



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**  
Av. Generalíssimo Deodoro, 92 - Umarizal - CEP 66075-970 – Belém (PA) – Fones (091) 241-4681

Andrei Silva Freitas

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA A  
HEPATITE VIRAL B EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
HEMODIÁLISE NA CIDADE DE BELÉM/PA – BRASIL**

**BELÉM - PARÁ**

**2014**

Andrei Silva Freitas

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA A  
HEPATITE VIRAL B EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
HEMODIÁLISE NA CIDADE DE BELÉM/PA – BRASIL**

**Dissertação de Mestrado submetido ao  
Programa de Pós-Graduação do Núcleo de  
Medicina Tropical da Universidade Federal do  
Pará, como requisito final para obtenção do  
grau de mestre em Patologia das Doenças  
Tropicais**

**ORIENTADOR: Profa. Dra. Luísa Carício  
Martins**

**BELÉM - PARÁ**

**2014**

**ANDREI SILVA FREITAS**

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA A HEPATITE VIRAL  
B EM PACIENTES SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE NA CIDADE  
DE BELÉM/PA – BRASIL.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do Grau de Mestre em Patologia das Doenças Tropicais.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Banca examinadora:

---

Orientadora: Profa. Dra. Luísa Carício Martins.  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/UFPA

---

Profa. Dra. Hellen Fuzii  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/UFPA

---

Prof. Dr. Givago da Silva Souza  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/UFPA

---

Profa. Dra. Fabiola Elizabeth Villanova  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/UFPA

---

Profa. Dra. Maria da Conceição - Suplente  
Núcleo de Medicina Tropical – NMT/UFPA

## Lista de Abreviaturas.

ALT: Alanina Aminotransferase.

AST: Aspartato Aminotransferase.

CDC: Center for Disease Control and Prevention.

CHC: Carcinoma Hepatocelular.

DNA: Ácido Desoxirribonucleico.

DNA cfc: DNA fechado covalentemente.

DRC: Doença Renal Crônica.

HBsAg: Antígeno de Superfície da Hepatite B.

HBcAg: Antígeno do Core.

HBeAg: Antígeno 'e' do Vírus da Hepatite B.

HBxAg: Antígeno 'x' do Vírus da Hepatite B.

HBV-DNA: Genoma Viral.

HLA: Antígeno Leucocitário Humano.

MS: Ministério da Saúde.

NR: Anticorpos Protetores.

OMS: Organização Mundial de Saúde.

RNA: Ácido Ribonucleico.

VHB: Vírus da Hepatite B.

## Lista de Figuras.

**Figura 1.** Tipos de partículas associadas ao VHB.

**Figura 2.** Vírus da hepatite B e seus antígenos.

**Figura 3.** Constituição do genoma do VHB.

**Figura 4.** Ciclo replicativo do VHB.

**Figura 5.** Evolução da infecção pelo VHB.

**Figura 6.** Prevalência mundial do VHB.

**Figura 7.** Taxa de detecção de hepatite B por 100.000 habitantes no ano de 2009.

**Figura 8.** Esquema representativo do procedimento de hemodiálise.

**Figura 9.** Frequência da população em estudo segundo o estado civil.

**Figura 10.** Frequência da população em estudo segundo a renda familiar mensal.

## Lista de Tabelas.

**Tabela 1** – Resumo das definições de caso de hepatite B a partir dos resultados sorológicos.

**Tabela 2** – Número de óbitos por hepatite B no Brasil de 2000 a 2007

**Tabela 3** – Casos confirmados de hepatite B no Brasil de 1996 a 2006

**Tabela 4** – Frequência da população estudada segundo faixa etária e gênero

**Tabela 5** – Frequência da população em estudo segundo a ocupação.

**Tabela 6** – Frequência da população em estudo segundo o grau de instrução

**Tabela 7** – Prevalência dos marcadores sorológicos associados à interpretação diagnóstica do HBV.

**Tabela 8** - Prevalência dos Marcadores Sorológicos HBsAg e/ou Anti-HBc Total nos centros de Hemodiálise na cidade de Belém, Pará.

**Tabela 9** – Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de HBsAg.

**Tabela 10** – Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos anti-HBc Total.

**Tabela 12** - Pacientes que desenvolveram resposta imunológica frente à vacina contra o HBV.

**Tabela 13** – Frequência dos principais fatores de risco relacionados com a possível aquisição de HBV na população estudada.

**Tabela 14** – Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e indivíduos que já entraram em contato com o HBV.

**Tabela 15** – Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e curados.

**Tabela 16** - Pacientes que desenvolveram resposta imunológica frente à vacina contra o HBV.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por tudo que tem proporcionado em minha vida.

À minha família, por todo o amor, apoio, compreensão e dedicação. Em especial, ao meu Tio José Lucivaldo, por mais uma vez ter me dado todo apoio necessário em minha trajetória.

A minha mãe Maria Rosinete, a meu avô Zacarias e a minha noiva Nalme, por sempre me motivar, me manter no caminho e pela confiança depositada em mim.

À Dra. Luísa Carício Martins, minha orientadora, profissional extremamente dedicada e competente, meu maior exemplo. Por todos os seus ensinamentos, sua disponibilidade e amizade, sempre com carinho, alegria e bom humor.

A toda equipe do Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais do NMT/UFPA, Amanda Alves Fecury, Marcella Almeida, Kemper Nunes, Adriana Prado, Nayana Leal, Patrícia Ferreira, Andrea Marinho, Renata Andrada, Andressa, Ygor, Dona Fátima, Seu Sílvio, que me ajudaram a realizar toda a parte técnica da pesquisa, sem os quais eu não teria realizado este trabalho.

A Dra. Maria de Jesus, por ter aberto caminho para esta pesquisa ser realizada, pela paciência, pela disponibilidade e pelo carinho.

As enfermeiras das unidades de hemodiálise, que muito se dispuseram na coleta do material biológico.

Aos amigos que fiz no decorrer desses dois anos na turma de mestrado.

Aos pacientes, que com todo sofrimento diário, nunca perderam a esperança, exemplos de vida para todos. Meu sincero respeito e agradecimento por tudo que me ensinaram durante este período.

*Pensar é o trabalho mais árduo que existe,  
talvez por isso tão poucos se dedicam a ele.*

*Henry Ford.*

## RESUMO.

A infecção pelo Vírus da Hepatite B é um dos mais importantes problemas de saúde mundial. Trabalhos recentes reportam que pacientes renais crônicos que realizam hemodiálise tem alto risco de adquirir o VHB. A pesquisa foi conduzida em três clínicas de hemodiálise na cidade de Belém-Pará, Norte do Brasil. O objetivo deste trabalho foi descrever a prevalência da infecção pelo VHB associado aos fatores de risco. Um total de 298 pacientes foram entrevistados nas três Centros de Hemodialise. Amostras de sangue foram tomadas para a determinação dos marcadores sorológicos pelo ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Foi observado um percentual de 26,85% (80/298) de indivíduos que já entraram em contato com o HBV (23/298 HbsAg reagente e 67/298 reagente para anti-HBc Total). Os indivíduos que tem múltiplos parceiros sexuais, que receberam transfusão sanguínea, que compartilham alicates de unha e aqueles que realizam hemodiálise a mais de cinco anos, tem maior risco para aquisição do HBV.

Palavras Chaves: Hepatite B, Hemodiálise, Fatores de Risco.

## ABSTRACT.

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major worldwide health problem. Recent studies have reported that patients with chronic kidney disease on hemodialysis are at high risk of acquiring HBV. The research was conducted in three Hemodialysis Centers in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. The objective of this study was to describe the prevalence of HBV infection associated risk factors. A total of 298 patients were interviewed in three hemodialysis centers. Serum samples were screened for HBV serological markers by ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). A percentage of 26.85% (80/298) of individuals who have come into contact with HBV (23/298 HBsAg reagent and 67/298 reagent for anti-HBc Total) was observed. Individuals who have multiple sexual partners, who received blood transfusion, sharing nail clippers and those on hemodialysis for more than five years have a higher risk for acquiring HBV.

Key words: Hepatitis B, Hemodialysis Risk Factors.

## Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2-	JUSTIFICATIVA.....	15
3-	OBJETIVOS .....	16
3.1-	OBJETIVO GERAL .....	16
3.2-	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
4.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
4.1-	HISTÓRICO DA HEPATITE B.....	17
4.2-	MORFOLOGIA E GENÉTICA DO HBV.....	18
4.3-	CICLO REPLICATIVO DO HBV.....	22
4.4-	IMUNOPATOGENIA DA HEPATITE B .....	23
4.5-	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE B .....	26
4.5-1.	Marcadores sorológicos. ....	26
4.6-	HISTÓRIA NATURAL DO HBV.....	29
4.7-	EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B.....	32
4.7-1.	Rotas de transmissão .....	32
4.7-2.	Prevalência.....	32
4.7-3.	Fatores de risco .....	38
4.8-	HEPATITE B EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	39
4.8-1.	Disfunção imunológica na doença renal crônica .....	39
4.8-2.	Hemodiálise e o risco de infecção. ....	44
4.8-3.	Epidemiologia do vírus da hepatite B em hemodiálise.....	46
4.8-4.	Fatores de risco da transmissão do vírus B em hemodiálise.....	47
5.	METODOLOGIA.....	49
5.1-	CASUÍSTICA.....	49
5.1-1.	Desenho do estudo .....	49
5.1-2.	Obtenção dos dados sócio-epidemiológicos.....	49
5.1-3.	Caracterização da amostra .....	49
5.1-4.	Aspectos éticos.....	50
5.1-5.	Critérios de inclusão e exclusão.....	50
5.2-	DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO VÍRUS DA HEPATITE B.....	50
5.2-1.	Procedimentos para a determinação do antígeno de superfície HBsAg – Kit ETI-MAK-4 (Diasorin, Itália) .....	51
5.2-2.	Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBc total – Kit ETI-AB-COREK PLUS (Diasorin, Itália).....	51

5.2-3. Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBs – Kit ETI-AUK-3 (Diasorin, Itália).....	52
5.3- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
6- RESULTADOS.....	54
6.1- ANÁLISE SÓCIO-EPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO.....	54
6.2- PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS DO HBV.....	58
6.3- FATORES DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HBV.....	61
6.4 - Fatores de risco associados às condições diagnósticas.....	62
8- DISCUSSÕES.....	67
9- CONCLUSÕES.....	72
10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
11- ANEXOS.....	84

## 1. INTRODUÇÃO.

Trabalhos recentes reportam que pacientes renais crônicos que realizam hemodiálise tem alto risco de adquirir o Vírus da Hepatite B (VHB) (SOUZA, 2003; FERREIRA et al, 2006; AJLOUNI, 2008; CHAVES et al., 2011 ). E associado com o alto risco de complicações hepáticas e queda das chances de transplante de rins, a doença hepática pode evoluir a uma modesta inflamação hepática a um carcinoma hepatocelular. Biopsia hepática é um importante meio para estabelecer a atividade da doença hepática em pacientes que realizam hemodiálise (AJLOUNI, 2008).

A infecção pelo VHB é um dos mais importantes problemas de saúde mundial, não só por apresentar uma alta prevalência, mas também, pela sua infecção está relacionada com o desenvolvimento de doenças hepáticas crônicas, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (PERIM; PASSOS, 2005). É estimado que cerca de 2 bilhões de pessoas já foram infectados pelo VHB e que mais de 350.000.000 de indivíduos são portadores crônicos do VHB (FERREIRA et al, 2006; JARDIM et al, 2008).

A exposição parenteral é a mais importante rota para a transmissão viral, pacientes portadores de insuficiência renal crônica, submetidos à hemodiálise, são considerados como população de alto risco para aquisição do VHB. Em alguns países, esta infecção tem sido controlada em centros de diálise pela aderência a práticas de controle de infecção específicas para hemodíalises, vacinação contra o VHB e redução da necessidade de hemotransfusão nas unidades de hemodiálise após o emprego terapêutico de eritropoetina (SOUSA JUNIOR, 2004; FERREIRA, 2006). Além disso, a segregação de pacientes HBsAg positivos pode desempenhar um importante papel no controle da infecção (AJLOUNI, 2008).

Recomenda-se que todo paciente não imunizado que começa hemodiálise seja vacinado, todavia, as taxas de soroconversão são baixas. Em pacientes renais em estágio avançado submetidos a hemodiálise apenas 43% a 66% desses pacientes alcançam níveis adequados de anticorpos, em comparação a mais de 95% dos indivíduos saudáveis. A resposta deficiente a vacinação parece depender de múltiplos fatores, tais como idade, estado

nutricional, presença de inflamação e redução dos níveis de eritropoietina, além de baixa atividade dos linfócitos T e B (MEDEIROS, 2010).

Estudos demonstraram que a incapacidade de produzir títulos de anticorpos protetores (NR), em resposta ao estímulo antigênico da vacina do VHB, 5 a 10% da população em geral contra 20 a 40% entre os pacientes submetidos à hemodiálise, resulta tanto de uma disfunção dos componentes da imunidade natural e adquirida, comprovada *in vitro*, como pelas evidências clínicas de imunodeficiência, observada pela elevada susceptibilidade a infecção, responsável por altos índices (36%) de mortalidade na insuficiência renal crônica (SOUSA JUNIOR, 2004).

Em pacientes que fazem hemodiálise no Brasil, a infecção pelo HBV é pouco investigada. Alguns poucos estudos demonstram taxas de prevalência de HBsAg entre 4 e 15% em pacientes hemodialisados (FERREIRA, 2004). Desta forma, se faz necessário a realização de novos estudos que possam contribuir para identificar as características epidemiológicas, clínicas e biológicas específicas desse grupo poderão contribuir para o manejo da infecção, diagnóstico e tratamento precoce e controle das complicações, além de permitir o controle de disseminação da doença nas unidades.

## **2- JUSTIFICATIVA.**

Os estudos epidemiológicos, abordando a questão da distribuição das hepatites em populações, são pouco frequentes e geralmente limitam-se a grupos específicos, como doadores de sangue e gestantes. (MIRANDA et al., 2000; SILVA et al., 2006). No Brasil, a infecção pelo VHB em pacientes que fazem hemodiálise é pouco estudada. Os poucos estudos disponíveis mostram uma prevalência com taxas que variam entre 4 e 15% nesta população (SOUZA, 2003; FERREIRA et al., 2006; NEUBÓ et al., 2010).

O VHB tem como rota mais eficiente a transmissão por via parenteral, portanto a hemodiálise é um fator de risco muito importante para aquisição do vírus. Além disso, pacientes infectados têm maiores tendências de desenvolver hepatite crônica e também pode ser um potencial reservatório para transmissão para outros pacientes (SOUZA, 2003; FERREIRA et al., 2006; CHOW et al., 2010).

No Pará, ainda não foi realizado um estudo extenso de identificação do VHB e caracterização de sua presença nos diversos serviços que atendem pacientes em terapia substitutiva renal no Estado. O estudo é importante para verificar a prevalência da hepatite B nesse grupo, a fim de entender os padrões de infecção que ocorrem nas unidades de hemodiálise da região. Os resultados terão impacto epidemiológico na transmissão da doença nas unidades de hemodiálise, porque permitirão melhorias no controle da infecção, principalmente nos serviços mais afetados, corrigir falhas nas medidas de prevenção e diminuir a prevalência da doença nessa população, além de servir como base de dados sobre o tema.

### 3- OBJETIVOS

#### 3.1- OBJETIVO GERAL

- Descrever a soroprevalência do vírus da hepatite B e o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença renal crônica e os fatores de riscos associados a eles.

#### 3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência dos marcadores sorológicos (HBsAg, Anti-HBC total e anti-HBs) na população em estudo;
- Descrever o perfil sócio-epidemiológico da população em estudo;
- Identificar quais os principais fatores de risco para aquisição e transmissão do HBV;
- Correlacionar as condições diagnósticas com os fatores de risco a que esses pacientes estão expostos;
- Avaliar a cobertura vacinal desses pacientes.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1- HISTÓRICO DA HEPATITE B

A história da medicina sempre associa as hepatites com os quadros de icterícia. Relatos de icterícia foram descritos por Hipócrates, médico e filósofo grego, que data do século V antes de Cristo. (SANTOS et al., 2002).

Em 1856, o patologista George H. Barlow descreveu a hepatite como uma doença que resultava da obstrução dos ductos biliares e, já nessa época, alguns tipos de hepatites estudadas eram diagnosticados como icterícia catarral aguda, definição que predominou até a década de 1940 (LEVINSON; JAWETZ, 1998).

O primeiro relato de hepatite sérica aconteceu na Alemanha, em 1883, quando 191 trabalhadores após serem vacinados com vacina anti-varíola estabilizada com linfa humana desenvolveram icterícia e sintomas semelhantes aos da hepatite. Evidências também surgiram após relatos de icterícia entre pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis nos Estados Unidos em 1909 (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

O risco de contágio da hepatite sérica após utilização de terapêuticas que utilizassem derivados do sangue só se tornou evidente em 1942, quando 28.000 soldados americanos desenvolveram hepatite após serem vacinados com vacina para febre amarela estabilizada com soro humano (SANTOS et al., 2002).

Uma nova denominação surgiu em 1947, por Mac Callun, onde a infecção de longo período de incubação, com maior prevalência em adultos, com possibilidade de cronificação, transmitida por sangue e seus derivados ou por instrumentos perfurocortantes contaminados e impropriamente esterilizados passou a ser chamada de hepatite por soro homólogo. Somente em 1953, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou a denominação de hepatite B em substituição ao termo hepatite por soro homólogo ou sérica (SANTOS et al., 2002).

Em 1965, Blumberg e seus colaboradores descobriram que alguns pacientes hemofílicos, politransfundidos, possuíam anticorpos que reagem com partículas antigênicas provenientes de um aborígine australiano. Posteriormente, foi identificado o mesmo antígeno em pacientes com hepatite, que haviam recebido transfusão sanguínea, surgindo assim uma correlação etiológica. Por esse motivo, o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), estrutura que constitui o envoltório desse vírus era chamado de "Antígeno Austrália" (MENDES; PITTELLA, 1994).

No ano de 1970, Dane juntamente com a ajuda de seus colaboradores identificou o vírus completo da Hepatite B, a partir da análise do sangue de indivíduos infectados, e logo em 1973 Kaplan detectou um ácido desoxirribonucléico (DNA) endógeno dependente de uma DNA polimerase encontrado no interior das partículas, confirmando assim a sua natureza viral, a partir desses dados, Robinson pode caracterizar o genoma do vírus da hepatite B em 1974 (MENDES; PITTELLA, 1994).

