



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

RAFAELA DE SOUZA BITTENCOURT

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C,
DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA
HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE
SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM
UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE
VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)**

Vitória da Conquista, BA

2016

RAFAELA DE SOUZA BITTENCOURT

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C,
DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA
HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE
SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM
UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE
VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biociências, Universidade Federal da Bahia, como requisito para
obtenção do título de Mestre em Biociências

Orientadora: Prof^ª Dr^a Tiana Baqueiro Figueiredo
Universidade Federal da Bahia – UFBA

Co-orientador: Prof. Dr Lucas Miranda Marques
Universidade Federal da Bahia – UFBA

Vitória da Conquista, BA

2016

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – UFBA

Bittencourt, Rafaela de Souza

Soroprevalência do vírus da hepatite C, detectado através do anti-HVC do vírus da hepatite B, detectado através do antígeno de superfície (AgHBS), em mulheres atendidas em unidades de saúde da família do município de Vitória da Conquista (BA) / Rafaela de Souza Bittencourt. – 2016.

75 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Tiana Baqueiro Figueiredo.

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Miranda Marques.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociência, 2016.

1. Hepatites. 2. Mulheres. 3. Vitória da Conquista. I. Universidade Federal da Bahia. Instituto Multidisciplinar em Saúde. II. Figueiredo, Tiana Baqueiro. III. Marques, Lucas Miranda. IV. Título.

CDU: 616.36-002

RAFAELA DE SOUZA BITTENCOURT

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C,
DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA
HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE
SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM
UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE
VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)**

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de Mestre em Biociências e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Biociências, Universidade Federal da Bahia. Vitória da Conquista – BA, 19 de Setembro de 2016.

Prof^a. Dr^a. Tiana Baqueiro Figueiredo

Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Lucas Miranda Marques

Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Márcio Vasconcelos Oliveira

Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Ricardo Evangelista Fraga

Universidade Federal da Bahia

A minha família e amigos que, com todo amor e apoio, contribuíram para que alcançasse esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro e maior agradecimento é à minha orientadora e amiga Tiana Baqueiro, por todo apoio e confiança, por ter sido pelas suas mãos e conduta que eu conseguir a iniciar uma história em minha vida que nunca antes havia pensado.

Ao meu co-orientador e também amigo, Lucas Marquespor todo o ensinamento, com muita a generosidade e dedicação que, para mim, descreve este ser humano inteligente e com uma alma linda.

Aos companheiros do laboratório, por todo acolhimento e contribuição para o meu aprendizado.

A Guilherme, Tássia e Lorena por compartilhar os dados das pesquisas, sem os quais esta não teria se concretizado.

A todos os amigos do IMS/ UFBA pelo carinho e apoio.

A todos os colegas e professores da pós-graduação em Biociências pelo convívio e aprendizado.

À minha família (Paulo (pai), Jane (mãe), Manuela (irmã), Paulinho (afilhado) Pedro (sobrinho) e Valmir (cunhado), pelo carinho, paciência, incentivo e pela minha formação. Sem a certeza que sempre estão comigo este sonho seria mais difícil.

Aos amigos, Renata, Tiana e Eric, Lucas, Ivan, Beto e Tamires. Obrigada pela presença, incentivo, festas, almoços e tantas reuniões que contribuíram em dar leveza e confiança durante esta etapa. As minhas amigas Érika e Lena que sempre me incentivaram a concretizar esta etapa mesmo com a distância.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

Chico Xavier

RESUMO

BITTENCOURT, R. S. **Soroprevalência do vírus da hepatite C, detectado através do anti-hvc e do vírus da hepatite B, detectado através do antígeno de superfície (AgHBs), em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família do município de Vitória da Conquista (Ba)** 74 f. 2016. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Instituto Multidisciplinar de Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2016.

As hepatites virais é o desenvolvimento inflamatório do fígado que pode ser causada por cinco tipos distintos de vírus: o HVA, HVB, HVC, HVD e HVE, sendo a doença denominada de hepatite A, B, C, D e E, respectivamente. As hepatites B e C são de progressões silenciosas, muitas vezes assintomáticos. Na fase aguda o quadro clínico varia de leve inflamação até, em casos raros, insuficiência hepática aguda ou fulminante. Entre 5 a 10% dos infectados pelo HVB e 80% pelo HVC evoluem para a forma crônica da hepatite, nestes casos pode ocorrer fibrose hepática, cirrose ou desenvolvimento de hepatocarcinoma. As principais vias de transmissão de hepatite B e C são: horizontal, compartilhamento de materiais perfuro-cortantes, transfusão sanguínea e de hemoderivados, por solução de continuidade de pele e mucosa, vertical e via sexual, sendo essas duas últimas vias mais frequentes na transmissão do HVB. Este estudo conclui com um levantamento iniciado em 2011, onde foram realizadas pesquisas sobre vários microorganismos associados a infecções sexualmente transmissíveis (IST) em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família (USF). O objetivo deste trabalho foi avaliar a soroprevalência do antígeno de superfície do HBV, o anti-HCV e fatores associados em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família no município de Vitória da Conquista – BA, correlacionando os resultados com características epidemiológicas desta população e o perfil das citocinas. Para tanto foi utilizada uma amostra composta por 294 mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família (USF), localizadas na zona urbana e rural do município de Vitória da Conquista-Ba. Foram utilizadas amostras de sangue e soro coletas no período de Maio, Junho e Julho de 2011 e Janeiro de 2012, nos consultórios, de enfermagem ou médico, de cada uma das cinco Unidades de Saúde da Família (USF) participantes do estudo. A detecção sorológica foi realizada através de técnica de ELISA, onde foram dosados os níveis séricos de AgHBs para o diagnóstico de hepatite B e anti-HVC para hepatite C. Deste modo, identificou-se uma soroprevalência de 6,1% (18) para AgHBs e nenhuma soroprevalência para o anti-HCV. Quanto às características sócio demográficas obteve-se que: a faixa etária prevalente foi entre 26 e 35 anos (29,9%), de uma amostra de faixa de idade entre 14 e 78 anos, residentes em sua maioria na zona urbana (75,5%), cor parda (57,86%) e primeiro grau incompleto (38,1). O perfil de saúde sexual revelou que a maioria das mulheres tiveram um parceiro sexual na vida (47,3%), não apresentava relacionamento estável (78,9%) e possuíam vida sexual ativa (90,8%). Grande parte (63,3%) informaram nunca ter feito uso de preservativos e a maioria apresentou história pregressa de IST (71,1%). Dentre os fatores de risco avaliados, obteve-se dois fatores com significantes associados ao desfecho de soroprevalência do AgHBs. A variável idade <30 anos e a variável PCR *G. vaginalis*. No que concerne as citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF α quantificadas, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos reagentes e não reagentes.

