz apenas à produção do anti-HBs. As vacinas podem conter ou não timerosal e o HBsAg é adsorvido ao hidróxido de alumínio (CDC 2000).

Os esquemas mais utilizados frequentemente são de três doses nos momentos zero, um e seis meses após a primeira dose. O intervalo recomendado entre a primeira e a segunda dose é de um mês, e entre a segunda e terceira é de, no mínimo, dois meses. A terceira dose deve ser administrada após os seis meses (CDC 2002). Em relação à imunogenicidade e eficácia da vacina, os títulos de anti-HBs considerados protetores são superiores a 10 mUI/ml. Após três doses intramusculares de vacina contra hepatite B, mais de 90% dos adultos jovens e mais de 95% das crianças e adolescentes desenvolvem respostas adequadas e anticorpos. Porém, com a idade, ocorre queda da imunogenicidade e, aos 60 anos, aproximadamente, somente cerca de 75% dos vacinados desenvolvem anticorpos protetores (CDC, 2002). Os fatores que podem afetar a resposta à vacina incluem: modo de conservação da vacina, local da aplicação, sexo, idade, peso maior que 70

kg, obesidade, fumo, fatores genéticos, doenças crônicas e condição nutricional e imunológica (CDC,2002).

Devido à excelente imunogenicidade da vacina, não está indicada sorologia após a vacinação, exceto para os grupos de risco, tais como: profissionais da saúde, pacientes em diálise e recém-nascidos de mães portadoras do HBsAg. Nesse caso, o teste sorológico deve ser realizado um a três meses após completar o esquema vacinal (CDC,2002).

A prevalência de imunização encontrada nesse estudo foi semelhante aos realizados por Josiah; Ching; Lally (2003) na Itália e Bonani; Bonaccorsi (2001), nos Estados Unidos, os quais encontraram na população estudada 65% e 67% respectivamente de profissionais imunizados adequadamente. Almeida; Benatti (2007) no Brasil, encontraram o percentual de 72,8%.

A maioria dos estudos focam em especial, a situação vacinal dos funcionários os quais compõem a equipe de enfermagem (SANCHES, 2002; XAVIER; SANTOS, 2003), sendo escassa a literatura que aborda outras categorias laborais. Faz-se então, que pesquisas sobre cobertura vacinal contra hepatite B sejam ampliadas a todos os profissionais que estão envolvidos em atividades com risco de aquisição da doença.

Dados do *National Surveillance System for Health Care Workers* (NaSH) mostram que a equipe de enfermagem é que sofre o maior número de acidentes com perfurocortantes, conseqüentemente mais expostos ao vírus da hepatite B (PANLILIO et al.,2004). Entretanto, outros trabalhadores que prestam assistência aos pacientes (como médicos e técnicos), pessoal de laboratório e trabalhadores de equipes de suporte (por exemplo, trabalhadores de serviços de higienização/limpeza) também estão sujeitos a este risco. A equipe de enfermagem

é o grupo ocupacional predominante em parte porque é o maior segmento da força de trabalho em muitos hospitais (RAPPARINI, 2010).

Segundo Rapparini (2012), qualquer categoria profissional da saúde pode sofrer exposição a material biológico, em especial, aqueles que atuam nas áreas cirúrgicas, unidades de emergência e odontológica.

É escassa a literatura direcionada à pesquisa de várias categorias de profissionais da saúde em uma mesma instituição de trabalho. A maioria dos estudos foca uma determinada categoria de trabalhador, sendo os profissionais de enfermagem os mais estudados, aparecendo, portanto, como os mais expostos (CAIXETA; BRANCO, 2005). Esses fatos mostram a importância da presente pesquisa ter abrangido várias categorias, principalmente as de maior exposição. O que conferiu um panorama das frequências dos acidentes, envolvendo material biológico por categoria profissional.