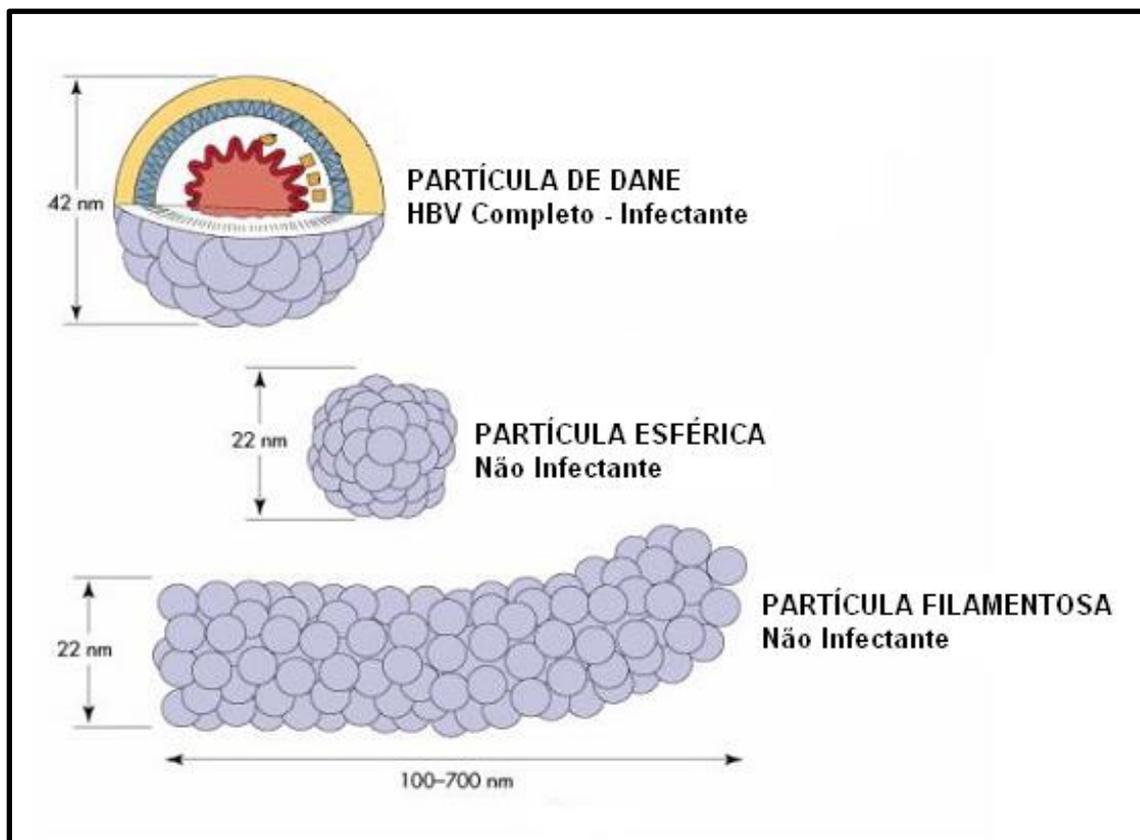
#### 4.2- MORFOLOGIA E GENÉTICA DO HBV.

O HBV apresenta tropismo pelas células hepáticas e classifica-se atualmente como protótipo pertencente à família *Hepadnaviridae* e ao gênero *Orthohepadnavirus*. O natural hospedeiro do HBV é o ser humano, mas, vírus similares constituídos de DNA foram isolados em alguns mamíferos e aves (HATZAKIS et al., 2006).

Apesar dos Hepadnavirus terem uma preferência pelas células hepáticas, partículas de DNA foram observadas nos rins, pâncreas e células mononucleares (HATZAKIS et al., 2006).

Três tipos de partículas podem ser encontradas no soro de indivíduos infectados, porém, nem todas possuem característica infectante. As partículas de Dane, que representam a estrutura viral do HBV, são as únicas infectantes e partículas menores, filamentosas e esféricas, que não são infectantes

(KHOURI; SANTOS, 2004; NUNES et al., 2007; FONSECA, 2007; LIOU et al., 2008). Figura 1.



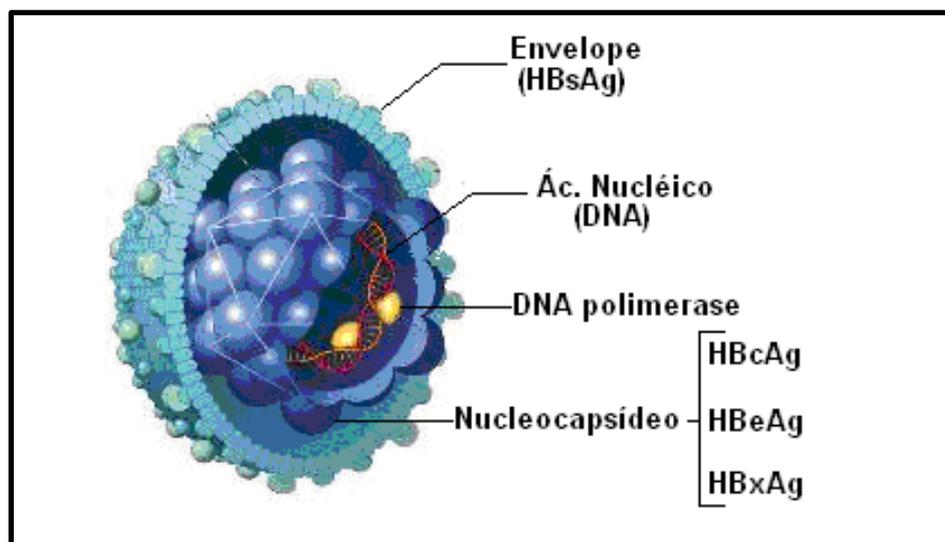
**Figura 1.** Tipos de partículas associadas ao HBV.

**Fonte:** ALMEIDA, 2007 (adaptado).

A partícula de Dane representa o vírion completo e mede entre 42 e 45nm, sendo formada por um envelope externo protéico, que contém o principal determinante antigênico de superfície, o HBsAg. As partículas subvirais menores medem entre 20 e 22nm e são constituídas apenas por envelope lipoprotéico e HBsAg, sendo assim, não contém o genoma viral, logo não são focos infecciosos para o organismo (KHOURI; SANTOS, 2004; NUNES et al., 2007; FONSECA, 2007; LIOU et al., 2008).

O nucleocapsídeo é constituído pela proteína do core (HBcAg); pelo antígeno e(HBeAg), antígeno x (HBxAg), pelo genoma viral (HBV-DNA) e sua

própria DNA polimerase (COLSON et al., 2007; FONSECA 2007; NUNES et al., 2007). Figura 2.



**Figura 2.** Vírus da hepatite B e seus antígenos.

**Fonte:** MACEDO; MARINHO, 2009 (adaptado).

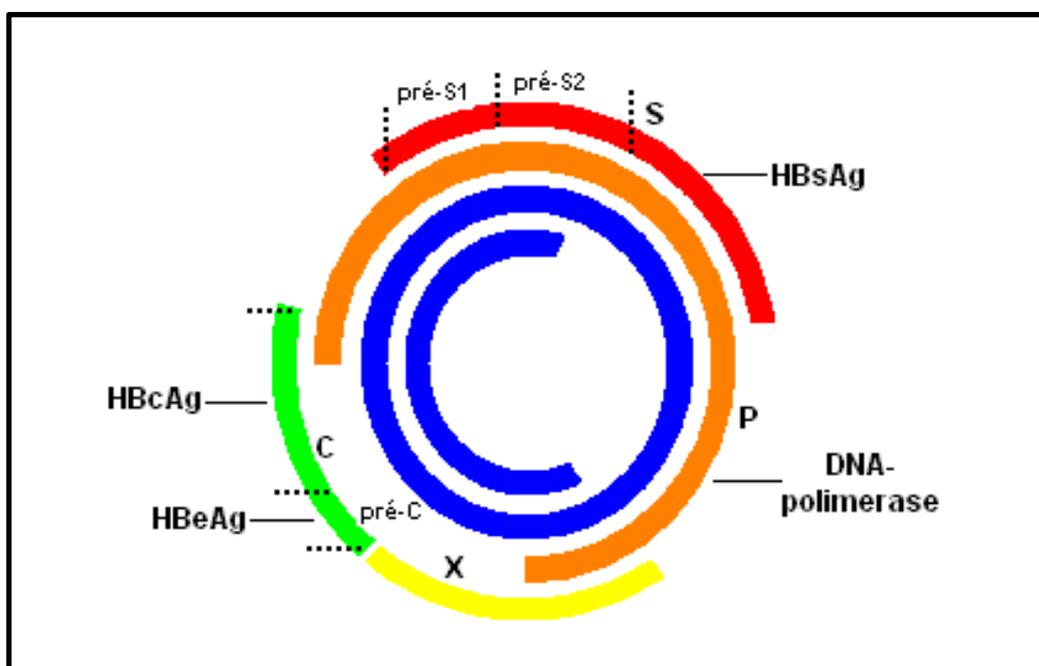
O HBV replica-se por via transcriptase reversa e o seu gene tem ordem, número e seqüência genômica homólogos aos de certos retrovírus (FONSECA, 2007). O HBV circula primariamente no sangue e replica-se nos hepatócitos em torno de  $10^{11}$  (100.000.000.000 cópias m/l) x por dia (LOCARNINI, 2003, 2004).

O HBV sobrevive até uma semana fora do corpo humano, porém, há relatos na literatura que apontam sobrevida de até um ano. No plasma, a vida média do HBV varia de um dia a três dias, enquanto nos hepatócitos a vida média varia de 10 a 100 dias. A alta produção de vírions influencia na produção do HBV mutante. O vírus apresenta uma alta taxa de replicação e sabe-se que uma só partícula viral é capaz de infectar o ser humano (LOCARNINI, 2003, 2004).

O genoma do HBV é pequeno, sendo constituído por DNA (HBV-DNA), tendo uma cadeia mais longa (negativa), completa, contendo cerca de 3.200 nucleotídeos e uma cadeia menor (positiva) incompleta, variando entre 50 a 70% da cadeia longa e peso molecular de 3.2kb (FONSECA, 2007; MITRE; MENDONÇA, 2007).

De acordo com Almeida (2007), na cadeia positiva do genoma do vírus há quatro cadeias de leitura abertas (Figura 3):

- Gene pré-S/S: gene que pode iniciar-se em três diferentes códons de iniciação, produzindo três proteínas, pré-S1 (envolvida no reconhecimento do HBV pelos receptores do hepatócito), pré-S2 e pequeno S, codificando as glicoproteínas de superfície, todas presentes nas partículas víricas infecciosas.
- Gene pré-C/C: codifica proteínas do nucleocapsídeo, HBeAg e HBcAg, esta última, que representa o core que possui o DNA viral;
- Gene P: codifica a DNA polimerase e transcriptase reversa;
- Gene X: Codifica uma proteína de função não esclarecida.



**Figura 3.** Constituição do genoma do HBV com suas estruturas gênicas

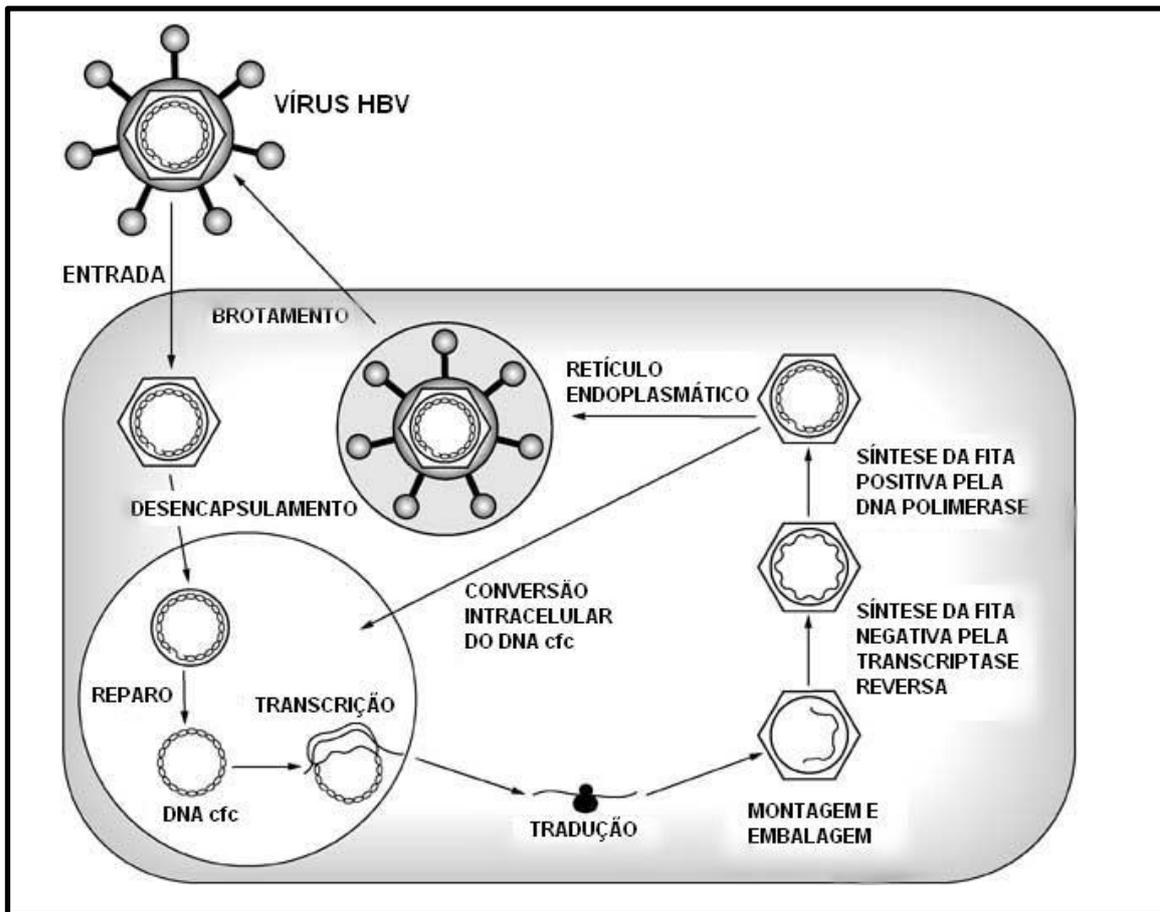
**Fonte:** GONÇALES; GONÇALES JÚNIOR, 2006 (adaptado).

#### 4.3- CICLO REPLICATIVO DO HBV

O HBV possui especificidade pelas células hepáticas que pode ser baseada em duas propriedades: os receptores vírus-específicos presentes na membrana das células hepáticas, que facilitam assim a invasão e fatores de transcrição encontrados somente no hepatócito, o que reforça a síntese do mRNA viral logo após a entrada (LEVINSON; JAWETZ, 2005; NEUVEUT; et al., 2011).

A replicação do genoma do HBV pode ser dividida em quatro etapas: na primeira etapa ocorre a formação de um DNA circular fechado covalentemente (DNA cfc); na segunda etapa acontece a transcrição do DNA cfc em ácido ribonucléico (RNA) molde por uma RNA polimerase da célula hospedeira, na terceira ocorre a síntese da "fita –" pela transcriptase reversa do RNA progenômico; e na quarta e última etapa acontece à síntese da "fita +" utilizando a "fita–" como molde, lembrando que o genoma do HBV é composto de DNA parcialmente de fita dupla, sendo uma fita incompleta que não tem um pequeno Nick (fita +) e a outra completa (fita–) (MOTA; SILVA, 2003; NEUVEUT; et al., 2011).

Os hepadnavírus são os únicos vírus que produzem genoma DNA por transcrição reversa com o mRNA como molde, já que uma parte do DNA da progênie integra-se no genoma da célula hospedeira. As novas partículas que são geradas no interior da célula infectada já contêm o envelope de HBsAg e são liberadas por brotamento pela membrana celular (LEVINSON; JAWETZ, 2005; NEUVEUT; et al., 2011). Figura 4.



**Figura 4.** Ciclo replicativo do HBV

Fonte: FUNK; LOK, 2004 (adaptado)

#### 4.4- IMUNOPATOGENIA DA HEPATITE B

O HBV não causa diretamente a patologia celular, sendo que, a lesão hepatocelular ocorre nesta forma de hepatite sob a ação do próprio sistema imunológico do hospedeiro contra os hepatócitos infectados, ou seja, o vírus faz com que as células de defesa ataquem as células do fígado, sendo esse fato essencial para o desenvolvimento da doença hepática (MENDES; PITTELLA, 1994).

Na infecção aguda, dependendo da estimulação dos linfócitos TCD4+, pode-se desenvolver uma vigorosa resposta imunológica, dirigida a vários epítomos. Neste caso são expressos nos antígenos HBcAg, HBeAg e HBsAg, a qual não parecem citopáticos para os hepatócitos (MOTA; SILVA, 2003).

Após a infecção aguda do hepatócito, fragmentos de moléculas de HBcAg podem expressar-se na superfície dessas células em conjunção com moléculas de produtos de classe I do antígeno leucocitário humano (HLA). Esse complexo seria reconhecido pelos linfócitos TCD8+, que através de sua ação citotóxica promovem a necrose (MOTA; SILVA, 2003).

Aproximadamente 90% das infecções pelo HBV são assintomáticas, e nos casos em que os portadores são sintomáticos, as manifestações clínicas aparecem cerca de 2 a 6 meses após o período de incubação. Essas manifestações surgem após o desaparecimento do quadro prodrômico e raramente duram mais que quatro semanas (MOTA; SILVA, 2003).

No estágio prodrômico, os seguintes sinais e sintomas podem ser causados por complexos imunológicos circulantes: fadiga, anorexia, leve perda de peso, mal-estar generalizado, depressão, cefaléia, fraqueza, dor articular (artralgia), dor muscular (mialgia), intolerância a luz (fotofobia), náusea e vômitos, alterações nos sentidos de paladar e olfato, febre de 38,7°C a 38,9°C, sensibilidade no quadrante superior direito, urina escura e fezes cor de barro (1 a 5 dias antes do início do estágio de icterícia clínica). Durante essa fase, a infecção é muito transmissível (SPRINGHOUSE CORPORATION, 2004).

O estágio clínico, também denominado icterico, começa em 1 a 2 semanas após o estágio prodrômico, sendo a fase da doença verdadeira. O paciente progredindo para este estágio, poderá apresentar sinais e sintomas como: prurido, dor ou sensibilidade abdominal, indigestão, perda de apetite (no início do estágio clínico) e icterícia (que pode durar de 1 a 2 semanas, indicando que o fígado lesado não consegue remover bilirrubina do sangue). No entanto a icterícia não indica um agravamento da doença, pois ocasionalmente ocorre hepatite sem icterícia (SPRINGHOUSE CORPORATION, 2004).

Os complexos, antígeno-anticorpo, causam alguns sintomas iniciais como dores nas articulações (artralgias), urticárias e algumas das complicações da hepatite crônica como, por exemplo, glomerulonefrite e vasculite, podendo até preceder a fase aguda (LEVSON; JAWETZ, 2005).

Estima-se que dos pacientes infectados pelo HBV, 5% acabam evoluindo para um quadro crônico, onde, costuma-se considerar um paciente crônico aquele que tenha HBsAg em seu sangue por pelo menos seis meses. Nesse estado a infecção persiste em seus hepatócitos resultando na presença prolongada do HBV e HBsAg no sangue. A adequação do vírus às respostas por células T citotóxicas é uma das principais causas que torna o paciente portador crônico, isso porque o DNA do HBV existe primeiramente como epissoma no citoplasma das células permanentemente infectadas, ou seja, se mantém no núcleo sem interagir com o DNA cromossômico, além de que, um pequeno número de cópias do HBV pode estar integrado no DNA celular (LEVINSON; JAWETZ, 2005).

A Hepatite crônica é mais comum em pacientes que não desenvolveram, ou desenvolveram um mínimo de sintomas na fase aguda, e é mais provável este tipo de infecção em recém-nascidos que em adultos, já que o sistema imunológico de um adulto é mais competente do que de um bebê (MOTA; SILVA, 2003).

Com a lesão dos hepatócitos constante, há um alto risco de cirrose e CHC em portadores crônicos, já que há uma regeneração constante dos tecidos atingidos, e o genoma do HBV poderia se integrar ao DNA do hepatócito ativando oncogenes celulares, levando uma perda do controle do crescimento (LEVINSON; JAWETZ, 2005).