Palavra-chave: Mulheres, Soroprevalência, Hepatites.
Agência de fomento: FAPESB

ABSTRACT

Bittencourt, R. S. **Seroprevalence of hepatitis C virus, detected through anti-hvc and hepatitis B virus, detected by surface antigen (HBsAg), in women attended at Health Units of the Family in the city of Vitoria da Conquista (BA).** 74 f. 2016. Dissertation (Master in Biosciences) - Multidisciplinary Health Institute, Federal University of Bahia, Vitoria da Conquista, 2016.

Viral hepatitis is the development of liver inflammation that may be caused by five different viruses: HAV, HBV, HCV, HDV, LVH, and the disease known as hepatitis A, B, C, D and E, respectively. Hepatitis B and C are silent progressions often asymptomatic. In the acute phase, clinical picture ranges from mild inflammation, in rare cases, to acute or fulminant hepatic failure. Between 5 and 10% of those infected by HBV and HCV at 80% progress to chronic form of hepatitis. These cases can occur by hepatic fibrosis, cirrhosis or hepatocellular carcinoma development. The main hepatitis B and C transmission routes are: horizontal, sharing sharps, blood transfusion and blood products for solution of continuity of skin and mucous, vertical and sexual transmission, with the latter two being the most common way of HBV transmission. This study concludes with a survey started in 2011, where research has been carried out on several microorganisms associated with sexually transmitted infections (STIs) in women attending Family Health Units (FHUs). The objective of this study was to evaluate the seroprevalence of HBV surface antigen, anti-HCV and its associated factors in women attended at Family Health Units in the city of Vitória da Conquista - BA, correlating the results with epidemiological characteristics of this population and the profile of cytokines. For this study, it was used a sample of 294 women attending the Family Health Units (FHU), located in urban and rural areas in the city of Vitoria da Conquista. Blood serum samples were collected and used in the period of May, June and July 2011 to January 2012, in the nursing or physician offices. At each of the five Family Health Units, study participants' serological detection was performed by ELISA. They were assayed for serum HBsAg for the diagnosis of hepatitis B and anti-HCV hepatitis C. Thus, it identified a prevalence of 6.1% (18) for HBsAg and no seroprevalence for anti-HCV. The samples were obtained with the following socio-demographic characteristics: a prevalent age group was between 26 and 35 years (29.9%), an age range of sample between 14 and 78 years, living mostly in urban areas (75, 5%), brown colored (57.86%) and incomplete primary education (38.1). The sexual health profile showed that most women had a sexual partner in life (47.3%), had no stable relationship (78.9%) and had active sex life (90.8%). Most (63.3%) reported never having used condoms and most had a history of STIs (71.1%). Among the risk factors evaluated, we obtained two factors with significance associated with the outcome of seroprevalence of HBsAg. The variable age <30 years and a variable PCR *G. vaginalis*. Regarding IL-1 β cytokine, IL-6 and TNF α quantified, there was no statistically significant difference between the reagent and non-reagent groups.

Keyword: Women, Seroprevalence, Hepatitis.