Conforme recomendações do CDC (2011) a vacinação (3 doses) deve ser seguida por avaliação da contagem de anticorpos do vírus da hepatite B (Anti HBS) para determinar a resposta vacinal e, se necessário, a revacinação no caso dos profissionais de saúde que não têm concentração de proteção de anti-HBs (> 10 mIU / ml) após revacinação (isto é, após recebendo um total de 6 doses) devem ser testadas para HBsAg e anti-HBc para determinar seu estado de infecção.

8 CONCLUSÕES

Na pesquisa dos marcadores sorológicos para o HBV nos funcionários do hospital foi observado que 0,4% (1/257) apresentava o HbsAg, 10% (25/257) o anti-HBc total e 34% (86/257) o anti-HBs. Sendo que a ausência de soroconversão para o anti-HBs foi maior nos funcionários que não realizam as três doses vacinais. Pois 96% (69/72) dos funcionários que apresentavam anticorpos anti-HBs tinham realizado o esquema vacinal completo. Verificando a faixa etária de 41 a 60 anos, com o tempo de serviço, onde 72% dos servidores que haviam entrado em contato com o HBV possuíam mais de 3 anos de serviço no hospital, foi mais frequente nos funcionários reagentes. E dos servidores que apresentaram sorológicos ABsAg e/ou anti-HBC, 84% haviam entrado em contato com o vírus realizaram o esquema vacinal completo.

Com os resultados obtidos nesta pesquisa, identifica-se a necessidade de sensibilizar os profissionais de saúde e gestores das instituições sobre a necessidade de seguir os protocolos de prevenção de infecção pelo vírus da hepatite B, mantendo boas coberturas de vacinação e testagem da resposta imune a todos os profissionais submetidos ao esquema completo de vacinação.

O estudo sugere ainda que deva dar-se especial atenção aos profissionais de nível superior e aos que atuam em hospitais, que apresentaram, independentemente de outras variáveis, cobertura vacinal significativamente mais baixa. Sugerem-se pesquisas adicionais para investigação de soroprevalência de imunidade pós vacinação e procedimentos frente ao acidente de trabalho com material biológico (perfurocortante).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR R.S., GOMES M.M., SITNIK R. *et al.* Low occurrence of occult hepatitis B virus infection and high frequency of hepatitis C virus genotype 3 in hepatocellular carcinoma in Brazil. **Braz J Med Biol Res.** 7(1): 66-73, 2007.

ALMEIDA R.P., CARDOSO D.D. Detection of HBV DNA by nested-PCR in an HBsAg and anti-HBcAg negative blood bank donor. **J Clin Virol.** 36(3):231-4. 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas reguladoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. **Inf Epidemiol SUS.** 5 (2): 14-41. 1996.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Normas de Vacinação.** 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde: FUNASA, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids. **Hepatites Virais: O Brasil está atento –** Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiologia de eventos adversos pós-vacinação.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008(b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica /** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções /**Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.** 7th ed. Atlanta, 2002.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hepatitis surveillance report no. 59.** Atlanta: US Department of Health and Human. Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2004.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B vaccination coverage among adults-United States, 2004. **MMWR,** 55 (RR16): 1-25. 2006.

CHEMIN I., TREPO C. Clinical impact of occult hbv infections. **J Clin Virol;** 34 Suppl 1:S15-21. 2005.

CLEMENTS, C JOHN et al. Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization? **Bull World Health Organ.** 88 (1): 66-73, 2010.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. T. **Robbins.** Patologia estrutural e funcional. 6º. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2005.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. **J. Hepatol.** 5(2): 227-242, 2009.

GANEM, D., AND R. J. SCHNEIDER. The molecular biology of the hepatitis B viruses, p. 2923–2970. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus, **Fields virology**, 4th ed, vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. 2001.

GILIO, Alfredo Elias et al. **Manual de imunizações:** Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. - 4.ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

GUNSON R.N., SHOUVAL D., ROGGENDORF M. et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. **J Clin Virol.** 27(3):213-30, 2003.