Pacientes que apresentam severa icterícia na fase aguda da doença, tendem a evoluir para cura, a imunidade duradoura é mediada por anticorpos humorais contra HBsAg, tais anticorpos se ligam a superfície antigênica viral neutralizando, ou dificultando a interação com a célula hepática, mas esses anticorpos não são protetores, já que eles apenas impedem o contato do vírus com o hepatócito e não podem interagir com o "core" que está dentro do vírion (MOTA; SILVA, 2003).

Na maioria dos casos, a infecção por HBV é assintomática, e geralmente só é detectada pela presença dos anticorpos HBsAg. Na infecção crônica pode não haver nenhuma anormalidade física até ocorrer lesão hepática crônica, quando surgem outros achados comuns a outras hepatopatias crônicas. Os níveis de aminotransferases podem estar altamente variáveis, podendo estar

elevados, bem como normais, se houver lesão hepática pode ocorrer diminuição da produção de albumina e aumento do tempo de protrombina (STITES et al., 1997).

#### 4.5- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE B

O diagnóstico de qualquer das formas clínicas da hepatite B realiza-se através de técnicas sorológicas, dosagens bioquímicas e biologia molecular. Tais técnicas revelam-se fundamentais não apenas para o diagnóstico, mas também se mostram muito úteis no seguimento da infecção viral, na avaliação do estado clínico do paciente e na monitorização da terapêutica específica (FERREIRA, 2000).

Os testes imunoenzimáticos constituem as principais ferramentas para o diagnóstico da hepatite B, já que detectam os marcadores sorológicos presentes no soro do indivíduo portador da infecção e podem também indicar a fase de infecção (VALENTE et al., 2005; PARANÁ et al., 2007).

Dosagem das aminotransferases, alanina aminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST), marcadores sensíveis de lesão hepática, também são utilizados, porém, não são específicos para nenhum tipo de hepatite (GONÇALVES et al., 2008; MARQUESINI et al., 2008).

Técnicas de biologia molecular são utilizadas para detectar a presença de DNA do vírus de forma qualitativa (indicam a presença ou ausência do vírus na amostra pesquisada), quantitativa (indicam a carga viral presente na amostra) ou de genotipagem (indicando o genótipo do vírus) (COOK, 2006; MELLO et al., 2007).

##### **4.5-1. Marcadores sorológicos.**

Durante o curso da infecção pelo HBV, os antígenos virais induzem uma resposta imunológica específica, a qual pode ser detectada por marcadores

sorológicos. Estes são uma importante ferramenta para o diagnóstico da hepatite B (GONÇALES; CAVALHEIRO, 2006; NUNES et al., 2007). Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo das definições de caso de hepatite B a partir dos resultados sorológicos.

CONDIÇÃO DIAGNÓSTICA	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBcIgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	-	-	-	-	-	-
Incubação	+/-	-	-	-	-	-
Hepatite B aguda	+	-	+	+/-	+/-	-
Final da fase aguda / Janela imunológica	-	+	-	-	+	-
Hepatite B fase crônica	+	+	-	+/-	+/-	-
Hepatite B Controlada	-	+	-	-	+	+*
Imunização por vacinação	-	-	-	-	-	+

**Legenda: (+) positivo (-) negativo**

\*Em alguns casos de hepatite B curada, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos níveis.

**Fonte:** BRASIL, 2005 (adaptado).

#### 4.5-1.1. HBsAg

É o primeiro marcador a surgir após a infecção pelo HBV. O HBsAg aparece no soro 1 a 10 semanas após uma exposição aguda ao HBV e aproximadamente 2 a 6 semanas antes do início dos sintomas de hepatite ou elevação das aminotransferases. Em pacientes que se recuperam o HBsAg torna-se, geralmente, indetectável ao fim de 4 a 6 meses. A persistência do HBsAg por mais de 6 meses implica uma infecção crônica. O desaparecimento do HBsAg é seguido pelo aparecimento do anti-HBs (ARRAES, 2003; BRASIL, 2005).

#### 4.5-1.2. Anti-HBc total

O Anti-HBc total é formado pelo Anti-HBcIgM e Anti-HBcIgG. São anticorpos contra o antígeno do núcleo do HBV e são os únicos marcadores sorológicos durante o período da janela imunológica (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

O Anti-HBcIgM é um marcador de infecção recente, portanto indicativo de diagnóstico de hepatite B aguda. Pode persistir por até seis meses após o início da infecção (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

O Anti-HBcIgG é um marcador que indica contato prévio com o vírus e permanece detectável por toda a vida nos indivíduos que tiveram contato com o HBV, mesmo os que evoluíram para a cronicidade. É um importante marcador epidemiológico (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

#### 4.5-1.3. Anti-HBs

O aparecimento do anti-HBs marca a recuperação da hepatite B. Em muitos pacientes o anti-HBs persiste toda a vida conferindo assim imunidade em longo prazo e quando surge concomitante ao desaparecimento do HBsAg, significa bom prognóstico. Cerca de 10-15% dos pacientes com hepatite aguda pelo HBV não desenvolvem o anti-HBs, por outro lado, 1/3 dos portadores do HBsAg têm também anti-HBs (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

O anti-HBs é o único anticorpo protetor induzido pelas vacinas atualmente disponíveis, que consistem em HBsAg recombinante (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

#### 4.5-1.4. HBeAg

É indicativo de replicação viral e, portanto, de alta infectividade. A sua presença está geralmente associada com a detecção do DNA do HBV no soro. Está presente na fase aguda da doença, surge após o aparecimento do HBsAg e pode permanecer por até 10 semanas (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

Na hepatite crônica pelo HBV, a presença do HBeAg indica replicação viral e atividade da doença, aumentando a probabilidade de evolução para cirrose hepática. (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

#### 4.5-1.5. Anti-HBe

É marcador de bom prognóstico na hepatite aguda pelo HBV. A soroconversão HBeAg para anti-HBe indica alta probabilidade de resolução da infecção nos casos, ou seja, provavelmente o indivíduo não vai se tornar um portador crônico do vírus. Na hepatite crônica pelo HBV a presença deste, em geral, anticorpo indica ausência de replicação viral (ARRAES, 2003;BRASIL, 2005).

#### 4.6- HISTÓRIA NATURAL DO HBV

A história natural da infecção pelo HBV compreende três fases distintas. A primeira, definida com fase de imunotolerância é caracterizada pela presença sérica do HBsAg, HBeAg, altos títulos de HBV-DNA ( $10^{5-10}$  cópias por mL), ALT normal ou discretamente elevada, mínima lesão hepática histológica e curso assintomático(FONSECA, 2007).

Estudos experimentais sugerem que a função primordial do HBeAg seria a de induzir ao portador do HBV (HBsAg<sup>+</sup>) o estado de imunotolerância. Entre indivíduos expostos ao HBV na infância, a fase de imunotolerância pode permanecer por uma a quatro décadas, porém, quando as pessoas se infectam com o HBV durante a fase adulta da vida, não é observada a fase de imunotolerância. Pacientes que apresentam a referida fase são considerados de baixo risco de progressão para cirrose hepática e CHC (CONJEEVARAM; LOK, 2003; FATTOVICH, 2003; FUNG; LOK, 2005; GAETA et al., 2006).

A segunda fase é denominada de imunoativa ou de hepatite crônica B, caracterizada pela presença no soro do HBeAg (HBV selvagem) ou do anti-HBe<sup>+</sup> (HBV selvagem residual ou mutante pré-core). Elevados níveis da ALT, altos níveis de HBV-DNA e doença hepática ativa observada na biópsia também caracterizam esta fase. Pacientes com hepatite crônica B HBeAg

positivos podem apresentar soroconversão espontânea do HBeAg para o anti-HBe, com elevação da ALT. Após soroconversão, observa-se níveis normais da ALT e títulos do HBV-DNA menor que 1000 UI/mL ( $10^3$  cópias/mL) (FERREIRA; BORGES, 2007).

A terceira fase é conhecida como não replicativa (portador inativo do HBV), que se nota pela presença no soro do HBsAg, anti-HBe, títulos baixos ou indetectáveis do HBV-DNA, ALT normal, mínima lesão histológica hepática, curso assintomático e de bom prognóstico. Muitos dos portadores inativos do HBV, 70% a 90%, permanecem inativos por toda a vida (CONJEEVARAM; LOK, 2003; FATTOVICH, 2003; FUNG; LOK, 2005; GAETA, et al., 2006).

Um adicional de 10 a 20% dos portadores inativos apresentam fenômenos de reversão, caracterizado pelo reaparecimento do HBeAg (previamente HBeAg negativo e anti-HBe positivo). O quadro de reversão é acompanhado usualmente de elevação da ALT em razão do processo de reativação inflamatória do fígado. Um número bem menor de portadores inativos do HBV desenvolvem hepatite crônica B anti-HBe positivo (hepatite crônica residual pelo HBV selvagem) que se caracteriza por elevação dos níveis das aminotransferases, títulos de HBV-DNA maior que 20000 UI/L ( $>10^5$  cópias m/L) e doença hepática ativa (histológica) (CONJEEVARAM; LOK, 2003; FATTOVICH, 2003; FUNG; LOK, 2005; GAETA et al., 2006).

Considerado um vírus hepatotrópico e não citopático, esse agente viral pode causar doença hepática aguda ou fulminante, hepatite crônica e cirrose hepática. Estudos epidemiológicos revelam uma intrínseca relação entre a infecção pelo HBV e o câncer (CA) de fígado (ARRAES, 2003; MITRE, 2007).

O tempo de infecção e os altos níveis do HBV-DNA observados durante a infecção crônica pelo VHB são fatores que poderiam influenciar a incidência cumulativa de CHC (FONSECA, 2007). A figura 5 representa a evolução da infecção pelo vírus HBV.

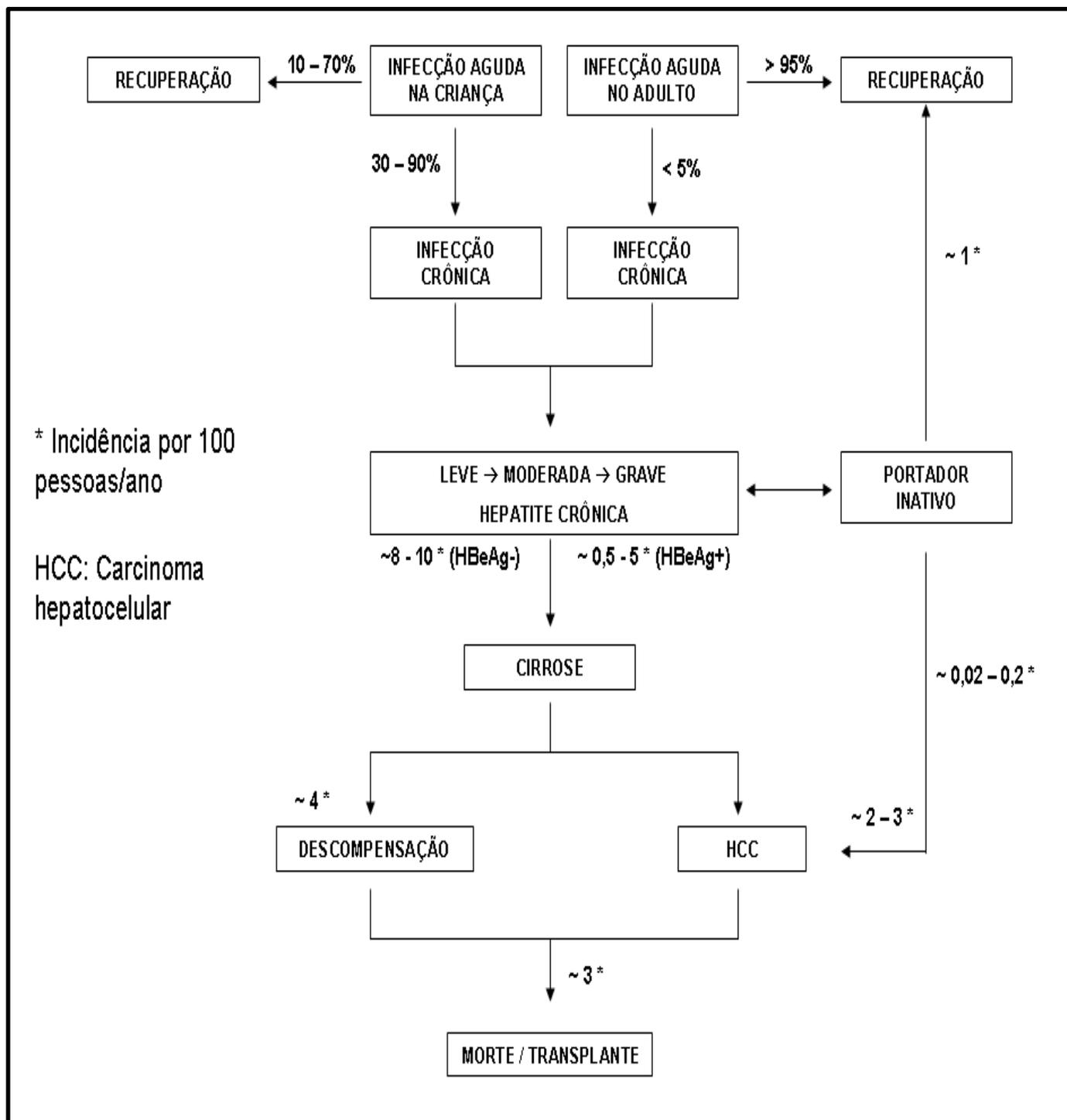


Figura 5. Evolução da infecção pelo HBV

Fonte: FERREIRA; BORGES, 2007 (adaptado).

## 4.7- EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B

### 4.7-1. Rotas de transmissão

Para que um indivíduo possa transmitir o HBV, deverá ter um determinado número de vírions em circulação. Os portadores HBeAg positivo podem perder grandes quantidades de partículas víricas para o ambiente (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

O HBV é transmitido por via percutânea e através das mucosas tendo como veículo o sangue e outros fluidos corporais infectados. Os fluidos potencialmente infectantes são o sêmen, secreções vaginais, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico e líquido amniótico (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

Fluidos como fezes, urina, suor, lágrimas, saliva e vômito, desde que não estejam contaminados com sangue, contêm grandes quantidades de partículas de HBsAg mas poucas partículas virais infecciosas, o que os torna pouco eficazes na transmissão da doença (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

O HBV pode sobreviver em ambiente externo, como superfícies de mobiliário ou pavimentos, à temperatura ambiente, por períodos prolongados (sete dias ou mais) (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

### 4.7-2. Prevalência

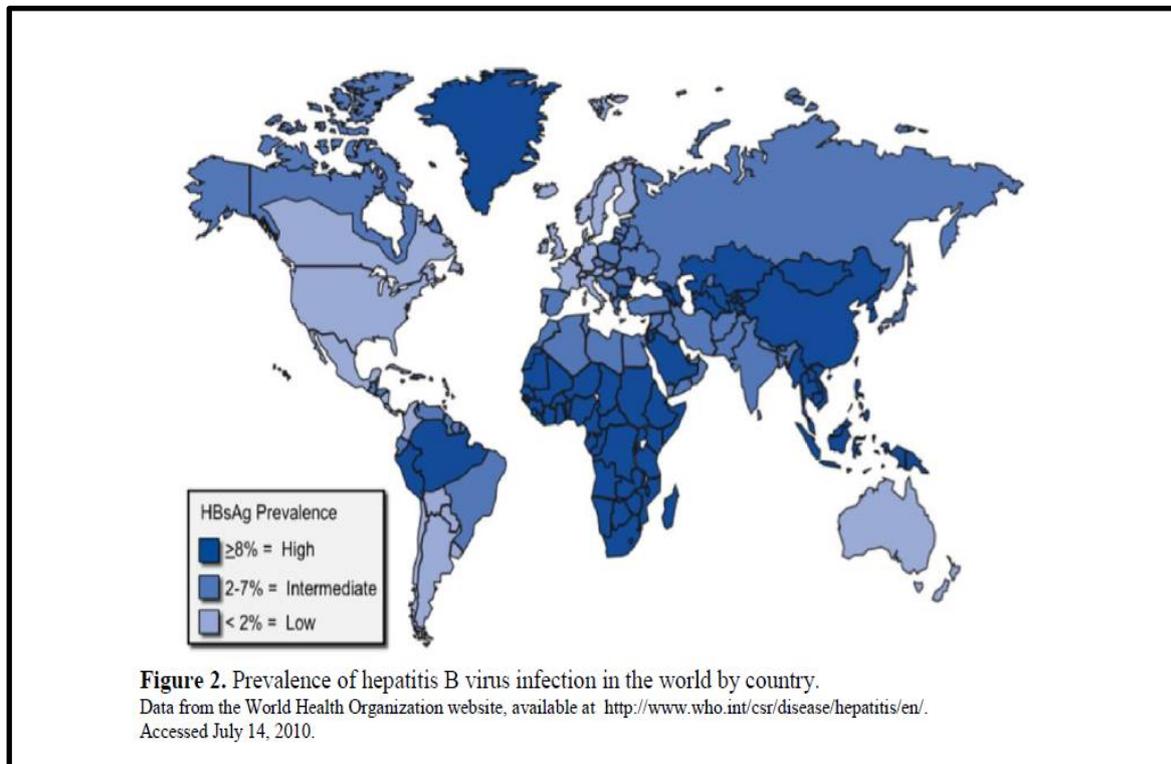
Estima-se que cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo já tiveram contato com o HBV, e que aproximadamente 350 a 400 milhões de pessoas são portadoras do vírus no mundo, ou seja, 5% da população do planeta são portadores desse vírus, cerca de 90 a 95% dos casos evoluem para a cura e de 5 a 10% evoluem para portador crônico, cirrose, insuficiência hepática e CHC (FERREIRA, 2000; FERREIRA et al., 2006; MULTMER; OO, 2011 ).

Em termos mundiais, as taxas de prevalência da hepatite B variam amplamente, de 0,1% a taxas superiores a 30%, como as verificadas em países asiáticos. Considerando que muitos indivíduos infectados são assintomáticos e que as infecções sintomáticas são insuficientemente notificadas, a frequência da hepatite B é, certamente, ainda subestimada (FERREIRA, 2000; ARRAES et al., 2003; FERREIRA; BORGES, 2007).

A infecção pelo HBV é considerada alta onde a prevalência do HBsAg é superior a 7% ou a população evidencia infecção prévia (Anti-HBc IgG+) em taxa superior a 60%. Essa é a condição de regiões como a África, parte da América do Sul (região amazônica), Sudeste da Ásia, China, partes do Oriente Médio e ilhas do Pacífico (CHÁVEZ et al., 2003; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; PERIM; PASSOS, 2005; MULTINER; OO, 2011).

São considerados de endemicidade intermediária aqueles locais onde a prevalência de infecção se situa entre 20 e 60% (Anti-HBc IgG+) e o HBsAg+ entre 2 e 7%. Nessa categoria se encontram o Leste Europeu e os países europeus do Mediterrâneo, região centro-sul da América do Sul, Oriente Médio e Rússia (CHÁVEZ et al., 2003; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; PERIM; PASSOS, 2005; MULTINER; OO, 2011).