Funding agency: FAPESB

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	História da Hepatite B	17
2.1.1	Caracterização do Vírus da Hepatite B – HBV	18
2.2	História da Hepatite C	20
2.2.1	Caracterização do Vírus da Hepatite C – HCV	20
2.3	Distribuição global dos vírus HBV e HCV	22
2.4	Imunopatogenia e fases clínicas das Hepatites B e C	23
2.5	Marcadores Virais das Hepatites B e C	27
2.6	Diagnóstico	29
2.7	Tratamento para hepatites B e C	31
3	OBJETIVOS	33
3.1	Objetivo geral	33
3.2	Objetivos específicos	33
4	MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1	Casuística	34
4.2	Coleta das amostras	35
4.3	Ensaio sorológicos	36
4.4	Delineamento do perfil clínico-epidemiológico	36
4.5	Análise estatística	37
5	REFERÊNCIAS	38
	ANEXO 1	44
	ANEXO 2	45
	ANEXO 3	46
	CAPÍTULO 1	49
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Características dos marcadores virais durante o curso da infecção aguda por HBV.....	28
Figura 2	Características dos marcadores virais durante o curso da infecção crônica por HBV.....	28
Figura 3	Características dos marcadores virais durante o curso da infecção pelo HCV.....	29
Figura 1	Quantificação de IL-1 β , IL-6 e TNF α (pg/mL) no plasma sanguíneo	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Interpretação dos marcadores da hepatite B.....	30
Tabela 2	Interpretação dos marcadores da hepatite C	30
Tabela 1	Soroprevalência do AgHBs e anti-HCV em mulheres atendidas nas unidades de saúde	58
Tabela 2	Deteção de AgHBs sua relação com o perfil sociodemográfico e de saúde sexual da população de mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, 2016	59
Tabela 3	Intervalo de idade das amostras reagentes para AgHBs	60
Tabela 4	Perfil das mulheres caso e controle para hepatite B em relação à presença de Mollicutes, M. hominis, M. genitalium, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis ou Chlamydia trachomatis detectados por PCR convencional em amostras de swab vaginal e para Treponema pallidum detectados por testes treponêmicos e não treponêmicos de mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, em estudos correlatos, entre 2011 e 2016	61
Tabela 5	Associações das variáveis reagentes para AgHBs em mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, 2016, preditos por regressão logística, N = 294	62

LISTA DE SIGLAS

IST	Infecção sexualmente transmissível
OMS (WHO)	Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)
IL – 1 β	Interleucina – 1 β
IL – 6	Interleucina – 6
IL – 1	Interleucina – 1
IFN- γ	Interferon gama
TNF - α	Fator de Necrose Tumoral <i>Alfa</i>
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
CD	Grupo de diferenciação
TH	T auxiliares (T Helper)
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
ELISA	Ensaio Imunoenzimático Ligado à Enzima
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
CDC	Centro de Controle de Doenças
RPR	Reação de Teste Rápido
BA	Bahia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
USF	Unidade Saúde da Família
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EDTA	Ácido Etileno di-amino Tetra Acético
IC	Intervalo de Confiança
OR	Taxa de Probabilidade(OddsRatio)
pg	Picogramas
nm	Nanometro
ml	Mililitros
μ l	Microlitro
min	Minutos
s	Segundos
C	Celso
HAV	Vírus da Hepatite A
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite V
HDV	Vírus da Hepatite Delta
HEV	Vírus da Hepatite E
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
Anti-HCV	Anticorpo do Vírus da Hepatite C
Anti-HBs	Anticorpo do Marcador de Superfície do Vírus da Hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo do Marcador de Replicação do Vírus da Hepatite B
AgHBs	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
AgHBe	Antígeno de Replicação do Vírus da Hepatite B
AgHBc	Antígeno do Core do Vírus da Hepatite B

HCC	Hepatocarcinoma
AgAu	Antígeno Austrália
ORF	Região Aberta de Leitura
DNA	Desoxirribonucleico
RNA	Ribonucleico
UTR	Região não Traduzida
ALT	Alaninaaminotransferase
FHA	Falha Hepática Aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
LAM	Lamivudina
ADV	AdefovirDipivoxil
LDT	Telbivudina
ETV	Entecavir
TFV	Tenofovir
DAAS	Agentes Antivirais de Ação Direta
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
PNI	Programa Nacional de Imunizações

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais estão entre as diversas patologias que alteram a fisiologia hepática, estas são consideradas uma síndrome clínica que pode ser causada por cinco diferentes tipos de vírus não relacionados: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite Delta (HDV) e vírus da hepatite E (HEV), sendo a doença denominada de hepatite A, B, C, D ou E, respectivamente. O desenvolvimento destas doenças tende a ser autolimitado, entretanto, infecção pelos vírus HBV, HCV e HDV pode levar a cronicidade e evolução para quadros clínicos severos e muitas vezes irreversíveis (ELZOUKI et al., 2014; SEO et al., 2013; TRAORE et al., 2012; ABBAS et al., 2015; BOLTJES, 2014).

A contaminação pelo HBV e HCV pode ocorrer pelas vias: vertical, durante a gestação ou parto; horizontal, através de transfusão de sangue ou hemoderivados e uso compartilhado de materiais cortantes ou ainda por contato sexual. Vale ressaltar, entretanto, que a transmissão por via vertical ou por contato sexual é rara para HCV diferentemente para o HBV, em que essas vias de transmissão ocorrem com frequência. Devido a grande relevância da transmissão da hepatite B através de contaminação sexual, esta é considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) (VILLAR et al., 2015; CHOU, 2012; ABBAS et al., 2015; BOLTJES, 2014; SAEED et al., 2014).

O desenvolvimento das hepatites B e C é normalmente insidioso e em virtude da ausência de sintomatologia muitas pessoas não suspeitam ser portadoras do vírus. Este perfil faz com que não haja uma procura por um serviço de saúde específico, dificultando o diagnóstico e intervenções precoces. É frequente a ocorrência de diagnóstico apenas quando o indivíduo se submete a uma avaliação de rotina ou por investigação de outra patologia (BOLTJES, 2014., ELZOUKI et al., 2014).