KESSLER, H.H. Comparison of currently available assay for detection of hepatitis B virus DNA in the routine diagnostic laboratory. **Expert Rev. Mol. Diagn.**, Graz, Áustria, 5(4): 531-536, 2005.

KIM, K. H., AND B. L. SEONG. Pro-apoptotic function of HBV X protein is mediated by interaction with c-FLIP and enhancement of deathinducing signal. **EMBO J.** 22:2104–2116. 2003.

LOK, A. S.; MCMAHON. B. J. Guidelines, Chronic Hepatitis B. **Hepatology**, Orlando, U. S., v.45, p. 507-539. 2007.

LUNA, EXPEDITO JOSÉ DE ALBUQUERQUE; MORAES, JOSÉ CÁSSIO DE; SILVEIRA, LYGIA E SALINAS, HILDA SOUZA NEVES. Eficácia e segurança da vacina brasileira contra hepatite B em recém-nascidos. **Rev. Saúde Pública** 43(6): 1014-1020, 2009.

LU, X.; BLOCK, T. Study of the early steps of the Hepatitis B Virus life cycle, **Int J Med Sci**, v.1, n.1, p.21-33, 2004.

MARTINS N; FELIX, J.P; MAMARI, L.S.S. NR32 – Para a segurança do profissional de saúde. **J Control Infec.** 11(99), 2005.

MAST EE, WEINBAUM CM, FIORE AE, ALTER MJ, BELL BP, FINELLI L, RODEWALD LE DOUGLAS JR JM, JANSSEN RS, WARD JW. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the

United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. **MMWR**, 55(RR-16): 1-33, 2006.

MICHAEL J. BOUCHARD AND ROBERT J. SCHNEIDER. The Enigmatic X Gene of Hepatitis B Virus. **J. Virol.**, 78: 12725 – 12734, 2004.

MIRANDA, LUCIA V.G; AFONSO DC PASSOS; JOSÉ FC FIGUEIREDO; ANA MC GASPAR E CLARA FT YOSHIDA. Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde. **Rev. Saúde Pública**, 34 (3): 286-91, 2000.

MORAES, J.C; LUNA, E.J.A; GRIMALDI, R.A. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. **Rev Saúde Pública**; 44(2): 32-45, 2010.

PINHEIRO, Joziane; ZEITOUNE, Regina Célia Gollner. Hepatite B: Conhecimento e medidas de biossegurança e a saúde do trabalhador de enfermagem. **Esc Anna Nery Rev Enferm.** 12 (2): 258 – 64, 2008.

RODRIGUES, Auro de Jesus. **Metodologia Científica**. São Paulo: Avercamp, 2006.

ROGGENDORF, M; VIAZO, V.S. Health care workers and hepatitis B. **J Hepatol**, 39(Suppl 1): S89-92, 2003.

RUBIN, E, et al. **PATOLOGIA** - Bases clínicas da medicina, 4 ed, EDITORA GUANABARA KOOGAN, 2006.

SCARAMUZZI, D.R. Sociedade Brasileira de Pediatria. Vacina contra hepatite B. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 52(5): 281-91, 2006.

SCHAEFER, S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. **J Viral Hepat**, 12(2): 111-24, 2005.

SEEGER, CHRISTOPH; MASON, WILLIAM S. Hepatitis B Virus Biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, 64(1): 51-68, 2000.

SHERMAN, M. et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. **The Canadian journal of gastroenterology**, Oakville, Canadá, v. 21, (suppl. C) p. 5C-24C, 2007.

SHIRAKATA, Y., AND K. KOIKE. Hepatitis B virus X protein induces cell death by causing loss of mitochondrial membrane potential. **J. Biol. Chem.** 278:22071–22078. 2003.