Regiões que incluem a América do Norte, a Europa Ocidental e a Austrália, a prevalência do HBsAg é menor do que 2%, e a prevalência total de infectados previamente (portadores crônicos do vírus da hepatite B) é inferior a 10%. Nessas regiões, os grupos de risco para HBV serão definidos, fundamentalmente, pelo comportamento individual e social: profissionais da área da saúde, homossexuais masculinos, usuários de drogas intravenosas, prostitutas, pacientes em hemodiálise (CHÁVEZ et al., 2003; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; PERIM; PASSOS, 2005; MULTINER; OO, 2011). A figura 6 apresenta a prevalência mundial do vírus da hepatite B.



**Figura 6.** Prevalência mundial do HBV.

**Fonte:** HWANG, 2010 (adaptado).

A OMS credita à infecção pelo vírus da hepatite B cerca de um a dois milhões de mortes anuais em todo o mundo. Os países mais afetados são aqueles com baixo desenvolvimento socioeconômico. Conseqüentemente, vastas regiões tropicais estão entre os territórios de mais alta prevalência da infecção, onde se acredita que existam na América Latina e no Caribe aproximadamente 400.000 novas infecções pelo vírus da hepatite B a cada ano (SOUTO et al., 2001).

No Brasil, com toda a sua diversidade étnica, econômica e regional, a infecção pelo HBV também tem distribuição muito heterogênea, com tendência a aumentar no sentido sul-norte. De modo geral, a Região Sul do Brasil é considerada área de baixa prevalência, enquanto a Amazônia está entre as regiões de maior prevalência desta infecção. Entretanto, esse padrão não deve ser generalizado, uma vez que já foram identificadas áreas de prevalência elevada no Espírito Santo, Paraná e Santa Catarina, e de baixa prevalência no Estado do Amazonas (SOUTO et al., 2001; TUAIL et al., 2012).

A prevalência do HBV no Brasil varia principalmente de acordo com as características demográficas e sócio-econômicas da população estudada,

sendo a região Norte a que apresenta maior endemicidade. Na população geral, a soroprevalência de anti-HBc foi determinada em 1,2% para região Nordeste, 5,5% na região Sudeste, 7,6% na região Sul e 21,4% na região Norte, sendo esta última considerada uma área de alta endemicidade para a hepatite B (AQUINO et al., 2008).

As condições do nosso país, como, sua heterogeneidade socioeconômica, a distribuição irregular dos serviços de saúde, a incorporação desigual de tecnologia avançada para diagnóstico e tratamento de enfermidades, são elementos importantes que devem ser considerados na avaliação do processo endemo-epidêmico da hepatite B (SOUTO, 2001).

O número de pacientes infectados é incerto, relacionado geralmente a alguns estados e municípios brasileiros, e o esclarecimento dos agentes causadores das hepatites, cuja identificação requer técnicas laboratoriais complexas de biologia molecular, é realizado de maneira insuficiente (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

O Ministério de Saúde (MS) estima que, no Brasil, pelo menos 15% da população, ou seja, cerca de 3 milhões de pessoas já estiveram em contato com o vírus da hepatite B e que 1% da população apresenta doença crônica relacionada a este vírus (VALENTE et al., 2005).

Em relatórios de produção da ANVISA em 1999, dentre 2.837.937 doações de sangue efetuadas no Brasil, foi demonstrada a reatividade de 0,7% ao HBsAg e 4,9% ao anti-HBc total, sendo na região norte do país, respectivamente de 0,7% e 8,8% (SILVA et al., 2006).

Quando os recém-nascidos entram em contato com o HBV, há 90% de chance de se tornarem cronicamente infectados; quando a infecção ocorre aos cinco anos, a possibilidade cai, para 30-50%, sendo a taxa reduzida para 5-10% se a infecção ocorre em adultos (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A literatura refere à Região Sul como área de baixa endemicidade, e as regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste como áreas de endemicidade intermediária. A Amazônia Legal (média de 8% de prevalência de HBsAg), o Estado do Espírito Santo e o oeste do Estado de Santa Catarina são considerados de alta endemicidade (CHÁVEZ et al., 2003).

No Brasil a taxa de mortalidade por hepatite B é de 0,6 por 100.000 habitantes (CHÁVEZ et al., 2003). A tabela 2 mostra os números de óbitos confirmados por hepatite B no Brasil de 2000 a 2007.

Tabela 2 – Número de óbitos por hepatite B no Brasil de 2000 a 2007.

ANO	REGIÃO					BRASIL
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste	
2000	63	45	196	90	27	421
2001	69	52	225	90	25	461
2002	57	40	198	95	29	419
2003	48	54	218	80	34	434
2004	48	60	203	89	26	426
2005	64	61	218	98	38	479
2006	51	55	190	85	36	417
2007	52	75	181	98	31	435

**Fonte:** BRASIL, 2010 (adaptado)

As taxas referentes à mortalidade por hepatite B, na região Amazônica, são mais altas do que no resto do Brasil. A partir de 1989, quando foi iniciada a vacinação em massa de crianças com menos de 10 anos, na Amazônia Ocidental, foi observada uma queda significativa na mortalidade. De uma maneira geral, a soroprevalência revela percentuais variáveis de HBsAg de 1,9% a 13,5%, e de 10,4% a 90,3% para o anti-HBs (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Um estudo de soroprevalência da hepatite B realizado por Ferreira e Silveira (2004) em quatro capitais brasileiras mostrou uma taxa geral de 7,9% de anti-HBc positivo. A mais alta prevalência foi observada na região Norte, com taxas significativamente mais elevadas no grupo de baixo nível socioeconômico e entre adolescentes.

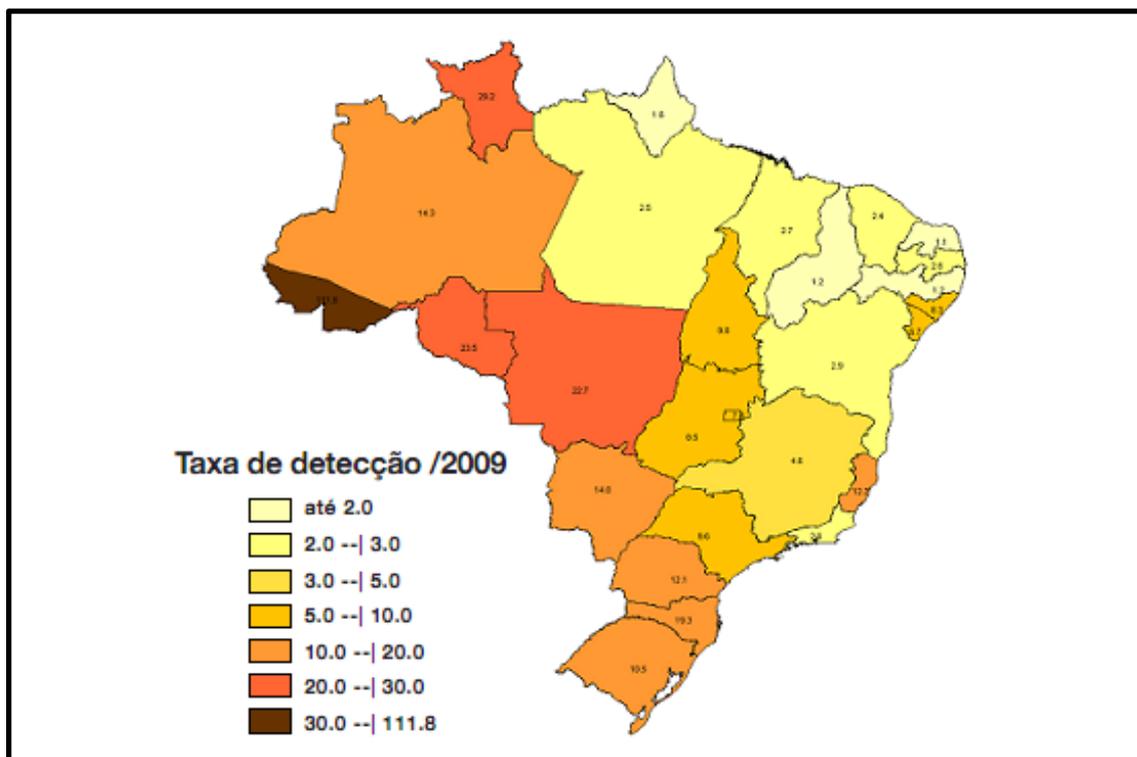
Segundo o MS (2010) o número de casos confirmados de hepatite B aumentou no decorrer dos anos, passando de 6.909 em 1999 para 14.601 em 2009. A região Sul, de 2002 a 2008, manteve as maiores taxas de detecção,

variando entre 8,4 e 15,6 casos da doença por 100 mil habitantes. No cenário do ano de 2009, a taxa para o Brasil foi de 7,6 e a região Norte se destacou por ser a que mais identificou casos em sua população (13,4 casos de hepatite B por 100.000 habitantes). Nessa região encontram-se os estados com as mais altas taxas de detecção do país: Acre (111,8), Roraima (29,2) e Rondônia (23,5). A tabela 3 mostra o número de casos confirmados de hepatite B no Brasil de 1996 a 2006 e a figura 7 representa a taxa de detecção no ano de 2009 por estado brasileiro.

Tabela 3 – Casos confirmados de hepatite B no Brasil de 1996 a 2006.

ANO	REGIÃO					BRASIL
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste	
1996	0	1	0	705	0	706
1997	93	449	1764	3149	643	6.098
1998	182	553	649	3278	589	5.251
1999	486	524	1751	3407	741	6.909
2000	945	808	2840	3478	883	8.954
2001	903	951	2716	3056	881	8.507
2002	992	1153	3278	2888	868	9.179
2003	1219	1231	4824	3656	1052	11.982
2004	1243	1739	6370	3741	1192	14.285
2005	1269	2019	6656	4405	1704	16.053
2006	1341	1427	6506	3887	1600	14.761

Fonte: BRASIL, 2010 (adaptado)



**Figura 7.** Taxa de detecção de hepatite B por 100.000 habitantes no ano de 2009

**Fonte:** Brasil, 2010 (adaptado)

Avaliando-se a soroprevalência de hepatite B na América Latina, foi constatado que o Brasil foi o único país que apresentou uma associação entre alta soroprevalência e baixo nível socioeconômico. Níveis de soroprevalência semelhantes foram encontrados em diferentes grupos socioeconômicos no México e na Argentina, sendo que essas diferenças só se tornam visíveis quando são analisados grandes números de indivíduos soropositivos (CHÁVEZ et al., 2003).

#### 4.7-3. Fatores de risco

Atualmente, os fatores de risco para aquisição da hepatite B são: contato heterossexual (42%), homossexual masculino (15%) e tóxico dependência endovenosa (21%). Numa percentagem significativa de casos (que pode atingir os 30%) não é possível determinar a fonte de contaminação (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

Os grupos de risco para a infecção pelo HBV são: hemodializados, politransfundidos, hemofílicos, toxicodependentes (compartilhamento de

agulhas ou outro material), autóctones de países asiáticos e africanos, indivíduos com comportamento sexual promíscuo, agregado familiar e parceiros sexuais de portador crônico, profissionais de saúde que manipulam sangue, crianças com deficiência mental internadas em instituições e os filhos de mães HBeAg positivo (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

O risco de transmissão por transfusão sanguínea é, hoje em dia, de 1 em cada 50.000 a 63.000 unidades transfundidas, pois, a pesquisa sistemática do HBsAg e anti-HBc é, agora, efetuada em todos os doadores. A probabilidade de infecção por picada acidental é de 5%. A infecção pode ser também transmitida por tatuagem, acupuntura, salpico ou tratamentos dentários (AREIAS, 1996; MOURA, 1997; PAIVA, et al.,2008).

#### 4.8- HEPATITE B EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

##### 4.8-1. Disfunção imunológica na doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é a lesão renal com perda lenta e progressiva e irreversível da função dos rins, de modo que, em estágios avançados, o paciente precisará de terapia renal substitutiva, diálise ou transplante renal. Para efeito epidemiológico e clínico, divide-se a DRC em 5 estágios, de acordo com o grau de lesão e a perda funcional (Quadro 1) (ROMÃO JÚNIOR, 2004).

A infecção em geral é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC em estágio 5. A susceptibilidade da DRC é descrita como um estado de imunodeficiência associado à uremia. Isso fica evidente pela alta incidência de tumores malignos nesse grupo de pacientes, pela presença de anergia às reações de hipersensibilidade tardia a antígenos comuns e por resposta pobre a vacinas para antígenos dependentes de células T, como na Hepatite B (DESCAMPS-LATSCHA et al., 1999).

**Quadro 1.** Estadiamento e classificação da doença renal crônica.

Estágio	Grau	Filtração glomerular
1	Lesão renal sem disfunção	≥ 90 mL/min
2	IR leve	60 – 89 mL/min
3	IR moderada	30 – 50 mL/min
4	IR grave	15 – 29 mL/min
5	IR terminal (dialítica)	<15mL/min

IR = insuficiência renal

A hemodiálise contribui para esse estado de imunodeficiência, tendo como alguns fatores as membranas biocompatíveis usadas como filtros, os componentes da solução de diálise e a contaminação da água usada para o procedimento por endotoxinas, parecendo estar ligado à ativação de complemento e outros fatores que são marcantes nos estados imunodeprimidos. Desnutrição e depleção de ferro também contribuem para o estado de imunodepressão (DESCAMPS-LATSCHA et al., 1999; HAUSER et al., 2008).

Estudos demonstram uma incapacidade de produzir títulos de anticorpos protetores, em resposta ao estímulo antigênico da vacina do VHB. Enquanto na população em geral a taxa de soroconversão é de 90-95%, em pacientes com DRC essa taxa varia entre 44-76%. Esta incapacidade pode resultar tanto de uma disfunção dos componentes da imunidade natural e adquirida, como pelas evidências clínicas de imunodeficiência, observada pela elevada susceptibilidade a infecção, responsável por altos índices de mortalidade da DRC. (PIN et al., 2009; CHOW et al., 2010; MEDEIROS et al., 2010; CHAVES et al., 2011; ELEFTHERIADIS et al., 2011).

#### 4.8-1.2. TOXINAS URÊMICAS E O SEU PAPEL NA DRC.

Solutos de retenção urêmica ou toxinas urêmicas são compostos biologicamente ativos, que em indivíduos sob condições normais são excretados pelo rim saudável. Esses compostos são classificados em três grupos com base no comportamento do soluto durante a diálise: toxinas solúveis em água com baixo peso molecular, toxinas de tamanho médio e toxinas ligadas à proteína (VANHOLDER et al. 2003; VANHOLDER et al. 2008; GLORIEUX e VANHOLDER 2011).

Compostos solúveis em água são mais fáceis de serem eliminados, já que estas moléculas são removidas durante a diálise. Entretanto moléculas ligadas a proteínas são de difícil remoção, uma vez que estas exigem estratégias mais elaboradas para eliminação (VANHOLDER et al. 2008; GLORIEUX e VANHOLDER 2011).

O acúmulo de toxinas urêmicas apresenta um número indefinido de modificações resultado da oxidação, glicação, eventos cisteínicos, bem como vários outros processos químicos que exercem um impacto fisiológico deletério, diferenciando as moléculas a partir do composto mãe, dificultando o mapeamento da retenção de solutos (GLORIEUX e VANHOLDER 2011).

Moléculas classificadas como médias e ligadas a proteínas foram identificadas como algumas das principais toxinas envolvidas na lesão vascular afetando células endoteliais, leucócitos, plaquetas e células do músculo liso na DRC (GLORIEUX e VANHOLDER 2011). Alguns exemplos de toxinas que se encaixam nesta classificação são: 2-Metoxiresorcinol, 3-Deoxiglucosona, Ácido Hipúrico, Ácido Quinólico, Ácido Quinurênico, Espermidina, Espermina, Fenol, Fructoselisina, Glioxal, Hidroquinona, Homocisteína (Hcy), Indol-3-Acetato, Indoxil sulfato (IS), Melatonina, Metilglioxal, N<sup>ε</sup>-Carboximetilisina, para-Cresol, Pentosidina, Dimetilglicina, Adrenomedulina, Peptídeo natriurético atrial,  $\beta$ 2-microglobulina,  $\beta$ -endorfina,  $\beta$ -lipotropina, Endotelina, Hormônio da paratireóide, Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e TNF- $\alpha$  (VANHOLDER et al. 2008).

Em pacientes com DRC um estado de inflamação crônica de baixo grau e persistente é frequentemente observado, desta forma é desencadeada uma tentativa pelo organismo, de mecanismos protetores a fim de minimizar os

efeitos lesivos do acúmulo de toxinas urêmicas, bem como iniciando o processo de cura tecidual. A inflamação crônica é caracterizada pelo efeito persistente de um estímulo causador, o que leva à destruição de células e tecidos e tem efeitos deletérios para o organismo (ABBASI et al., 2010).

Na DRC, especialmente na doença renal terminal, as concentrações sistêmicas de citocinas pró e anti-inflamatórias são elevadas, como resultado do aumento da produção e diminuição da depuração renal (VANHOLDER et al. 2003; CARRERO e STENVINKEI 2009). Em virtude da inflamação persistente, a disfunção endotelial é um evento comumente descrito em indivíduos em diferentes estágios de doenças renais, na tentativa de promover a regeneração vascular endotelial (BECHER et al. 2010).

Alguns estudos sugerem que o mecanismo de reparo e regeneração do endotélio seja alterado devido a uremia, diminuindo a capacidade migratória de células endoteliais progenitoras (EPC) correlacionando-se negativamente com o número de micro partículas endoteliais presente na circulação sanguínea (JIE et al. 2010).

Em busca do reparo causado pela uremia, o organismo inicia uma cascata de sinalização, ativando marcadores de inflamação de fase aguda tais como, Proteína-C-Reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); moléculas de adesão tais como, Molécula de Adesão Vascular Solúvel-1 (sVCAM-1), Molécula de Adesão Intercelular Solúvel-1 (sICAM-1); e quimiocinas tais como, Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (MCP-1), Interleucina-8 (IL-8) (Paulus et al. 2011) e a quimiocina SDF-1 $\alpha$ , atualmente conhecida como CXCL12 (NOH et al. 2011).

Muitos marcadores de inflamação e de risco cardiovascular estão constantemente aumentados na DRC. Por este fato, as pesquisas desses marcadores na DRC fizeram que muitos deles apresentem suas funções bem estabelecidas nesta patologia, como os clássicos: PCR, IL-6, TNF- $\alpha$  que recentemente têm sido correlacionados a moléculas de adesão tais como VCAM-1, ICAM-1 e citocinas como a MCP-1 e a IL-8 (STENVINKEL et al. 2000; KUSANO et al. 2004; SULIMAN et al. 2006; ADDABBO et al. 2007; STINGHEN et al. 2009).

Entretanto, o papel destas citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão na progressão da DRC associadas à inflamação vascular, não está bem elucidado, sendo que alguns fatores podem ser casualmente relacionados às reações adversas e outros que podem ser meros marcadores de subjacentes complexos fisiopatológicos (ADDABBO et al. 2007; STINGHEN et al. 2009; MANABE 2011).

Desta forma, a redução da função renal muito provavelmente, está associada ao aumento da resposta inflamatória, gerada pelo aumento do estresse oxidativo, comum tanto em insuficiência renal leve, como em estados avançados de DRC na fase pré-dialítica (KUSANO et al. 2004; ADDABBO et al. 2007; STINGHEN et al. 2009).