Quando contaminados pelo HBV ou HCV, os portadores passam pela fase aguda, em geral assintomática. No entanto, alguns portadores podem apresentar quadro clínico com duração de várias semanas, caracterizado por icterícia, colúria, fadiga extrema, náuseas, vômitos e dor abdominal. Em casos raros, por infecção pelo HBV, o indivíduo pode desenvolver insuficiência hepática aguda, podendo evoluir à óbito (CHOU, 2012; LIANG, 2009).

Aqueles que não conseguem soro converter, ou seja produzir títulos suficiente de anticorpos para neutralizar o vírus, durante os seis primeiros meses, passam a ser considerados portadores crônicos. Estes podem agrupar-se em: portadores crônicos sintomáticos ou assintomáticos. O quadro clínico em portadores sintomáticos caracteriza-se por presença de

fadiga, distúrbio do sono, dor no quadrante superior direito do abdome e o desenvolvimento de lesão hepática progressiva que pode resultar em fibrose, cirrose até carcinoma hepatocelular (ABBAS et al, 2015; BOLTJES, 2014; GIERSCH, 2015; FERREIRA, 2000; LEVINSON, 2010; BOYER, 2000, HADZIYANNIS, 2010, PRECIADO et al, 2014).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo HBV e dentre essas, 400 milhões, podem desenvolver a forma crônica. Para o HCV, o risco de cronicidade da infecção é proporcionalmente maior, a estimativa é de 200 milhões de pessoas portadoras da fase crônica da doença, o que equivale a 80% dos infectados e dentre estes 3-11% tendem a desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular. São estes elevados índices que justificam os esforços de alta prioridade para a prevenção, diagnóstico, controle e tratamento das hepatites virais (NELSON et al, 2014).

Um dos grandes impactos para as mulheres é a transmissão destes vírus pela via vertical. Estes dados no Brasil são demonstrados pelo Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais. Para o HBV esta via de transmissão é considerada a 3ª categoria mais frequente de infecção, com uma taxa de 5,9% e a maior causa de desenvolvimento crônico da hepatite B são em crianças infectados pela via vertical até os 2 primeiros anos de vida (HADZIYANNIS, 2010; BRASIL, 2012).

No caso da hepatite C a transmissão vertical ocupa o 7º lugar, conforme o Boletim Epidemiológico, com a taxa de (0,3%) que embora rara, representa a principal causa de hepatite C em Pediatria (PAIS, et al. 2012; BRASIL, 2012).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 História da Hepatite B

No ano de 1895 foi observado quadro de icterícia, fadiga, anorexia e queixas digestivas em trabalhadores do porto de Bremen, na Alemanha e nos detentos em Merzig, ambos os grupos haviam recebido a vacina contra a varíola preparada com linfa humana, por via parenteral, o quadro clínico foi associado à vacinação, mas ainda não se tinha uma explicação para o ocorrido (REUBEN, 2002). A transmissão da hepatite por inoculação parenteral de soro humano foi somente estabelecida nos fins dos anos trinta, quando em 1937, Findlay e MacCallum descreveram casos de icterícia ocorridos de dois a sete meses após a inoculação de vacina preparada com adição de soro humano. Outros estudos também corroboraram estes achados reafirmando que a adição do soro humano em vacinas seria um veículo de transmissão da doença icterícia. Observou-se ainda que o período de incubação da hepatite transmitida por via parenteral era mais longa do que a transmitida pela via oral, mas ainda era desconhecido o agente causador, sendo denominada a doença de hepatite do soro (FONSECA, 2010).

Apenas em 1963 foi identificado o vírus da hepatite B (HBV), de forma acidental, quando o geneticista americano Baruch Blumberg, ao estudar anticorpos contra lipoproteínas séricas observou a existência de um antígeno que reagia com o soro de dois doentes politransfundidos (LOCARNINI et al, 2011; BLUMBERG et al, 1967). Inicialmente este antígeno recebeu três identificações: Antígeno Vermelho, devido a característica de sua coloração, Antígeno Bethesda, devido ao local da descoberta e por último Antígeno Austrália por ter sido descoberto no soro do aborígine australiano, recebendo a nomenclatura de AgAu (ALTER, 2003, SEEFF et al, 1987). A relação do AgAu com a hepatite do soro foi descrita por Baruch Blumberg em 1967, porém esta hipótese foi refutada pela comunidade científica na época. A confirmação veio em seguida quando outro pesquisador, Alfred M. Prince, constatou a presença do antígeno, denominado por ele antígeno S, em pacientes politransfundidos e diagnosticados com hepatite do soro e confirmou que este era o mesmo antígeno AgAu (FONSECA, 2010; PRINCE, 1968). Estudos posteriores através de microscopia eletrônica descreveram a morfologia do AgAu como partículas esféricas medindo aproximadamente 20 nm de diâmetro. Outras estruturas tubulares com um diâmetro semelhante e cerca de 150 nm de comprimento também foram observadas (ZUCKERMAN, 1971). Uma terceira partícula identificada estava presente em cerca de um terço de amostras positivas e foi descrita como uma partícula esférica com dois invólucros, o externo com um diâmetro de 45 nm e o interno

com 20 nm, morfológicamente similar ao rinovírus e semelhante a partículas encontradas em tecido hepático de pacientes com hepatite do soro (COSSART, 1971; ALMEIDA et al, 1971; COSSART, 1971; ZUCKERMAN, 1971; ALMEIDA et al, 1971). Esta estrutura foi então identificada como o vírus da hepatite do soro, denominada também como partícula de Dane, ao passo que as partículas esféricas e as formas tubulares foram identificadas como material de revestimento do vírus, não tendo potencial infectivo. O AgAu passou a ser designado como antígeno de superfície da hepatite B – AgHBs (COSSART, 1971; ALMEIDA et al, 1971; COSSART, 1971; ZUCKERMAN, 1971; ALMEIDA et al, 1971).