SILVA PA, FIACCADORI FS, BORGES AM, SILVA AS, DAHER RR, MARTINS RM, CARDOSO DD. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiania, Goias. **Rev Soc Bras Med Trop** 38(2): 153-6, 2005.

- SU, F., C. N. THEODOSIS, AND R. J. SCHNEIDER. Role of NF-B and Myc proteins in apoptosis induced by hepatitis B virus HBx protein. **J. Virol.** 75: 215–225. 2001
- TSUBOI Y., OHKOSHI S., YANO M. et al. Common clinicopathological features of the patients with chronic hepatitis B virus infection who developed hepatocellular carcinoma after seroconversion to anti-HBs: a consideration of the pathogenesis of HBV-induced hepatocellular carcinoma and a strategy to inhibit it. **Hepatogastroenterology.** 53(67):110-4, 2006.
- VAN DER EIJK A.A., DE MAN R.A., NIESTERS H.G., SCHALM S.W., ZAAIJER H.L. Hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the management of HBV-infected health care workers. **J Viral Hepat.** 13(1):2-4, 2006.
- VERONESI, R.C. **Tratado de infectologia.** 3 ed. São Paulo: Ed. Atheneu. 2005.
- VILLENEUVE J.P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. **J Clin Virol.** 34 Suppl 1:S139-42, 2005.
- WEBER B., MUHLBACHER A., MELCHIOR W. Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing. **J Clin Virol.** 32(1):67-70, 2005.

ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº 034/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA A VACINA DA HEPATITE B NOS TRABALHADORES DO HOSPITAL MUNICIPAL DE IMPERATRIZ-MA
3. **Pesquisador Responsável:** Wllington Jorge dos Santos.
4. **Instituição / Unidade:** NMT UFPA e Hospital Municipal de Imperatriz .
5. **Data de Entrada:** 10.06.2011.
6. **Data do Parecer:** 28.06.2011.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 8 de agosto de 2011.

Prof.ª. Dr.ª. Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética

APÊNDICE 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL E ESPECIALIZAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

TERMO DE ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO LIVRE

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA A VACINA DA HEPATITE B NOS
TRABALHADORES DO HOSPITAL MUNICIPAL DE IMPERATRIZ-MA.**

Esta pesquisa possui como principal objetivo estudar a avaliação da resposta imunológica a vacina da hepatite B nos Trabalhadores do Hospital Municipal de Imperatriz-MA. Para tanto é necessário verificar seu estado vacinal e os resultados dos exames HBsAg e Anti-HBs, registrados em prontuários dos arquivos do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar.

- 1- Serão realizados busca nos prontuários relacionados a infecção pelo vírus da Hepatite B.
- 2- O benefício para quem participa da pesquisa é a revisão quanto a estado sorológico para Hepatite B que auxiliam no diagnóstico e tratamento da doença.
- 4- Os resultados dos exames realizados pela pesquisa serão usados como dados da pesquisa, omitindo-se a identidade do participante.
- 5- Somente o pesquisador responsável e o médico ficarão sabendo da participação e se for necessário, autoridades de saúde poderão ser informados para tomar medidas que beneficiem o participante da pesquisa ou outras pessoas.
- 6- Ninguém é obrigado a participar da pesquisa, assim como poderá se retirar dela no momento que desejar, sem qualquer prejuízo pessoal.

Solicitamos assim, a sua autorização para efetuarmos a busca dos dados em seu prontuário arquivado no SCIH, sendo ainda que será mantido total anonimato quanto aos dados coletados; para desenvolvermos o estudo em questão.

CONSENTIMENTO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo do mesmo, assim como seus benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade e aceito participar da pesquisa.

Belém, _____ / _____ / _____

ASSINATURA DO PACIENTE

Pesquisadora responsável: WLLINGTON JORGE DOS SANTOS

Endereço: Rua Euclides da Cunha, 266, Bacuri, Imperatriz-MA.

Telefone: (99) 8132 9185

E-mail: willingtonjorge@hotmail.com