O paciente com DRC apresenta níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, indicando assim uma associação entre DRC e síndrome metabólica. A interação patofisiológica entre rim e coração leva a síndrome cardiorenal e subsequente lesões vasculares, gerando assim danos cardíacos seguido de Doença Crônica Vascular, que é a principal causa de morte prematura em indivíduos com DRC. Sendo a DCV a principal causa de morte em pacientes com DRC, vários marcadores têm sido pesquisados, incluindo marcadores de disfunção endotelial (STENVINKEL et al. 2007; MARTINS 2010; CHECHERITA et al. 2011; SHEEN e SHEU 2011).

As disfunções do sistema imunológico na uremia resultam de alterações tanto na imunidade inata, quanto na adaptativa. As células imunocompetentes em pacientes com DRC em hemodiálise apresentam defeitos nas respostas para a maioria de antígenos e patógenos e produzem títulos baixos de anticorpos neutralizantes contra antígenos de superfície, aumentando o risco de infecção pelo VHB, bem como pelo Vírus da Hepatite C e Vírus da Imunodeficiência Humana (KATO et al., 2008; RAHNAVARDI et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2009).

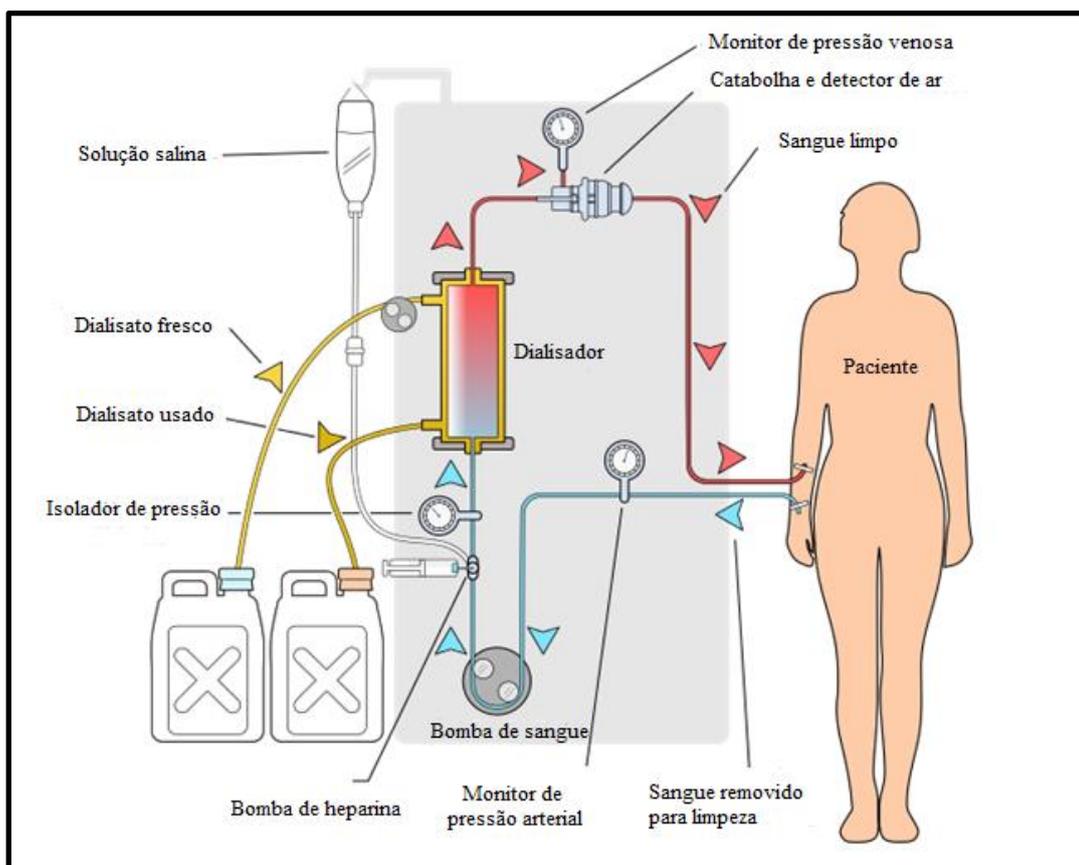
A implicação clínica desse estado de imunodeficiência da uremia na evolução da hepatite B não está bem definida. Estudos indicam que a mortalidade por doenças hepáticas e cardiovasculares é maior em pacientes infectados pelo VHB que em não infectados (VECCHI et al., 2007). TREVISOLI et al. (2008), demonstrou que, em portadores do VHB, pacientes em

hemodiálise tem menor grau de atividade inflamatória e menos fibrose hepática, que pacientes com função renal normal, sugerindo o papel protetor da uremia contra a progressão da doença hepática.

Os papéis específicos dos tipos de antígeno leucocitário humano e expressão do receptor de antígeno continuam sendo estudadas. Podemos citar como possíveis fatores relacionados com a seroconversão, idade, presença de diabetes e nível de funcionamento renal, como fatores independentes que parecem prejudicar a resposta vacinal.(DAROSA et al., 2003; FABRIZI et al., 2004; ELEFTHERIADIS et al., 2011)

#### **4.8-2. Hemodiálise e o risco de infecção.**

Díálise é um processo onde a composição de uma solução, neste caso o sangue, é alterada quando exposta a uma segunda solução, através de uma membrana semipermeável (DAUGIRDAS, 2001). A hemodiálise (Figura 9) usa como aparato técnico um circuito extra-corpóreo de sangue, um circuito de solução, com água purificada e concentrado, o dialisato, que circulam através do dialisador, que possui membrana porosa (AHMAD et al., 2001).



**Figura 9.** Esquema representativo do procedimento de hemodiálise.

Fonte: Adaptado de <http://pt.wikipedia.org/>

Após o seu uso, o dialisador pode ser quimicamente limpo, desinfetado e reusado, desde que esteja de acordo às normas de biossegurança para sua prática (CDC, 2001; BRASIL, 2004). Nos Estados Unidos isso ocorre em cerca de 60 a 80% dos tratamentos (KAUFMAN et al., 2001; LUGON et al., 2010). No Brasil, a prática de reuso é comum, amparada pela RDC nº 154 (BRASIL, 2004).

Contra o reuso de dialisadores, os principais argumentos são as possibilidades de contaminação bacteriana e transmissão de doenças virais (LUGON et al., 2010). Entretanto, existem evidências da redução da carga viral pelo procedimento dialítico. As características da membrana do capilar de diálise, que permitiriam a passagem de partículas virais para o dialisato, podem estar envolvidas no processo (NOIRI et al., 2001; DAROZA, 2003; FABRIZI et al., 2009; VEROUX, 2011; MARTINS et al., 2012).

As membranas mais modernas tem maior redução da carga. Após a sessão, a carga viral retorna aos valores pré-dialíticos em 48 horas. Condições mediadas pelo hospedeiro também podem estar envolvidas na redução da viremia. Foi demonstrado que a circulação extra-corpórea que ocorre na hemodiálise está associada com a ativação de leucócitos e liberação de citocinas e substâncias endógenas com propriedades antivirais. Em pacientes transplantados a carga viral tem elevação significativa (FABRIZI et al., 2003; FABRIZI et al., 2009; VEROUX, 2011; MARTINS et al., 2012).

#### **4.8-3. Epidemiologia do vírus da hepatite B em hemodiálise.**

O VHB tem alta prevalência nos pacientes com doença renal crônica em diálise, em geral, maior que na população em geral. Junto com o Vírus da Hepatite C, é a principal causa de doença hepática crônica nessa população. A incidência de hepatite B entre os pacientes em hemodiálise vem decrescendo de maneira marcante e progressiva depois da implementação de políticas rígidas no controle da transmissão da doença. (VECCHI et al., 2007; MEDEIROS et al., 2011).

A prevalência vem diminuindo nos últimos anos, conseqüente a utilização de testes sanguíneos de controle para VHB rotineiramente nas unidades de hemodiálise, a redução no uso de transfusão de sangue devido ao uso de eritropoietina sintética e pela implantação de medidas de controle na transmissão ambiental. Entretanto, ainda tem altas taxas, e essa população constitui grupo de risco importante para a transmissão. O tempo de diálise é considerado o principal fator de risco (ESPINOSA et al., 2004; JADOUL et al., 2004; MARTIN E FABRIZI, 2008; PEREZ E FERRAZ, 2010; MARTINS et al., 2011; MEDEIROS et al., 2011).

No Brasil, pacientes que fazem hemodiálise, a infecção pelo VHB é pouco estudada. Poucos estudos tem mostrado uma prevalência de HBsAg que varia entre 4 a 15% em pacientes que fazem hemodiálise. (FERREIRA et al., 2006). Em Santa Catarina, CARRILHO et al., (2004), encontrou uma taxa de 4% de HBsAg e em Tocantins, FERREIRA et al., (2006), achou prevalência de 2,4% de HBsAg em hemodialisados.

O Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2010 (SESSO et al., 2011), observou que a prevalência de hepatite B foi de 1,1% entre a população em hemodiálise de todo o país.

A prevalência dos genótipos em unidades de hemodiálise tem diferenças geográficas mundiais de acordo com a prevalência na população geral, com variações nos diversos países (ESPIRITO-SANTO et al., 2007). O estudo de genotipagem é importante para identificar rotas de transmissão entre pacientes nas unidades de hemodiálise. (CARNEIRO et al., 2007; ESPIRITO-SANTO et al., 2007; AMORIM et al., 2010).

Alguns estudos regionais de pacientes em hemodiálise têm mostrado maior prevalência do genótipo D, seguido pelo A e F, refletindo que estes são os genótipos circulantes na população brasileira que faz hemodiálise. (TELES et al., 2002; FERREIRA et al., 2006; ALBUQUERQUE et al., 2012).

#### **4.8-4. Fatores de risco da transmissão do vírus B em hemodiálise.**

Entre os fatores de risco associados à infecção em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva, os mais significativos são o número de transfusões sanguíneas, principalmente antes de 1992, o tempo de diálise e a modalidade. (MOREIRA et al., 2005; Ferreira et al., 2006). O emprego de testes sorológicos ELISA de 3ª geração na triagem de doadores de sangue e o uso rotineiro de eritropoietina sintética para tratamento da anemia crônica afastaram a transfusão sanguínea de principal fator de risco (MOREIRA et al., 2005; Ferreira et al., 2006; PIN et al., 2011).

A rota nosocomial como meio de transmissão do VHB entre os pacientes que realizam hemodiálise tem sido um achado importante em estudos epidemiológicos, que apontam a alta frequência de infecção pelo vírus entre os pacientes e isto estar relacionado estritamente com a duração do tratamento com hemodiálise. (FERREIRA et al., 2006).

A transmissão nosocomial se dá pela contaminação na reutilização de dialisadores, nas máquinas de hemodiálise e nas mãos dos membros da equipe de saúde. A aplicação rigorosa de precauções universais de prevenção

de infecção diminuiu muito a difusão. Para muitos é a melhor forma de prevenção da doença (MOREIRA et al., 2005; FERREIRA et al., 2006; ALBUQUERQUE et al., 2012).

No ambiente de hemodiálise, o preparo de medicamentos em áreas contaminadas, limpeza inadequada das superfícies ambientais, inclusive máquinas e poltronas da estação de tratamento, estão implicadas na rota de transmissão. (ALBUQUERQUE et al., 2012). Outro fato que reforça a transmissão ambiental nas unidades de hemodiálise é que, soroconversão tem ocorrido em indivíduos que nunca receberam transfusão (BERBER et al, 2005; TSAI et al., 2010).

Como prática de precauções universais de prevenção de infecções é recomendado a limpeza e desinfecção adequada do ambiente e estação de tratamento, inclusive máquinas, o preparo adequado dos medicamentos, uso de luvas e material descartáveis, a conscientização e treinamento recorrente da equipe de saúde e emprego de rotinas de monitoramento de infecções na unidade. A prática de isolamento de máquinas e/ou salas é ainda questionada (RAHNAVARDI et al., 2008; THOMPSON et al., 2009; ALBUQUERQUE, 2012).

As diretrizes do CDC (Center for Disease Control and Prevention), (1998; 2001), recomendam implantação de rotina de triagem com ELISA 3ª geração, do vírus B nas unidades de hemodiálise, para o controle da infecção. No Brasil, a adoção de medidas de controle de infecção em hemodiálise pelo Ministério da Saúde em 1996, contribuiu para a diminuição do VHB. A partir de 2000 foram implementadas medidas de isolamento dos portadores de VHB que realizam hemodiálise (CARNEIRO et al., 2007).

Em 2004, foi publicada a Resolução 154 da ANVISA, que regulamenta os serviços de diálise no país, recomendando triagem na admissão e trimestralmente de VHB com ELISA 3ª geração, tratamento de VHB soropositivos em máquina ou turno separado e reprocessamento de capilares em sala separada (BRASIL, 2004).

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1- CASUÍSTICA**

#### **5.1-1. Desenho do estudo**

O estudo realizado foi do tipo descritivo analítico, utilizando dados de pacientes renais crônicos que realizam hemodiálise em três Unidades de Diálise localizadas em Belém/PA, estas atendem a cidade de Belém e Região Metropolitana, além de municípios localizados no entorno de Belém. Onde foi estimada a soroprevalência de marcadores para a hepatite B e os fatores de risco dessa população no período de outubro de 2012 a agosto de 2013.

#### **5.1-2. Obtenção dos dados sócio-epidemiológicos**

A identificação dos dados sócio-epidemiológicos e dos principais fatores de risco foi realizada através do emprego do Formulário Epidemiológico (ANEXO A), que coletou informações, tais como, idade, sexo, uso de drogas, a quanto tempo realiza hemodiálise, números de parceiros sexuais, transfusões sanguíneas, condições sócio-econômicas e de saneamento básico.

#### **5.1-3. Caracterização da amostra**

Trata-se de uma amostra de 298 indivíduos adultos, que aceitaram participar da pesquisa, dos quais foram coletadas amostras de sangue periférico por punção venosa.

#### 5.1-4. Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. (Apêndice A).

Todos os participantes foram esclarecidos sobre a importância do estudo, sendo sua participação permitida através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B), conforme rege a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Assim, se deu início a colheita das amostras biológicas dos sujeitos envolvidos.

#### 5.1-5. Critérios de inclusão e exclusão

- **Critérios de inclusão:** pacientes maiores de 18 anos que realizam hemodiálise nas Unidades de Diálise, que aceitem participar do estudo;
  
- **Critérios de exclusão:** pacientes que estejam fora do padrão de inclusão e que apresentaram distúrbios mentais.

#### 5.2- DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO VÍRUS DA HEPATITE B.

Foram coletados 10 mL de sangue dos envolvidos na pesquisa. Desta forma, de todos os pacientes que aceitaram participar do estudo foi realizada pesquisa de marcadores sorológicos HBV específicos (HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs).

Todas as determinações foram feitas através de ensaio imunoenzimático (ELISA). A hepatite B foi investigada pela determinação qualitativa dos anticorpos: anti-HBs através do kit ETI-AB-AUK-3 (DiaSorin, Itália), anti-HBc do

tipo IgG com o kit ETI-AB-COREK-PLUS (DiaSorin, Itália), anti-HBc do tipo IgM (Wiener Laboratórios S.A.I.C, Argentina) e pela determinação qualitativa do antígeno HBsAg com o kit ETI-MAK-4 (DiaSorin, Itália). Os testes foram realizados de acordo com as instruções de uso recomendadas pelo fabricante.

#### **5.2-1. Procedimentos para a determinação do antígeno de superfície HBsAg – Kit ETI-MAK-4 (Diasorin, Itália)**

Na placa, foi realizada a distribuição das amostras, controles e calibradores em seus respectivos poços, e, em seguida, a placa foi incubada em estufa a 37°C durante 1 hora. Passado essa fase, foi feito o ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de antígenos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático e a placa passou por mais uma incubação na estufa por 1 hora a 37°C. Decorrido o tempo, outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e então foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos e passado o tempo foi acrescentada, na reação, a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorbância. O cálculo do cut-off foi determinado pela adição de 0,030 à absorbância média do controle negativo. As amostras com valores de absorbância acima do valor do cut-off são consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do cut-off como não reagentes.

#### **5.2-2. Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBc total – Kit ETI-AB-COREK PLUS (Diasorin, Itália)**

Primeiramente foi feita a distribuição do tampão de incubação em todos os poços exceto no branco e em seguida a colocação das amostras, controles e calibradores em seus respectivos poços, seguido da distribuição da solução de neutralização nos poços exceto no branco. A incubação da placa foi em câmara úmida a 37°C durante 2 horas. Passado foi feito a ciclo de lavagem (5 vezes)

para retirada do excesso de anticorpos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático diluído e a placa passou por mais uma incubação (câmara úmida) por 1 hora a 37°C. Decorrido o tempo outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e após foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos, e passado o tempo, foi acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorvância. Cálculo do valor do cut-off foi determinado pela multiplicação da absorvância média dos calibradores por 0,300. As amostras com valores de absorvância acima do valor do cut-off são consideradas não reagentes e as com valores abaixo do valor do cut-off como reagentes.

### **5.2-3. Procedimentos para a determinação dos anticorpos Anti-HBs – Kit ETI-AUK-3 (Diasorin, Itália)**

Foi feita a distribuição do tampão de incubação em todos os poços exceto no branco e em seguida a colocação das amostras, controles e calibradores em seus respectivos poços. A incubação da placa foi em estufa a 37°C durante 2 horas. Passado foi feito a ciclo de lavagem (5 vezes) para retirada do excesso de anticorpos não ligados. Após foi adicionado o conjugado enzimático diluído e a placa passou por mais uma incubação por 1 hora a 37°C na estufa. Decorrido o tempo outro ciclo de lavagem (5 vezes) foi realizado e após foi adicionado o Cromógeno/Substrato, sendo este aplicado sem a incidência direta da luz. A incubação foi realizada em temperatura ambiente por 30 minutos, e passado o tempo, foi acrescentada na reação a solução de paragem para finalizar a mesma e em seguida feita a leitura por absorvância. O valor do cut-off foi determinado pela média das absorvâncias do calibrador 1. As amostras com valores de absorvância acima do valor do cut-off são consideradas reagentes e as com valores abaixo do valor do cut-off como não reagentes.

### 5.3- ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Os dados obtidos através dos formulários epidemiológicos e dos resultados diagnósticos foram inseridos em planilha no Microsoft Office Excel 2010.

A distribuição de frequência das variáveis investigadas será expressa em percentagem, para a análise estatística será utilizado o programa BioEstat 5.0. Os fatores de risco foram estimados com o teste Odds Ratios. O nível de significância aceita foi de 95%.

## 6- RESULTADOS

O estudo incluiu 298 indivíduos acima de 18 anos residentes no estado do Pará, renais crônicos e que fazem hemodiálise regularmente em três centros de diálise da cidade de Belém, Pará.

Os resultados estão organizados de forma a serem iniciados com a apresentação das características sócio-epidemiológicas da população em estudo tais como: faixa etária, sexo, ocupação, grau de instrução, renda familiar e saneamento. Em seguida serão apresentados os resultados quanto a prevalência dos principais marcadores sorológicos associados aos fatores de risco que a população em estudo está exposta.