2.1.1 Caracterização do Vírus da Hepatite B – HBV

O HBV é um vírus envelopado que pertence à família hepadnaviridae, que inclui espécies virais do gênero *Orthohepadnavirus* que infectam mamíferos sendo exclusivamente visualizado por microscopia eletrônica. Possui tropismo para os hepatócitos, não é citopático e sua biossíntese viral é limitada ao parênquima hepático devido aos fatores de transcrição apenas presentes neste tecido (MENÉNDEZ-ARIAS et al., 2014; REESE, 2013). Morfológicamente o vírus, ou partícula de Dane, do meio externo para o interno possui as seguintes estruturas: um envelope externo lipídico que mede cerca de 42 a 45 nm de diâmetros, onde é expresso o antígeno de superfície – AgHBs, principal determinante antigênico, composto pelas proteínas L (*large*), M (*midle*) e S (*Small*), este envelope envolve o nucleocapsídeo icosaédrico, com 25 a 27 nm de diâmetro, que por sua vez, expressa dois antígenos do core o AgHBc e o AgHBe. O nucleocapsídeo protege o genoma viral e a DNA polimerase (LUCIFORA, 2011; CAMPUS, 2003). As outras partículas detectadas na microscopia eletrônica são as esféricas e as tubulares que são revestidas pelo antígeno de superfície dando-lhes capacidade antigênicas embora não sejam infectantes (MENÉNDEZ-ARIAS et al, 2014). Na transmissão apenas uma partícula viral é capaz de infectar o ser humano e sua replicação é em torno de 10^{11} cópias por mL de soro por dia, com período de incubação que varia em média de 6 a 8 semanas, podendo ser verificado no soro a elevação dos seus marcadores, à medida que a replicação do vírus ocorre (SAEED et al, 2014; REESE, 2013; FONSECA, 2007; PUNGPAPONG, 2007).

O genoma do HBV é constituído por duas fitas de DNA de extensões diferentes, com aproximadamente 3.200 pares de bases. A fita longa, de polaridade negativa, detém toda informação genética, possui conformação circular e está covalentemente ligada a polimerase viral. A fita mais curta, de polaridade positiva é parcialmente circular. Existem quatro grandes sobreposições de região aberta de leitura (ORF) codificadoras de proteínas (CAMPUS, 2003).

O Gene S codifica as três proteínas, L, M e P, constituintes do antígeno de superfície AgHBs (GROB, 1998; LUCIFORA, 2011). As proteínas codificadas no gene pré-C/C são consideradas dois componentes virais, sendo um polipeptídeo que compõem o nucleocapsídeo, o antígeno HB-core (AgHBc) que é expressa na membrana dos hepatócitos e uma proteína pós-translacional que converte o AgHBc no antígeno Hbe (AgHBe), mensurável no sangue. Embora a função do AgHBe ainda não seja bem compreendida, este é aceito como um marcador para replicação viral em curso e infectividade (CAMPUS, 2003; GROB, 1998). O gene P é responsável pela expressão da DNA polimerase viral. Já os produtos do gene X acredita-se que exercem várias funções de regulação para o próprio vírus e para os efeitos transativadores (GROB, 1998).

Atualmente o HBV tem 10 genótipos identificados pelas letras do alfabeto de A-J. A divisão do HBV em genótipos é determinada através de divergência de nucleotídeos de 8% na sequência completa do genoma, com ao menos 4 % desta divergência no gene S, por ser esse considerado o mais conservado. Os genótipos são também subdivididos em subgenótipos caso a alteração na sequência de nucleotídeo seja entre 4% e 7,5% (CROAGH et al., 2015; YUEN, 2007; KRAMVIS, 2008).

A replicação do HBV ocorre exclusivamente nos hepatócitos humanos, embora o DNA viral possa ser encontrado em células mononucleares do sangue periférico. A entrada nos hepatócitos é mediada pela ligação do antígeno de superfície do envelope viral a receptores da célula alvo. Após a interiorização, o vírus se degenera no citoplasma e o DNA e a polimerase viral atingem o núcleo celular. Utilizando a polimerase do hospedeiro, o DNA do vírus se torna um DNA circular covalentemente fechado (cccDNA), extremamente estável sendo o modelo para a transcrição do RNA viral e formação de novas cópias do DNA viral. Mesmo cessado o processo de replicação, o cccDNA pode ser encontrado nos hepatócito (LUCIFORA, 2011).