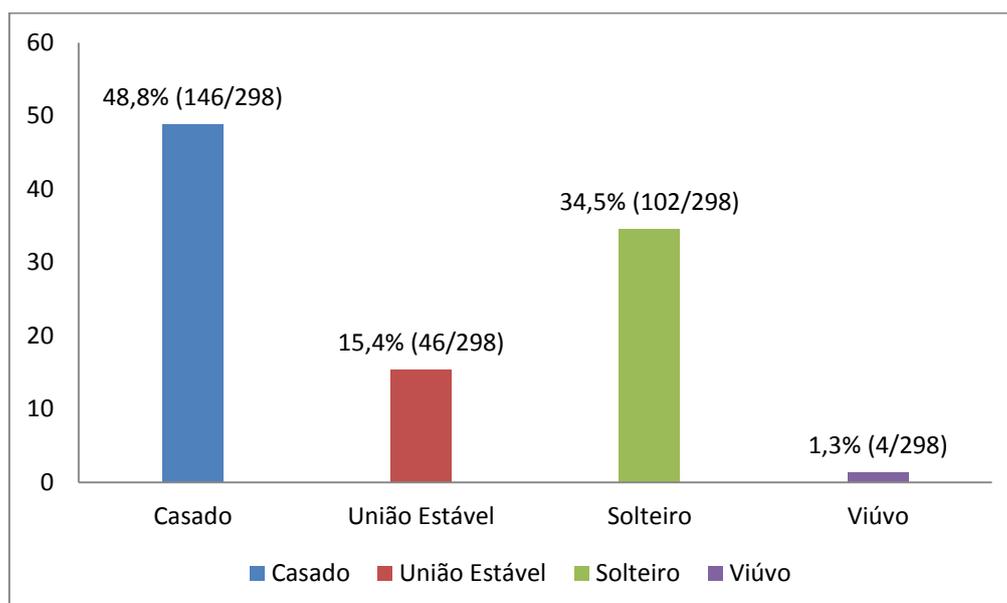
### 6.1- ANÁLISE SÓCIO-EPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO.

Foi observada uma maior frequência de indivíduos do sexo masculino com 64,1% em relação ao feminino, com 36,9%. A média de idade foi 37,44 anos (18 a 67 anos) com mediana de 37. A faixa etária predominante foi a que envolveu indivíduos com idade entre 45 e maior que 65 anos, como pode ser observado na tabela 4.

Tabela 4 – Frequência da população estudada segundo faixa etária e sexo.

FAIXA DE IDADE	SEXO					
	FEMININO		MASCULINO		TOTAL	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
15-24	4	1,38	3	1,01	7	2,34
25-34	19	6,55	26	8,73	45	15,1
35-44	12	4,14	22	7,38	34	11,42
45-54	23	7,93	30	10,07	53	17,79
55-64	20	6,9	48	16,11	68	22,82
≥ 65	29	10	62	20,8	91	30,53
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>39,9</b>	<b>191</b>	<b>64,1</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

Com relação ao estado civil da população em estudo, foi possível observar um maior número de indivíduos casados e com união estável, que juntos representam 64,4% (192/298) do total, 48,8% (146/298) casados e 15,4% (46/298) com união estável, conforme ilustra a figura 9.



**Figura 9.** Frequência da população em estudo segundo o estado civil.

Quando analisados os dados referentes à ocupação da população em estudo, foi observado que os profissionais do setor de serviços se destacaram com 44,3% (132/298) do total, setor este que engloba profissionais como motoristas, secretárias, auxiliar de serviços gerais, vigilantes, porteiros entre outros trabalhadores salarizados, conforme mostra a tabela 5.

Tabela 5 – Frequência da população em estudo segundo a ocupação.

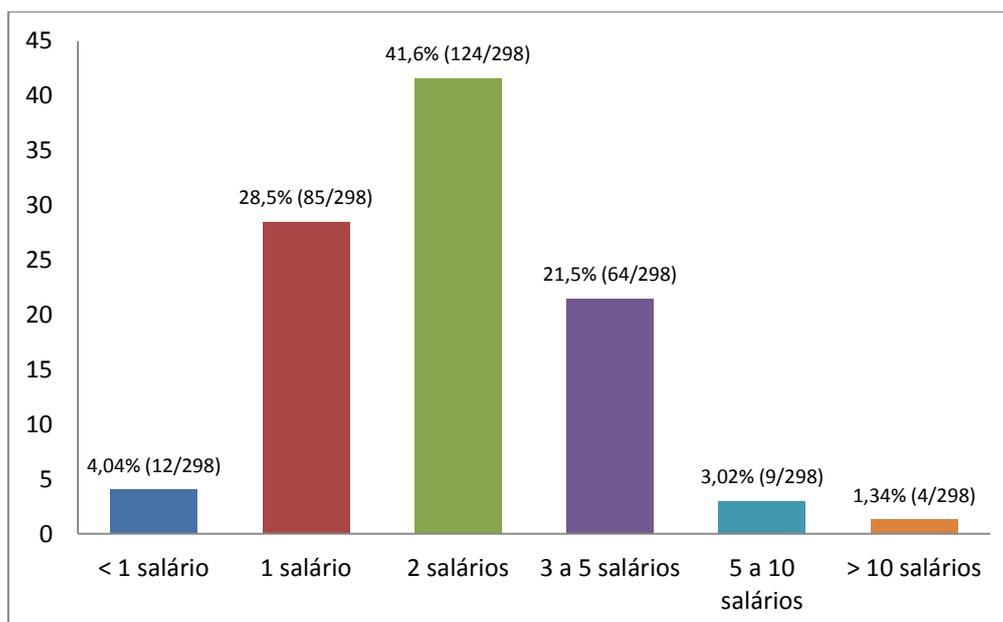
<b>SETOR DE OCUPAÇÃO</b>	<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>%</b>
Serviços	132	44,3
Aposentado	51	17,1
Agricultor	11	3,7
Autônomos	8	2,7
Construção Civil	8	2,7
Do Lar	22	7,4
Educação	10	3,3
Estudantes	12	4,0
Funcionalismo público	8	2,7
Indústria	18	6,0
Militar	5	1,7
Profissional liberal	5	1,7
Saúde	8	2,7
<b>TOTAL</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

Em relação à escolaridade, houve um predomínio dos indivíduos com ensino médio completo com 36,6% do total, representando um número de 109 indivíduos do total de 298. Indivíduos com nível superior representaram uma pequena população, como pode ser observado na tabela 6.

Tabela 6 – Frequência da população em estudo segundo o grau de instrução.

GRAU DE INSTRUÇÃO	FREQUÊNCIA	%
Analfabeto / Semi-analfabeto	24	8,0
Ensino Fundamental Completo	53	17,8
Ensino Fundamental Incompleto	73	24,5
Ensino Médio Completo	109	36,6
Ensino Médio Incompleto	18	6,0
Ensino Superior Completo	19	6,4
Ensino Superior Incompleto	2	0,7
<b>TOTAL</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

Na figura 10 pode ser observado o predomínio da renda mensal entre os indivíduos que compõe a população em estudo, onde é observado a maior frequência de indivíduos que tem como renda mensal até dois salários mínimos.



**Figura 10.** Frequência da população em estudo segundo a renda familiar mensal.

## 6.2- PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS DO HBV.

Baseado na expressão dos diferentes marcadores analisados, os pacientes foram organizados em grupos, conforme demonstrado na tabela 7, onde foi observado que 47,31% (141/298), de indivíduos eram susceptíveis ao HBV. E também foi observado um percentual de 26,85% (80/298) de indivíduos que já entraram em contato com o HBV (23/298 HbsAg reagente e 67/298 reagente para anti-HBc Total).

Tabela 7 – Prevalência dos marcadores sorológicos associados à interpretação diagnóstica do HBV.

CONDIÇÃO DIAGNÓSTICA	HBsAg	Anti-HBc Total	Anti-HBs	♂	%	♀	%	TOTAL	%
Susceptível	-	-	-	85	28,53	56	18,8	141	47,31
Vacinação	-	-	+	51	17,11	26	8,72	77	25,84
Infecção aguda ou crônica	+	+	-	7	2,35	3	1,01	10	3,35
Final da fase aguda ou janela imunológica	-	+	-	13	4,36	4	1,34	17	5,71
Controlada	-	+	+	26	8,72	14	4,7	40	13,43
Incubação	+	-	-	9	3,02	4	1,34	13	4,36
<b>TOTAL</b>				<b>191</b>	<b>64,09</b>	<b>107</b>	<b>35,91</b>	<b>298</b>	<b>100</b>

A prevalência dos pacientes que fazem hemodiálise e que já entrara em contato com o HBV na cidade de Belém foi 26,85% (80/298). O Centro de Diálise B foi o que apresentou a maior taxa em relação às demais, conforme mostrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Prevalência dos Marcadores Sorológicos HBsAg e/ou Anti-HBc Total nos centros de Hemodiálise na cidade de Belém, Pará.

Centro	Total	HBsAg e/ou Anti-HBc Total	
		Reagente (%)	Não Reagente (%)
A	127	27 (21,26)	99 (78,74)
B	76	24 (31,56)	54 (68,44)
C	95	29 (30,53)	67 (69,47)
Total	298	80 (26,85)	218 (73,15)

Quanto aos marcadores sorológicos foi observado que dos indivíduos 7,71% (23/298) foram reagentes para o HBsAg, que indica a presença viral na circulação nesta população. Observou-se que a faixa etária predominante foi de 35 a 64 anos, correspondendo a 69,27% (16/23) tendo alta frequência do sexo masculino, representando 43,48% (10/23), conforme demonstrado na tabela 9.

Tabela 9 – Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de HBsAg.

FAIXA DE IDADE	HBsAg (+)					
	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
18-24	0	0	0	0	0	0
25-34	0	0	2	8,69	2	8,69
35-44	5	21,74	3	13,05	8	34,79
45-54	3	13,05	1	4,35	4	17,39
55-64	2	8,69	2	8,69	4	17,39
≥ 65	4	17,39	1	4,35	5	21,74
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>60,87</b>	<b>9</b>	<b>39,13</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Na análise do marcador de resposta imunológica Anti-HBc total foi observado que 22,48% (67/298) dos indivíduos foram reagentes, com

predominância da faixa etária de 35 a 64 anos 64,18% (43/67) e do sexo masculino 67,16% (45/67), conforme tabela 10.

Tabela 10 – Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos anti-HBc Total.

FAIXA DE IDADE	Anti-HBc total (+)					
	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
18-24	1	1,48	1	1,49	2	2,99
25-34	4	5,97	1	1,49	5	7,46
35-44	5	7,47	3	4,48	8	11,95
45-54	10	14,92	4	5,97	14	20,89
55-64	13	19,4	8	11,94	21	31,34
≥ 65	12	17,91	5	7,46	17	25,37
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>67,16</b>	<b>22</b>	<b>32,84</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

Já na análise do marcador sorológico Anti-HBs foi observado que somente 39,26% (117/298) foram reagentes. Sendo predominante a faixa etária 35 a 64 anos, correspondendo a 64,96%(76/117) e sexo masculino 42,73%(50/117), conforme mostra a Tabela 11.

Tabela 11 – Distribuição quanto ao gênero e idade dos indivíduos que foram reagentes para pesquisa de anticorpos anti-HBs.

FAIXA DE IDADE	Anti-HBs (+)					
	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
18-24	1	0,85	0	0	1	0,85
25-34	10	8,55	5	4,27	15	12,82
35-44	14	11,96	6	5,13	20	17,09
45-54	17	14,53	8	6,83	25	21,37
55-64	19	16,24	12	10,27	31	26,50
≥ 65	16	13,67	9	7,69	25	21,37
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>65,81</b>	<b>40</b>	<b>34,19</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

### 6.3- FATORES DE RISCO PARA A AQUISIÇÃO DO HBV.

A tabela 12 demonstra os principais fatores de risco observados na população em estudo, onde se pode destacar que 88,6% (264/298) não usam preservativos nas suas relações sexuais, 48,31% (144/298) realizam hemodiálise há entre 3 e 10 anos, 49,73% (279/561) dos indivíduos compartilham alicate de unha e 53,3% (299/561) já estiveram internados em hospitais.

Tabela 12 – Frequência dos principais fatores de risco relacionados com a possível aquisição de HBV na população estudada.

<b>FATORES DE RISCO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Uso de preservativo</b>		
Sim	264	11,4
Não	34	88,6
<b>Drogas</b>		
Sim	12	4,03
Não	286	95,97
<b>Múltiplos parceiros sexuais</b>		
Sim	20	6,71
Não	278	93,29
<b>Tempo de Hemodiálise</b>		
< 1 ano	12	4,02
1 ano	52	17,45
2 anos	61	20,48
3a 5 anos	77	25,84
5 a 10 anos	67	22,48
> 10 anos	29	9,73
<b>Alicates de unha compartilhados</b>		
Sim	244	81,9
Não	54	12,1

<b>Piercing</b>		
Sim	5	1,7
Não	293	98,3
<b>Tatuagem</b>		
Sim	12	4,02
Não	286	95,98
<b>Outras DST's</b>		
Sim	38	12,75
Não	260	87,25
<b>Transfusão sanguínea</b>		
Sim	244	81,88
Não	54	18,12
<b>Internação hospitalar</b>		
Sim	217	72,82
Não	71	27,18
<b>Familiar com hepatite</b>		
Sim	69	23,15
Não	229	76,85

---

#### 6.4 - Fatores de risco associados às condições diagnósticas.

Na associação dos fatores de risco entre o grupo considerado susceptível (não reagente para nenhum dos marcadores pesquisados) com os indivíduos que já entraram em contato com o vírus (os que apresentam HBsAg e/ou Anti HBc Total Reagente), foi observado que os indivíduos que tem múltiplos parceiros sexuais, receberam transfusão sanguínea, que compartilham alicates de unha e aqueles que realizam hemodiálise a mais de 5 anos, tem maior risco para aquisição do HBV, conforme tabela 13.

Tabela 13 – Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e indivíduos que já entraram em contato com o HBV.

FATORES DE RISCO	SUSCEPTÍVEIS		CONTATO COM O HBV		OR (IC-95%)	P
	N = 141	%	N = 80	%		
<b>Idade</b>						
≤ 30	20	14,18	5	6,25	0,40	0,11
>30	121	85,82	75	93,75	(0,14-1,12)	
<b>Sexo</b>						
Feminino	56	39,71	27	66,25	0,77	0,46
Masculino	85	60,29	53	33,75	(0,43-1,47)	
<b>Múltiplos parceiros sexuais</b>						
≤ 2	122	86,52	60	75	0,47	<b>0,04</b>
≥ 3	19	13,48	20	25	(0,23-0,94)	
<b>Uso de preservativo</b>						
Sim	18	12,77	11	13,75	1,08	0,99
Não	123	87,23	69	86,25	(0,48-2,43)	
<b>Outras DST's</b>						
Sim	20	14,19	9	11,25	0,76	0,67
Não	121	85,81	71	88,75	(0,33-1,77)	
<b>Transusão sanguínea</b>						
Sim	87	61,7	56	70	3,76	<b>&lt; 0.0001</b>
Não	54	38,3	24	30	(2,09-6,76)	
<b>Drogas</b>						
Sim	4	2,8	5	6,25	2,28	0,37
Não	137	97,2	75	93,75	(0,59-8,76)	
<b>Alicates de unha</b>						

**compartilhados**

Sim	117	82,98	53	69,5	2,48	<b>&lt; 0.0001</b>
Não	24	17,02	27	30,5	(1,31-4,70)	

**Piercing**

Sim	4	2,87	2	2,5	0,87	0,77
Não	137	97,16	78	97,5	(0,15-490)	

**Internação****hospitalar**

Sim	108	76,6	65	81,25	1,25	0,55
Não	33	23,4	25	18,75	(0,68-2,30)	

**Tempo que****Realiza****Hemodiálise**

< 5 anos	102	72,34	43	53,75	0,44	<b>0,008</b>
> 5 anos	39	27,66	37	46,25	(0,25-0,78)	

Legenda: Contato com o HBV: HBsAg e/ou Anti-HBc Total Reagente.

Já quando correlacionado os fatores de risco entre o grupo considerado susceptível com os indivíduos curados (Anti-HBc total e Anti-HBs reagentes), o fator de risco para aquisição do HBV que se destacou foi o compartilhamento de alicates de unha. Além disso, vale ressaltar que os indivíduos curados estão em sua grande maioria com idade superior a 30 anos, conforme mostra a tabela 14.

Tabela 14 – Associação dos fatores de risco entre indivíduos susceptíveis e curados.

	SUSCEPTÍVEIS		CURADOS		OR (IC-95%)	p
	N = 141	%	N = 40	%		
<b>Idade</b>						
≤ 30	20	14,18	2	5	0,31	0,19
>30	121	85,82	38	95	(0,07-1,42)	

**Sexo**

Feminino	56	39,71	13	32,5	0,73	0,51
Masculino	85	60,29	27	67,5	(0,34-1,53)	

**Múltiplos parceiros sexuais**

≤ 2	122	86,52	35	87,5	1,09	0,91
≥ 3	19	13,48	5	12,5	(1,09-0,91)	

**Uso de preservativo**

Sim	18	12,77	3	0,75	0,55	0,52
Não	123	87,23	37	99,2	(0,15-1,98)	
				5		

**Outras DST's**

Sim	20	14,19	5	12,5	1,15	0,98
Não	121	85,81	35	87,5	(0,40-3,30)	

**Transfusão sanguínea**

Sim	87	61,7	28	30	0,69	0,43
Não	54	38,3	12	70	(0,32-1,47)	

**Drogas**

Sim	4	2,8	3	0,75	0,36	0,37
Não	137	97,2	37	99,2	(0,07-1,68)	
				5		

**Alicates de unha compartilhados**

Sim	117	82,98	27	67,5	2,34	0,05
Não	24	17,02	13	32,5	(1,06-5,19)	

**Piercing**

Sim	4	2,87	1	2,5	1,13	0,66
Não	137	97,16	39	97,5	(0,10-1,59)	

**Internação hospitalar**

Sim	108	76,6	31	77,5	0,95	0,92
Não	33	23,4	9	22,5	(0,41-2,19)	
<b>Tempo que Realiza Hemodiálise</b>						
< 5 anos	102	72,34	22	55	0,46	0,06
> 5 anos	39	27,66	18	45	(0,22-0,96)	

Quando aos indivíduos que se disseram terem se imunizados com a vacina contra o HBV, apenas 60,16% (77/128) desenvolveram anticorpos anti-HBs, conforme a tabela 15. Vale ressaltar que a maioria dos indivíduos foram excluídos deste critério, uma vez que estes ou não souberam dizer quantas doses da vacinas eles foram submetidos ou não foram submetidos a vacina.

Tabela 15 - Pacientes que desenvolveram resposta imunológica frente à vacina contra o HBV.

	Anti-HBs	
	Reagente (%)	Não Reagente (%)
Pacientes Vacinados.	77 (60,16)	51 (39,84)
Total	128	77 (26,85)

## 8- DISCUSSÕES.

No Brasil, estudos de prevalência para o HBV na população em geral ainda são escassos. A endemicidade da infecção pelo HBV pode ser avaliada pela prevalência de portadores do HBsAg, ou com evidência sorológica de infecção prévia, com a classificação da endemicidade mundial em três padrões: baixa (<1%), intermediária (1 a 5%) e alta (>5%) e com prevalência, para o marcador Anti-HBc total, baixa (< 20%), intermediária (20 a 60%) e alta (>60%) (CHÁVEZ et al., 2003; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; PERIM; PASSOS, 2005; AQUINO et al., 2008).

A infecção pelo VHB continua como uma das mais importantes doenças que afetam o homem. Pacientes submetidos à Hemodiálise tem um grande risco de adquirir a infecção pelo VHB devido à exposição parenteral ser uma importante rota de transmissão. (SORKHI et al., 2008; MOREIRA et al., 2010; NAHAR et al., 2011).

Pacientes Renais Crônicos tendem a se tornarem portadores crônicos do VHB devido ao seu sistema imunológico está deficiente. Uma vez infectado, 50 a 60% desses pacientes comumente tornam-se portadores crônicos do VHB e também aumentam o risco da transmissão do VHB para os outros pacientes, para a equipe que trabalha na clínica de hemodiálise e membros familiares. Além disso, pacientes portadores do VHB tendem a ter problemas depois de serem transplantados (FABRIZI et al., 2004; AMINZADEH et al., 2007; SORKHI et al., 2008; GRZEGORZEWSKA, 2012).

A infecção pelo VHB pode ser prevenida com o uso de vacina recombinante, no entanto enquanto na população em geral a taxa de soroconversão em resposta a vacina contra o VHB varia entre 90 e 95%, neste grupo de paciente essa taxa varia em diversos estudos. Taxas entre 40 e 60% foram encontradas neste grupo de indivíduos. (FABRIZI et al., 2004; RAMEZANI et al., 2005; AMINZADEH et al., 2007; MOREIRA et al., 2010; RYSGAARD et al., 2012).

No Brasil a infecção pelo HBV em pacientes em hemodiálise tem sido pouco estudada. Poucos estudos mostram prevalência em taxas que variam de 4 a 26,7% nesses pacientes. (FERREIRA, 2006; ALBUQUERQUE et al, 2012).

O controle da infecção pelo HBV tem sido um desafio constante no manejo de pacientes com doença renal crônica. A triagem para HBsAg nos bancos de sangue e a adoção de medidas específicas de prevenção e controle em unidades de hemodiálise, com legislações federais e mundiais de controle e prevenção de hepatites virais em diálise, foram fundamentais para o declínio das taxas de prevalência nas últimas décadas. Entretanto a prevalência persiste em níveis maiores que os da população geral (CARNEIRO et al., 2005; DERSISOGLU et al., 2011).

No presente estudo, a prevalência de HBsAg foi de 7,71%, taxa superior as encontradas pelo Censo Brasileiro de Diálise, de 1,1% (SESSO et al., 2011), que representa a média nacional da infecção nessa população. Além disso, foi observado que 26,85% dos indivíduos neste estudo, já entraram em contato com o VHB.

Estudos recentes envolvendo clínicas brasileiras sem fins lucrativos mostraram uma elevada prevalência do VHB. FERREIRA et al., (2006) analisaram 1095 pacientes que fazem hemodiálise em Goiás e observaram que 24,8% foram reagentes para o Anti-HBc Total e 2,4% para o HBsAg . ALBUQUERQUE et al. (2009) observaram que 29,4% dos pacientes que realizam hemodiálise em 5 clínicas em Recife foram reagentes para o Anti-HBc Total e o HBsAg foi detectado em 3,3% dos pacientes. Este estudo corrobora com FERREIRA et al. (2007); MOREIRA et al. (2010) e ALBUQUERQUE et al., (2012) que respectivamente, observaram taxas de 29,8%, 34,1% e 26,7% de soroprevalência de Anti-HBc Total em pacientes que realizam hemodiálise na região Norte-Nordeste do Brasil.

No presente trabalho 60,16% dos pacientes que comprovaram terem sido vacinados apresentaram resposta imunológica a vacina contra o VHB. Resultados semelhantes foram encontrados por FERREIRA et al. (2006), DERSISOGLU et al. (2011) e ALBUQUERQUE et al. (2012), que respectivamente observaram taxas de 60,1%, 65,5% e 67,2% de pacientes desenvolveram imunidade ao VHB.

Todavia, no estudo de AMINZADETH et al. (2007); SORKHI et al. (2008) LIN et al. (2011) observaram taxas de 83%, 85,5% e 84,5% de soroconversão. Estando em desacordo com a maioria dos estudos disponíveis. Em contrapartida, MOREIRA et al. (2010) observou que apenas 37,8% dos indivíduos responderam a vacina contra o VHB.

Alguns autores destacam que os fatores que influenciam o desenvolvimento de resposta imunológica a vacina contra o VHB são: o estado urêmico desses pacientes, sistema imunológico incompetente, citocinas inflamatórias níveis mais elevados, idade, estado nutricional, erros de protocolo, infecção pelo VHC e diabetes (FABRIZI et al., 2004; RAMEZANI et al., 2005; SORKHI et al., 2008; ELEFTHERIADIS et al., 2011; GRZEGORZEWSKA, 2012).

Vários estudos destacam que falhas nas medidas de prevenção e controle de infecções na unidade de hemodiálise explicariam as diferenças geográficas na prevalência de hepatite B (KARKAR et al., 2006; AGARWAL et al., 2009; THOMPSON et al., 2009; SAUNÉ, et al., 2011). Entretanto, a diminuição da entrada em diálise de novos pacientes HBsAg reagentes e o aumento da mortalidade podem favorecer o declínio nas taxas (ESPINOSA et al., 2004). Pacientes em hemodiálise HBsAg positivo tem maior risco de morte que HBsAg negativo (NAKAYAMA et al., 2000; CORREA et al., 2003; KALANTAR-ZADETH et al., 2005; TSAI et al., 2010).

Considerando os fatores de risco, o tempo de diálise foi estatisticamente significativo ( $p=0,008$ ), com tendência crescente ( $A > 0$ ), quanto maior o tempo de tratamento, maior o risco de contaminação por hepatite B nas unidades de hemodiálise. Praticamente todos os estudos envolvendo fatores de risco de hepatite B tem descrito essa relação com significância estatística, sugerindo a transmissão nosocomial do vírus (MEDEIROS et al., 2004; FERREIRA et al., 2006; SANTOS E SOUTO, 2007; PENIDO et al., 2008; YÁBAR E ZEVALLOS, 2009; LEÃO et al., 2010; SAUNÉ et al., 2011; ALBUQUERQUE et al., 2012).

Neste estudo foi observado que 46,25% dos pacientes que já entraram em contato com o VHB já realiza hemodiálise a pelo menos 5 anos, enquanto que os pacientes susceptíveis, a maioria tinha menos de 5 anos no procedimento, o que foi significativo estatisticamente ( $p=0,008$ ), confirmando a relação do tempo de diálise com o risco de infecção. Maia et al. (2009)

observou que em 78,2% dos pacientes que foram contaminados durante o período de hemodiálise, isso ocorreu após os 4 anos de tratamento.

Com relação aos fatores de risco relacionados ao comportamento sexual, foi estatisticamente significativa ( $p= 0,04$ ) entre o grupo dos pacientes que já tiveram contato com o VHB e os susceptíveis, concordando com dados de RYSGAARD et al. (2012) e Silva (2012). Em estudo na população geral, Bezerra et al. (2007) e Fecury et al.(2011) observou associação entre doenças sexualmente transmissíveis e múltiplos parceiros com infecção pelo VHB.

Transfusão de sangue e compartilhamento de alicates perfuro-cortantes são considerados na literatura como fatores de risco para aquisição do VHB. Estes foram altamente significante ( $p<00001$ ), com elevada prevalência nos grupos daqueles que já entraram em contato com VHB, corroborando com estudos desenvolvidos por PANIAGUA et al. (2010) LI E WANG (2010); MOREIRA et al. (2010) e SAUNÉ et al.(2010).

No Brasil, até 1993, transfusões sanguíneas foram fatores de risco para aquisição de doenças infecciosas (CARNEIRO et al., 2001; FREITAS et al., 2008). Pacientes com DRC em hemodiálise tem anemia crônica por deficiência de eritropoietina, que levaram as transfusões excessivas nessa população. Nas últimas décadas a utilização de eritropoietina sintética tem diminuído consideravelmente a necessidade de transfusões (FREITAS et al., 2008).

O impacto da presença de VHB na unidade de hemodiálise se estende a equipe de saúde, equipamentos, uso de capilares e água tratada para o consumo no procedimento. Nos Estados Unidos após a implantação de programa de prevenção de infecção em unidade de hemodiálise, observou uma redução significativa dos casos novos de VHB. Essas medidas visavam principalmente o treinamento da equipe e revisão de normas e rotinas com aplicação de medidas preventivas (GRZEGORZEWSKA, 2012).

Este estudo enfatiza a importância de estratégias de controle de hepatite B em hemodiálise e a utilização de medidas adequadas de precauções e prevenção de contaminação em unidade de hemodiálise, alertando as unidades de diálise quanto a necessidade de revisão das rotinas do serviço, dos protocolos e do comportamento da equipe.

Com a triagem de doações de sangue, a transmissão nosocomial, além do compartilhamento de alicates perfuro-cortantes, são as principais vias de contágio do VHB nessa população. A padronização da detecção do marcador Anti-HBc Total deve ser somada ao controle mensal, e não apenas o marcador HBsAg, pelo menos na admissão, para subsidiar o controle da infecção pelas doenças virais de transmissão sanguínea.

## 9- CONCLUSÕES.

Dos 298 pacientes que realizam hemodiálise em Belém e Região Metropolitana verificou-se que:

- ✓ A amostra foi caracterizada com predomínio de indivíduos do sexo masculino, e predomínio de idade de 55-65 anos e baixo nível de escolaridade.
- ✓ A maioria dos indivíduos eram casados ou mantinha união estável.
- ✓ 26,85% dos indivíduos já entraram em contato com o Vírus da Hepatite B.
- ✓ Apenas 60,16% dos pacientes desenvolveram resposta frente a vacina contra o Vírus da Hepatite B.
- ✓ Quanto aos fatores de risco para a aquisição viral, destacaram-se a multiplicidade de parceiros (mais de 2 nos últimos dois anos); transfusões sanguíneas; e o compartilhamento de kits de manicure e o tempo que realiza hemodiálise.

## 10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

ABBASI, M., CHERTOW, G., HALL, Y. End-stage Renal Disease. **American Family Physician** v. 82 n.12 p. 1512, 2010.

ADDABBO, F., MALLAMACI, F., LEONARDIS, D., TRIPEPI, R., TRIPEPI, G., GOLIGORSKY, M. S., ZOCCALI, C. Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function. **Nephrology Dialysis Transplantation** v. 22 n. 12 p. 3521-6, 2007.

AHMAD, S.; MISRA, M.; HOENICH, N; DAUGIRDAS, J. T. Hemodialysis apparatus. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Handbook of dialysis**. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001. p. 59-78.

AJLOUINI, Y.; HIJAZAT, M. Al. Hepatitis B Infection among Patients Receiving Chronic Hemodialysis at the Royal Medical Services in Jordan. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**. Vol. 19.2 p. 260, 2008.

ALMEIDA, E. M. **Aspectos bioquímicos da infecção pelo vírus HBV**. Gandra: Instituto Superior de Ciências da Saúde, 2007.

AMORIM, R. M. S.; RAIOL, T.; TREVIZOLI, J. E.; NEVES, F. A. R.; MARTINS, C. R. F.; MARTINS, R. M. B. Hepatitis C virus genotypes in hemodialysis in the Federal District, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, n. 1, p. 57-60, 2010.

AQUINO, J. A. et al. Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina tropical**. v.41, n.4, p.334-337, jul-ago, 2008.

AREIAS, J. **Hepatites víricas**. Porto: Jorge Areias, 1996.

ARRAES, L. C. et al. Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. v.25, n.8, p.571-576, 2003.

ARRAES, L. C. et al. The biological meaning of anti-HBC positive result in blood donors: relation to HBV-DNA and to other serological markers. **Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo**. v.45, n.3, p.137-140, 2003.

BERBER, I; AYDIN, C; YIGIT, B; TURKMEN, F; TITIZ, IM; ALTACA, G. The effect of HBsAg-positivity of kidney donors on longterm patient and graft outcome. **Transplant Proc**. n. 37, p. 4173-4175, 2005.

BECHER, M. U., NICKENIG, G., WERNER, N. Regeneration of the vascular compartment. **Herz**, v. 35 n. 5 p. 342-51, 2010.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência de Vigilância Sanitária nº 154, de 15 junho de 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 15 jun. 2004. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/> >. Acesso em: 21 fev 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005, p. 415-417.

BRASIL, Ministério da saúde. **Hepatites virais: desafios para o período de 2011 a 2012**. Brasília – DF: Ministério da saúde, 2010.

CAMPIOTTO S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**. v.38, n.1, p.41-9, 2005.

CARNEIRO, M. A. S.; TELES, S. A.; LAMPE, E.; ESPIRITO-SANTO, M. P.; OLIVEIRA, R. G.; REIS, N. R. S.; YOSHIDA, C. F. T.; MARTINS, R. M. B. Molecular and epidemiological study on nosocomial transmission of HCV in hemodialysis patients in Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 79, n. 9, p. 1325-1333, 2007.

CARRERO, J. J. E STENVINKEL, P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology** , v. 4 Suppl 1 p. 49-55, 2009.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. **MMWR**. v. 50, n. RR-5, 63p, 2001.

CHÁVEZ, J. H. et al. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. **Revista Panamericana del Salude Publica**. v.14, n.2, p. 91-96, 2003.

CHAVES, S. S; DANIELS, D.; COOPER, B. W; MALO-SCHLEGEL, S.; MACARTHUR, S.; ROBBINS, K. C; KOBETITSCH, J. F; MACDANIEL, A.; D'ÁVELLA, J. F; ALTER, M. J. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: Effects of revaccination of non-responders and duration of protection. **Vaccine**. v.29, p.9618-9623, 2011.

CHOW, K. M.; LO, S. H. K.; SZETO, C. C.; YUEN, S. K.; WONG, K. S.; KWAN, B. C. Ha; Leung, Chi Bon; LI, Philip Kam-Tao. Extra-high-dose hepatitis B vaccination does not confer longer serological protection in peritoneal dialysis

patients: a randomized controlled trial. **Nephrol Dial Transplant**. vl. 25, p.2303-23-09, 2010.

COLSON, P. et al. Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carries. **Virology**. v.367, p. 30-40, 2007..

CONJEEVARAM H. S.; LOK AS. Management of chronic hepatitis B. **Journal of Hepatology**. v.38, p.90-103, 2003.

COOK, L. et al. Multiplex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay for Determination oh Hepatitis C Virus Genotypes. **Journal of Clinical Microbiology**. v.44, n.11, p. 4149-56, 2006.

DAROZA, G.; LOEWEN, A.; DJURDKEV, O.; LOVE, J.; KEMPSTON, C.; BURNETT, S.; KIAI, M.; TAYLOR P. A; LEVIN, A. Stage of Chronic Kidney Disease Predicts Seroconversion After Hepatitis B Immunization: Earlier is Better. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 42, n. 6: 1184-1192, 2003.

DAUGIRDAS, J. T. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Handbook of dialysis**. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001. p. 25-58.

DERVISOGLU, E.; SIMSEK, M.; YILMAZ, A.. Antibody response following Hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients: does normalized urea clearance matter?. **Clinics**, v. 66, n. 9, p. 1559-1562, 2011.

DESCAMPS-LATSCHA, B.; WITKO-SARSAT, V.; JUNGERS, P. Infection and immunity in end-stage renal disease. In: HENRICH, W. L. (ed). **Principles and practice of dialysis**. 2 ed, Baltimore: Lippincott Williams e Wilkins, 1999, p. 272-284.

ELEFThERiADiS, T.; LiAKOPOULOS, V.; ANTONIADI, G.; STEFANIDIS, I.; GALAKTIDOU, G. Indoleamine 2,3-dioxygenase is increased in hemodialysis patients and effects immuni response to hepatitis B vaccination. **Vaccine**. v. 29, p.2242-2247, 2011.

ESPIRITO-SANTO, M. P.; CARNEIRO, M. A. S.; REIS, N. R. S.; KOZLOWSKI, A. G.; TELES, S. A.; LAMPE, E.; YOSHIDA, C. F. T.; MARTINS, R. M. B. Genotyping hepatitis C vírus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assy and sequenc analysis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 4, p. 545-550.

FABRIZI, F.; Dixit, V., Bunnapradist, S.; Dulai, G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 20, n. 10, p. 1053-1062, 2004.

FABRIZI, F; MARTIN, P; DIXIT, V; KANWAL, F; DULAI G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. **Am J Transplant**, 2005.

FABRIZI, F.; MESSA, P.; MARTIN, P. Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. **The International Journal of Artificial Organs**. v. 32, n. 1, p. 1-11, 2009.

FATTOVICH, Giovanna. Natural history of hepatitis B. **Journal of Hepatology**. v.39, p.50-58, 2003.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. bras. epidemiol.** v.7, n.4, p.473-487, 2004.

FERREIRA, R. C; TELES, S. A; DIAS; M. A; TAVARES, V. R; SILVA, S. A; GOMES, S. A; YOSHIDA, C. FT; MARTINS; R. MB. Hepatitis B vírus infection profile in hemodialysis patients in Central Brasil: prevalence, risk factors, and genotypes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 6, 689-692, 2006.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.40, n.4, p.451-462, 2007.

FERREIRA, M. S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 33, n.4, p.389-400, jul-ago, 2000.

FISMAN, D. N.; AGRAWAL, D.; LEDER, K. Effect of Age on Immunologic Response to Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Meta-analysis. **Clinical infectious diseases**, v. 35, n. 11, p. 1368-1375, 2002.

FONSECA, J. C. F. História natural da hepatite crônica B. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v.40, n.6, dez, 2007.

FUNG S. K.; LOK A. SF. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. **Journal of Hepatology**. v.42, p.54-64, 2005. Disponível em: <<http://www.czxiaohua.cn/eWebEditor/System/UploadProducts/hbvc.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2010.

FUNG S. K.; LOKAnna SF. Drug Insight: nucleoside and nucleotide analog inhibitors for hepatitis B. **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol**. v.1, p.90-97, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265070>>. Acesso em: 4 set. 2010.

GAETA GB et al. Multiple viral infections. **Journal of Hepatology**. v.44, p.108-113, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352369>>. Acesso em: 1 out. 2010.

GLORIEUX, G., VANHOLDER, R. New uremic toxins - which solutes should be removed? **Contributions to Nephrology**. v. 168, p. 117-28, 2011.

GRZEGORZEWSKA, A. E. Hepatitis B Vaccination in Chronic Kidney Disease: Review of Evidence in Non-Dialyzed Patients. **Hepatitis monthly**, v. 12, n. 11, 2012.

GONÇALES, N. S.L.; GONÇALES JÚNIOR, F. L. Perfis sorológicos anômalos, genótipos e mutantes do VHB. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.10, n.1, p.23-8, 2006.

GONÇALVES, S. et al. Panorama da hepatite C no estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v.57, n.1, p.57-60, 2008.

GONÇALES, N.S.L.; CAVALHEIRO, N.P. Marcadores sorológicos da Hepatite B e sua distribuição. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.10, n.1, p.19-22, 2006.

HATZAKIS, A; MAGIORKINIS, E; HAIDA, C. HBV virological assessment. **Journal of Hepatology**. v.44, p.71-76, 2006.

HAUSER, A. B.; STINGHEN, A. E.; KATO, S.; BUCHARLES, S.; AITA, C.; YUZAWA, Y.; PECOITS-FILHO, R. Characteristic and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. **Peritoneal Dialysis International**, v. 28, n. 3, p. S183-S187, 2008. Suplemento.

HWANG, E. W; CHEUNG, RAMSEY. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) infection. **North American Journal of Medicine and Science**. v. 4, n. 1, 2011.

JARDIM, R.; Nogueira, C. M.; GONÇALVES, N. S. L.; PEREIRA, J. S. F.; FAIS, V. C.; GONÇALVES JUNIOR, F. L. Occult Hepatitis B Virus Infection in Immunocompromised Patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 12, n. 4, p. 300-3005, 2008.