O vírus, pode ainda, apresentar cepas com mutações. A mais conhecida é a que ocorre no segmento pré-core do genoma do HBV gerando um códon que indica parada de transcrição. Nesta situação o AgHBe não é mais produzido, embora a replicação viral continue inalterada. A infecção humana por esta mutante parece associar-se a formas graves de hepatopatias (NAOUMOV, et al; 1992, FERREIRA, 2000).

Uma outra mutação, menos comum, pode ocorrer no gene S, responsável em expressar as proteínas do antígeno de superfície AgHBs. Variações neste gene podem resultar em uma alteração conformacional do epítipo de reconhecimento do anticorpo neutralizante anti-HBs, de modo que possa não vir a ser reconhecido pelos anticorpos mesmo em indivíduos vacinados (CROAGH, 2015).

2.2 História da Hepatite C

Com o desenvolvimento de diagnósticos específicos para a hepatite A e B na década de 70 tornou-se claro que a maioria dos casos de hepatite, resultante de transfusão de sangue, não eram causadas pelos agentes das hepatite A e hepatite B, entretanto havia indícios de que era um vírus pequeno, envelopado e que contaminava chimpanzés (LAVANCHY, 2011).

Foi apenas em 1989 através de técnicas moleculares que o vírus foi identificado. Para isto criou-se bacteriófagos com materiais infecciosos de portadores de hepatite não A e não B (NANBH) e de chimpanzés, resultando em uma biblioteca de cDNA. O resultante cDNA foi misturado com o plasma de chimpanzés infectados e ao ser tratado com ribonucleases perdeu o sinal de hibridização, o que não ocorreu ao tratamento com desoxirribonucleases, caracterizando desta forma a composição do genoma do novo vírus exclusivamente formado por RNA (HOUGHTON, 2009; CHOO, 1989). O vírus descoberto foi denominado vírus da hepatite C, ou HCV, possui um genoma constituído por 5000 a 10000 nucleotídeos em uma única fita de RNA com uma única fase de leitura aberta (CHOO, 1989).

2.2.1 Caracterização do Vírus da Hepatite C – HCV

O HCV é um vírus da família flaviviridae, gênero *Hepacivirus*, que além de tropismo pelos hepatócitos infecta também células mononucleares. Caracteriza-se por ser um vírus de RNA que contém um envelope proteico e um core que alberga o genoma viral (PRECIADO, 2014).

A sua transmissão é predominantemente pela via parenteral, através de uso compartilhado de materiais cortantes, transfusão de sangue ou hemoderivados. Embora ainda ocorra a transmissão através de transfusão de sangue e hemoderivados, desde 1992 passou a ser obrigatório a realização de testes para detecção do HCV em todas amostras de doadores. As vias sexual e vertical não estão bem esclarecidas para a transmissão do HCV. Da mesma forma, maiores estudos são necessários para estabelecer relação de risco de transmissão em co-infecções com outras ISTs, tais como o HIV/AIDS, especialmente para aquelas que podem resultar em lesões genitais, como clamídia, cancro mole e sífilis (CHOU, 2011; LAVANCHY, 2011; SAEED et al, 2014). Após infecção, taxa de replicação do HCV é de aproximadamente 10^9 cópias por mL de soro por dia (FONSECA, 2007). O período de incubação é bastante variável, em torno de 1 a 13 meses, com média de 8 meses. Não sendo normalmente detectável a presença de anticorpos anti-HCV no período de incubação (STRAUSS, 2001).

O genoma é composto por uma fita simples de RNA de polaridade positiva, com o tamanho de 9,600 nucleotídeos. Em ambas as extremidades 5' e 3' terminais do genoma existem regiões não traduzidas (UTR “untranslated region”) altamente conservadas, que flanqueiam uma grande região de leitura capaz de codificar de uma poliproteína, que a depender do genótipo possui de 3.010 a 3.0330 aminoácidos (HAN, 2013; PENIN, 2003).

A poliproteína é inicialmente traduzida em um único peptídeo e mais tarde este é processado por proteases celulares e virais dando origem às proteínas do vírus, que são divididas em estruturais e não estruturais (GUO et al. 2004). O início da codificação desta poliproteína é limítrofe a UTR 5', onde inicia-se a região de origem das proteínas estruturais, percorrendo o genoma e um pouco acima do meio localiza-se a região de origem proteínas das não estruturais. As proteínas estruturais são separadas das proteínas não estruturais pelo curto peptídeo de membrana de 63 aminoácidos, denominado p7 (MORADPOUR, 2004).

No total, esta poliproteína dará origem a dez proteínas, as estruturais, que são: nucleocapsídeo C (p22), as glicoproteínas do envelope E1 (gp35) e E2 (gp70), as não estruturais: NS2 (p23), NS3 (p70), NS4a (p8), NS4b (p27), NS5a (p56/58), NS5b (p68) e a p7 (LUO, 2004).

O mecanismo exato de invasão celular ainda é pouco conhecido, sabe-se que as glicoproteínas E1 e E2 tem um papel importante na penetração da partícula viral nas células do hospedeiro, pois auxiliam na ligação com co-receptores dos hepatócitos. Uma outra característica da E2 é que esta é mais hipervariável que a E1, pois seu gene expressa duas regiões hipervariáveis que diferem em até 80% nos genótipos de HCV (BOSON 2011; SAEED, 2014).

São descritos 7 genótipos (1 a 7) do HCV que são subdivididos em vários subtipos, 67 confirmados, 20 provisoriamente atribuídos e 21 ainda não atribuídos, e esta diversidade de genótipos e seus subtipos tem um papel importante na progressão da doença para sua fase crônica, pois, a capacidade mutagênica do vírus propicia o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro (SMITH et al, 2014).

Por analogia com outros vírus de RNA de cadeia positiva, considera-se que a replicação do HCV seja semiconservativa, embora os mecanismos desta replicação ainda não tenham sido totalmente esclarecidos, sabe-se que as proteínas não estruturais exercem importante papel nesta função. Na célula do hospedeiro, a replicação viral inicia-se com a liberação do RNA viral no citoplasma, desencadeando a síntese da poliproteína do vírus. Esta poliproteína será clivada por proteases celulares e pelas proteínas não estruturais do HCV. No processamento final do ciclo de replicação, proteínas não estruturais realizam a síntese do RNA viral passando por um

RNA negativo e ocorre o empacotamento das novas partículas de vírus que saem da célula hospedeira.

Muitas informações sobre o HCV ainda são desconhecidas devido a uma grande dificuldade do estudo da cinética das proteínas virais e resposta do hospedeiro, pois como este vírus infecta apenas humanos e chimpanzés, estes continuam a ser os únicos modelos para estudo da hepatite C. Na tentativa de diminuir esta lacuna, estudos em camundongos quiméricos vem sendo realizados, objetivando modelos experimentais para infecção pelo vírus da hepatite C (MERCER, et al. 2001; TESFAYE, 2013).

2.3 Distribuição global dos vírus HBV e HCV

As hepatites B e C tem um grande impacto na saúde mundial e a caracterização da distribuição geográfica compreende o genótipo viral e a taxa de endemicidade em relação ao tamanho da população (HANAFIAHetal, 2013; VELATI, 2011). A prevalência da hepatite B é dividida em três níveis: alta, intermediária e baixa, sendo considerada alta distribuição $\geq 8\%$ da população, intermediária entre $> 2\%$ e $< 8\%$ e baixa quando $\leq 2\%$. As regiões de alta prevalência correspondem ao Sudeste Asiático, China, Ilhas do Pacífico e África Subsaariana. As intermediárias encontram-se nos países do Mediterrâneo e Europa Oriental, Oriente Médio, Ásia Central, Sul da Ásia, Japão e Américas do Sul e Central. As regiões de baixa prevalência correspondem a América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia (VELATI, 2011).

Dentre os dez genótipos do HBV(A-J), oito (A-H) estão bem documentados de acordo a região e suas distribuições pelos continentes, com as seguintes variabilidades: África Subsaariana: genótipo D; África Ocidental: genótipo E e A; África Central: genótipo E e A; África Oriental: genótipo A e África do Sul: genótipo A. Região do Mediterrâneo, genótipo D na maioria e genótipo A ocorre na Espanha; Europa Ocidental misturas de A-D devido a vários grupos de imigrantes; Europa Oriental: genótipo A e D. Na América do Norte: genótipo de A-D devido aos imigrantes e genótipo F e B em nativos do Alasca; América Central, genótipo: H e F e América do Sul predomina os genótipos F e os genótipos A e D também ocorrem no Brasil e Argentina e o genótipo H na região da Amazônia. Já no continente Asiático, a distribuição segue da seguinte forma: Ásia Ocidental: genótipo D, Ásia Central: genótipo D e Sul da Ásia: genótipo D e A (CROAGH, 2014; CROAGH, 2015).

Já a hepatite C embora também tenha seu nível de prevalência dividido em três níveis os seus índices são diferentes. O nível alto tem um valor de prevalência acima de 3,5%, o médio, entre

1,5% e 3,5% e o baixo, menor que 1,5%, da população infectada. Geograficamente, a divisão ocorre da seguinte forma: nível alto: Centro e Leste da Ásia, Norte da África e Oriente médio; nível médio: Sul e Sudeste da Ásia, África Subsaariana, Sul da América Latina, Central e Andina, Caribe, Oceania e Europa; e nível baixo: engloba as áreas do Pacífico da Ásia, parte Tropical da América Latina e América do Norte (HANAFIAHetal., 2013).

As sete variações dos genótipos do HCV, apresentam a seguinte distribuição global: os genótipos 1, 2 e 3 apresentam distribuição mundial, sendo o 1 e 2 endêmicos na África Ocidental, enquanto o genótipo 3 é endêmico para o subcontinente indiano. Os genótipos 4 e 5 são encontrados principalmente na África, sendo o genótipo 4 particularmente endêmico no Egito e na África Central. O genótipo 6 é endêmico da Ásia enquanto a distribuição do genótipo 7 não foi completamente avaliado (PRACIADO et al, 2014).

2.4 Imunopatogenia e fases clínicas das Hepatites B e C

O HBV e o HCV são vírus não citopáticos e a destruição tecidual do fígado ocorre devido a resposta imunológica do hospedeiro de duração e severidade variáveis, afetando vários pontos de todo o parênquima hepático. Para que ocorra uma resposta imune a apresentação dos antígenos virais aos linfócitos é realizada através da associação dos peptídeos ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (SAEES, 2004).