JIANG, H; WU, J; ZHANG, X; WU, D; HUANG, H; HE, Q; WANG, R; WANG, Y; ZHANG, J; CHEN, J. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors into hepatitis B surface antibody positive recipients: a prospective nonrandomized controlled study from a single center. **Am J Transplant**, n. 9, p. 1853-1858, 2009.

JIE, K. E., ZAIKOVA, M. A., BERGEVOET, M. W., WESTERWEEL, P. E., RASTMANESH, M., BLANKESTIJN, P. J., BOER, W. H., BRAAM, B., VERHAAR, M. C. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation** v. 25 n. 6 p. 1875-82, 2010.

KATO, S; CHMIELEWSKI, M; HONDA, H; PECOITS-FILHO, R; MATSUO,S; YUZAWA, Y; TRANAEUS, A; STENVINKEL, P; LINDHOLM, B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. **Clinical Journal of the American Society Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1526-1533, 2008.

KHOURI, M. EI; SANTOS, V. A. Hepatitis B: epidemiological, immunological and serological considerations emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**. v. 59, n.4, p.216-24, 2004.

KUSANO, K. F., NAKAMURA, K., KUSANO, H., NISHII, N., BANBA, K., IKEDA, T., HASHIMOTO, K., YAMAMOTO, M., FUJIO, H., MIURA, A., OHTA, K., MORITA, H., SAITO, H., EMORI, T., NAKAMURA, Y., KUSANO, I., OHE, T. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. **Circulation Journal**, v. 68 n. 7 p. 671-6, 2004.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médica, 1998.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 7. ed. Porto Alegre-RS: Artmed, 2005. Lin, S. Y., 2011.

LIN, Shih-Yi; Liu, J. H.; Lin, C. C.; Wang, S. M.; Tsai, C. A.; Chou, C. Y.; Huang, C. C. Comparison of hepatitis B surface antibody decay rates after vaccination between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. **Vaccine**, v. 29, n. 21, p. 3738-3741, 2011.

LIOU, W. et al. Morphogenesis of the hepatitis B virion and subviral particles in the liver of transgenic mice. **Journal of Biomedical Science**.v.15, p.311-16, 2008.

LOCARNINI S. Hepatitis B viral resistance: mechanisms and diagnosis. **Journal of Hepatology**. v.39, p.124-132, 2003.

LOCARNINI S. Molecular virology of hepatitis B virus. **Seminars in Liver Disease**, v. 24. (supplement 1), p.3-10, 2004.

LUGON, J. R., MATOS, J. P. S., WARRAK, E. A. Hemodiálise. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p 980-1019.

KAUFMAN, A. M.; LEVIN, R. JAYAKARAN, R.; LEVIN, N. W. Dialyzer Reuse. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Handbook of dialysis**. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001. p. 192-203

MARQUESINI, G.; GONÇALES, N. S.L.; GONÇALES JÚNIOR, F. L. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) em hemodialisados. **Revista Panamericana de Infectologia**. v.10, n.2, p.23-27, 2008.

MANABE, I. Chronic Inflammation Links Cardiovascular, Metabolic and Renal Diseases. **Circulation Journal**, 2011.

MARTINS, S. Renal dysfunction in acute coronary syndrome--an epidemic for the 21st century? **Revista Portuguesa de Cardiologia** v. 29 n. 9 p. 1355-62, 2010.

MARTINS, R. S.; MARTINS FILHO, O. A.; GONÇALVES, N. S.; DEL CASTILHO, D. M.; SILVA, L. D.; FARIA, L. C.; TEIXEIRA, R. Kinetics of hepatitis C vírus load and hemodialysis: is there any influence of the reuse of dialysis membrane on HCV viremia? **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 44, n. 3, p. 190-196, 2012.

MEDEIROS, R. H; FIGUEREDO, A. E. PL; POLI-DE-FIGUEREDO; D'ÁVILA, D. O.; SANTOS, C. A. Baixa resposta da vacinação intradérmica contra hepatite B em pacientes incidentes em hemodiálise. **J Bras Nefrol.** v. 33, n.1, p. 45-49, 2011.

MELLO, F. C.A. et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotypes F isolates. **BMC Microbiology.** v.7, n.103, 2007.

MENDES, T. de Figueiredo; PITELLA, Ana Maria. **Recentes Avanços em Hepatites.** São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1994.

MIRANDA, L. VG et al. Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde. **Rev. Saúde Pública.** v.34, n.3, p.286-91, 2000.

MITRE, H. P.; MENDONÇA, J. S. Co-infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus. **The Brazilian of Infectious Diseases.** v.11, n.5, p.33-35, 2007.

MOREIRA, R. C.; LEMOS, M. F.; LONGUI, C. A.; GRANATO, C. Hepatitis C and Hemodialysis: a review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 3, p. 269-275, 2005. (2010). HBV markers in haemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(1), 107-108.

MOREIRA, R. C.; DEGUTI, M. M.; LEMOS, M. F.; SARACENI, C. P.; OBA, I. T.; SPINA, A. M. M.; PINHO, J. R. R. HBV markers in haemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 1, p. 107-108, 2010.

MOTA, I.; SILVA, W. D. **Imunologia Básica e Aplicada.** 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MOURA, M. C. **Hepatites víricas.** Bases científicas e prática clínica. Lisboa: Pernmayer Portugal, 1997.

MULTIMER, D. J; OO, Y. H. Hepatitis B. **Medicine**, v. 39, n. 9, p.545-549, 2011.

NEUVEUT, C.; WEI Y.; BUENDIA, M. A. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. **Jornal of Hepatology**. v. 52, p. 594-604, 2010.

NAHAR, K. et al. Antibody responses after hepatitis B vaccination among maintenance haemodialysis patients. **Bangladesh Medical Research Council Bulletin**, v. 37, n. 3, p. 88-91, 2011.

NIUBÓ, E. P. C.; BEIRÍS, R. P. R.; ANDINA, C. F.; CABEZAS, L. Z.; DUHARTE, J. F. Hepatitis B y C em pacientes em hemodiálises. **Medsan**.v. 14, n.2, p. 141, 2010.

NOIRI, E.; NAKAO, A.; OYA, A.; FUJITA, T.; KIMURA, S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, n. 1, p 38-34, 2001.

NOH, H., YU, M. R., KIM, H. J., JEON, J. S., KWON, S. H., JIN, S. Y., LEE, J., JANG, J., PARK, J. O., ZIYADEH, F., HAN, D. C., LEE, H. B. Uremia induces functional incompetence of bone marrow-derived stromal cells. **Nephrology Dialysis Transplantation** v. 2011 n. 0 p. 1-8, 2011.

NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; SOARES, M. C. P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. v.27, n.11, p.2756-66, nov, 2007.

OLIVEIRA, M. L. P., CASTILHO, D. D.; PERONE, C.; OLIVEIRA, A. H.; ESPÍNDOLA, T.; ZOCCRATTO, K. B. F.; CAMBRAIA, R. D.; TEIXEIRA, R. Diagnóstico de hepatite C em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: qual a melhor estratégia. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 2, p. 154-162, 2009.

PAIVA, E. M. M. de et al. Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the Central West region of Brazil. **Braz. J. Microbiol.** v.39, n.2, p.251-256, Abr-Jun, 2008.

PARANÁ, R. et al. Infection with hepatitis C virus among health workers in the brazilian western Amazon Region (Rio Branco, State of Acre). **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v.76, n.1, p.165-9, 2007.

PERIM, E. B.; PASSOS, A. D. Hepatite B em gestantes atendidas pelo Programa do Pré-Natal da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, Brasil: prevalência da infecção e cuidados prestados aos recém-nascidos. **Rev Bras Epidemiol**. v.8, n.3, p.272-81, 2005.

PIN, M; COMPTE, M T; ANGELET P; CÁLLEGO, C; GUTIÉRREZ C; VEA, A Martinez. Evaluación a largo prazo de la respuesta inmunológica a la vacuna de la hepatitis B em 136 pacientes em hemodiálisis. **Nefrologia**. v. 29, n.5 p. 415-420, 2009.

RABIH, S. A.; AGUDO, R, G. Management of HCV infection in chronic kidney disease. **Nefrologia**, v. 31, n. 3, p. 260-7, 2011..

RAHNAVARDI, M.; MOGHADDAM, S.M. H.; ALAVIAN, S. M. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties and preventive measure. **American Journal of Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 628-640, 2008.

RAMEZANI, A; ESLAMIMI, FAR A; MAZIAR, S; RAZEGHI, E; KALANTAR, E. Is Any Fator Influence On Hepatitis B Vaccination Response In Hemodialysis Patients?. **The Internet Journal of Nephrology**. v. 3, n. 2, 2005.

ROMÃO JÚNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, p 1-3, 2004, suplemento 1.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; BURDMANN, E. A. Censo brasileiro de diálise de 2010. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 4, p. 442-447, 2011.

SHEEN, Y. J. E SHEU, W. H. Metabolic syndrome and renal injury. **Cardiology Research and Practice** v. 2011 p. 6, 2011.

SILVA, R. S. U. da et al. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc total) em candidatos à doação de sangue no Estado do Acre, 2002. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.39, n.2, p.179-182, Mar - Abr, 2006.

SORKHI, H.; ROUSHAN, M. R. H.; AL HASHEMI, G. H.; DOOKI, M. R. E.; BAI, S. Response to hepatitis B virus vaccination in haemodialysis patients with and without hepatitis C infection. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 14, n. 4, 2008.

SOUTO, F. J. D. et al. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil central. **Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am J Public Health**. v.10, n.6, 2001.

SOUZA, K. P; LUZ, J. A; TELES, S. A; CARNEIRO; M. AS; OLIVEIRA, L. A; GOMES, A. S; DIAS, M. A; GOMES, S. A; YOSHIDA, Clara FT; MARTINS, R. MB. Hepatitis B and C in the Hemodialysis Unit of Tocantins, Brazil: Serological and Molecular Profiles. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 98, n.5, p. 599-603, 2003.

SPRINGHOUSE CORPORATION. **Anatomia e Fisiologia** – série incrivelmente fácil. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 292-295.

STENVINKEL, P., LINDHOLM, B., HEIMBURGER, M., HEIMBURGER, O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. **Nephrology Dialysis Transplantation** v. 15 n. 10 p. 1624-30, 2000.

STINGHEN, A. E., GONCALVES, S. M., MARTINES, E. G., NAKAO, L. S., RIELLA, M. C., AITA, C. A., PECOITS-FILHO, R. Increased plasma and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules in chronic kidney disease. **Nephron Clinical Practice** v. 111 n. 2 p. c117-26, 2009.

STITES, D. P.; TERR, A. I.; OARLOW, T. G. **Imunologia Médica**, 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SULIMAN, M. E., QURESHI, A. R., HEIMBURGER, O., LINDHOLM, B., STENVINKEL, P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21 n. 6 p. 1603-10, 2006.

THOMPSON, N. D.; NOVAK, R. T.; DATTA D.; COTTER, S.; ARDUINO, M. J.; PATEL, P. R.; WILLIAMS, I. J.; BIALEK, S. R. Hepatitis C virus transmission in hemodialysis units: importance of infection control practices and aseptic technique. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 30, n. 9, p. 900-903, 2009.

TREVIZOLI, J. E.; MENEZES, R. DE P.; VELASCO, L. F. R.; AMORIM, R.; DE CARVALHO, M. B.; MENDES, L. S.; JUNQUEIRA NETO, C.; MACEDO, J. R. DE D.; NEVES, F. DE A. R. Hepatitis C Is Less Aggressive in Hemodialysis Patients than in Nonuremic Patients. **Clinical Journal American Society Nephrology**, v.3, n. 5, p. 1385-1390, 2008.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

VECCHI, M. L; SPADA, E. LA; VECCHI, V. L; MONTALTO, G. Hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. **The international Journal of Artificial Organs**, v. 30, n. 2, p. 100-107, 2007.

VALENTE, V. B.; COVAS, D. T.; PASSOS, A. D. C. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do hemocentro de Ribeirão Preto, SP. **Revista da sociedade Brasileira de Medicina tropical**. v.38, n.6, p. 488-492, Nov-dez, 2005.

VANHOLDER, R., BAURMEISTER, U., BRUNET, P., COHEN, G., GLORIEUX, G., JANKOWSKI, J. A bench to bedside view of uremic toxins. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology** v. 19 n. 5 p. 863-70, 2008.

VANHOLDER, R., DE SMET, R., GLORIEUX, G., ARGILES, A., BAURMEISTER, U., BRUNET, P., CLARK, W., COHEN, G., DE DEYN, P. P., DEPPISCH, R., DESCAMPS-LATSCHA, B., HENLE, T., JORRES, A., LEMKE, H. D., MASSY, Z. A., PASSLICK-DEETJEN, J., RODRIGUEZ, M., STEGMAYR, B., STENVINKEL, P., TETTA, C., WANNER, C., ZIDEK, W. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. **Kidney International** ,v. 63 n. 5 p. 1934-43, 2003.

## 11- ANEXOS E APÊNDICES.

ANEXO B



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO LIVRE**

**PROJETO:** PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA A HEPATITE VIRAL B EM PACIENTES SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE NA CIDADE DE BELÉM/PA – BRASIL

Esta pesquisa possui como principal objetivo estudar a prevalência da infecção pelo vírus HBV em pacientes submetidos a hemodiálise em Belém. Para tanto é necessário coletar sangue, com essa finalidade prestamos os seguintes esclarecimentos:

- 1- Serão realizados exames de sangue para pesquisar a infecção pelo vírus da Hepatite B.
- 2- A pesquisa oferece riscos mínimos para o participante, referente à coleta de sangue que será realizada por profissional treinado.
- 3- O benefício para quem participa da pesquisa é a realização dos exames que auxiliaram no diagnóstico e tratamento da doença.
- 4- Os exames realizados pela pesquisa serão gratuitos, não necessitando nenhum custo por parte do participante para sua realização.
- 5- Os resultados dos exames realizados pela pesquisa serão usados como dados da pesquisa, omitindo-se a identidade do participante.
- 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 o referido exame e realizarmos uma entrevista, sendo que a mesma é confidencial; 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, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO PACIENTE

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO:

Mestrando: Andrei Silva Freitas

Endereço: Av. Governador Magalhães Barata 1166

Telefone: 3201-6812



## ANEXO A

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**PROJETO: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA A HEPATITE VIRAL B EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE NA CIDADE DE BELÉM/PA – BRASIL**

**I- IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Residência atual: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Tempo de residência: \_\_\_\_\_ Telefones: ( ) \_\_\_\_\_ / ( ) \_\_\_\_\_

**II- ESTILO DE VIDA**

Estado Civil: ( ) solteiro ( ) casado ( ) união estável

Uso de preservativo: ( ) sempre ( ) algumas vezes ( ) nunca

Uso de anticoncepcional: ( ) sim ( ) não Qual? \_\_\_\_\_

Uso de álcool: ( ) freqüentemente ( ) eventualmente ( ) nunca

Fumo: ( ) freqüentemente ( ) eventualmente ( ) nunca

Uso de drogas: ( ) sim ( ) não Qual? \_\_\_\_\_

Idade da primeira relação sexual \_\_\_\_\_ Nº de parceiros nos últimos dois anos \_\_\_\_\_

Já teve alguma DST? ( ) sim ( ) não Qual? \_\_\_\_\_

Manicure ( ) sim ( ) não Alicate próprio ( ) sim ( ) não

Piercing ( ) sim ( ) não Tatuagem ( ) sim ( ) não

**III- CONDIÇÃO DE SAÚDE**

Realiza hemodiálise há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Transfusão sanguínea? ( ) sim ( ) não Quando e quantas vezes? \_\_\_\_\_

Transplantes de órgãos? ( ) sim ( ) não Quando e quantas vezes? \_\_\_\_\_

Internação hospitalar? ( ) sim ( ) não Quando e quantas vezes? \_\_\_\_\_

Cirurgias dentárias? ( ) sim ( ) não Quando e quantas vezes? \_\_\_\_\_

Vacina contra hepatite B	( ) sim	( ) não	( ) 1º dose	( ) 2º dose	( ) 3º dose
Quando a Vacinação ocorreu?			( ) Antes	( ) depois	

### DOENÇAS

Diabetes ( ) sim ( ) não Hipertensão ( ) sim ( ) não

Cardiopatía ( ) sim ( ) não Distúrbio renal ( ) sim ( ) não

Doenças infecciosas ( ) sim ( ) não Qual/Quais? \_\_\_\_\_

Medicamentos controlados ( ) sim ( ) não Qual/Quais? \_\_\_\_\_

### IV- ANTECEDENTES FAMILIARES

Algum familiar já teve hepatite ( ) sim ( ) não Quem? \_\_\_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_

### V- CONDIÇÕES HABITACIONAIS

Saneamento: ( ) bom ( ) razoável ( ) ruim

Abastecimento de água: ( ) encanada ( ) poço ( ) rios e lagos

Fossa: ( ) sanitária ( ) negra

Número de pessoas na casa \_\_\_\_\_ ( ) adultos ( ) crianças

Número de cômodos na casa \_\_\_\_\_

### VI – CONDIÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

GRAU DE INSTRUÇÃO

Analfabeto	( )	Ens. Médio completo	( )
Semi-analfabeto	( )	Ens. Médio incompleto	( )
Ens. Fundamental completo	( )	Ens. Superior completo	( )
Ens. Fundamental incompleto	( )	Ens. Superior incompleto	( )

PROFISSÃO:

---

RENDA FAMILIAR:

( ) < que 1 mínimo	( ) 1 mínimo	( ) 2 mínimos
( ) 3 a 5 mínimos	( ) 5 a 10 mínimos	( ) > que 10 mínimos

Responsável pela coleta: \_\_\_\_\_

Responsável pelo questionário: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE A.

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência e fatores de risco para a hepatite viral B em pacientes submetidos a hemodiálise na cidade de Belém/Pará, Brasil

**Pesquisador:** Andrei Freitas

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 11626212.4.0000.5172

**Instituição Proponente:** Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

**Patrocinador Principal:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 275.466

**Data da Relatoria:** 25/04/2013

**Apresentação do Projeto:**

Projeto bem elaborado que pretende descrever o perfil epidemiológico da hepatite B em pacientes portadores de doenças renal crônica visando o conhecimento da epidemiologia deste vírus na região.

**Objetivo da Pesquisa:**

Descrever o perfil epidemiológico da hepatite B em pacientes portadores de doenças renal crônica, analisando a soroprevalência deste vírus e os fatores de riscos associados a infecção, visando o conhecimento da epidemiologia deste vírus na região.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios são especificados no projeto e esclarecidos no TCLE que será entregue ao paciente.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trabalho analítico - epidemiológico bem elaborado, importante para determinar a prevalência da infecção pelo VHB em pacientes submetidos a hemodiálise.

Os pacientes serão recrutados na Clínica de Cirurgia Integrada, CCI-Nefro.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto traz em anexo os documentos e os termos que são obrigatórios no processo de

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

Telefone: (91)3201-8857

E-mail: cepbel@ufpa.br

## APÊNDICE A

NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 275.466

submissão para avaliação pelo CEP/NMT-UFPA.

**Recomendações:**

Recomendo aprovar o projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As recomendações do relatório anterior foram realizadas.

O cronograma foi adequado como solicitado no parecer anterior.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer acatado.

BELEM, 17 de Maio de 2013

---

Assinador por:  
ANDERSON RAIOL RODRIGUES  
(Coordenador)