O MHC de classe II é restrito a apresentação para as células T auxiliares CD4+, que se diferenciam em resposta predominantemente celular (TH1) ou predominantemente humoral (TH2) e esta última contribui para a geração de anticorpos contra antígenos do vírus, já o MHC de classe I, restringe-se a apresentação dos antígenos virais aos linfócitos T citotóxicos CD8+ que eliminam células hepáticas infectadas. Ambas respostas do sistema imune contra os antígenos virais são responsáveis tanto pela eliminação do vírus, quanto pela lesão do parênquima do fígado (GROB, 1998; BUSCA, 2014). A eliminação do vírus depende de um desenvolvimento de uma resposta vigorosa e de uma ampla diferenciação das classes de células CD4+ e CD8+, entretanto a falha nesta diferenciação e direcionamento para respostas prioritariamente citotóxicas é ineficiente para eliminar a infecção, porém forte o bastante para levar a destruição hepática (BUSCA, 2014; LI et al, 2012).

Clinicamente a hepatite B e C são semelhantes na fase aguda, podendo ser assintomáticas ou estar presentes sinais e sintomas como mal-estar, náuseas, falta de apetite, dor abdominal vaga e icterícia. Bioquimicamente ocorrem elevações abruptas dos níveis séricos de bilirrubina e aminotransferases, principalmente a ALT, com valores a partir de 2.000 UI/mL.

Essas alterações bioquímicas são marcadores sensíveis de lesão do parênquima hepático, porém não são específicas para nenhum tipo de hepatite e não guardam correlação direta com a gravidade da doença. Em paralelo, pode ser detectado através de teste moleculares a presença do genoma viral no fígado ou no soro. Após alguns dias da infecção, podem ser detectados antígenos virais ou anticorpos através de sorologia. Histologicamente podem ser observados graus variados de necrose dos hepatócitos (GROB, 1998; CDC, 2016).

Hepatite aguda fulminante ou falha hepática aguda (FHA) é mais comum na hepatite B e ocorre em cerca de 1% dos casos. A FHA é caracterizada por deficiência funcional grave do fígado, com alteração de todo o seu metabolismo. A capacidade de metabolização de substâncias endógenas como hormônios, bilirrubinas, vitaminas e mesmo medicamentos encontra-se depletada (PUNGPAPONG, 2007; FATTOVICH et al, 2008; HADZIYANNIS, 2010; LIU et al, 2010; MCMAHON, 2009; VALSAMAKIS, 2007; TREPÓ, 2014).

Hepatite crônica é proporcionalmente mais comum para hepatite C, embora a prevalência de infectados seja menor, cerca de 80% envolvem para esta fase. Hepatite B normalmente autolimitada. Os valores proporcionais são maiores para hepatite C, entretanto, devido a prevalência de infecção pelo HBV tem-se um quantitativo maior de números de portadores crônicos para hepatite B que para hepatite C (ELZOUKI et al, 2014; NELSON et al, 2014).

Na hepatite crônica os sintomas são inespecíficos, intermitentes e leves; podem aparecer queixas de fadiga, distúrbio do sono e dor no quadrante superior direito do abdome e em sua forma mais grave, pela progressão da lesão do fígado, alteração bioquímicas, com valores intermitentes, mas menores que na fase aguda (LIANGI, 2009; SAEED, 2014).

A lesão hepática é de característica necroinflamatória, mediada, em grande parte, por apoptose em associação aos linfócitos citotóxicos e com a morte celular, o parênquima vai sendo substituído por tecido fibroso de forma insidiosa, quando ocorre ligação entre as faixas de fibrose ligam-se as áreas portais subjacentes. Esse processo é gradativo e deforma a morfologia do órgão, levando a cirrose hepática e em alguns casos ao hepatocarcinoma (LARRUBIA et al, 2009; CHISARI, 1995).

Para a hepatite B a evolução crônica da doença pode ser dividida em até quatro fases, que não necessariamente são sequenciais ou obrigatoriamente ocorrerem todas em um mesmo indivíduo, pois pode ocorrer o declínio dos antígenos e o aparecimento dos anticorpos em quaisquer das fases, seja por resposta à tratamento ou por soroconversão. A conversão mais favorável é a redução dos níveis séricos do antígeno de superfície (AgHBs) e a presença de níveis detectáveis do anticorpo anti-HBs, sendo esta situação considerada o mais próximo da

cura, indicando desenvolvimento de imunidade no hospedeiro (HADZIYANNIS, 2010; VALSAMAKIS, 2007).

A primeira fase ou fase de tolerância imunológica ou fase de replicação, é caracterizada pela presença dos antígenos AgHBs e AgHBe com altos níveis séricos do DNA-HBV, acima de 10^9 cópia mL, alanina aminotransferase normal ou discretamente elevada, com ausência ou pequena agressão ao parênquima hepático devido a reação inflamatória. Esta primeira fase ocorre mais comumente em portadores que foram infectados pela via vertical (materno-fetal) com mães AgHBe positivo ou ainda nos primeiros dois anos de vida e sua duração é variável podendo perdurar por até 3 décadas, enquanto que em condições de transmissão horizontal e portadores acima de 2 anos é uma fase curta e dificilmente reconhecível, podendo ser caracterizada como fase inicial da doença (YIM & LOK, 2006; NUNES, 2009; HADZIYANNIS, 2010; PUNGPAPONG, 2007; LAI, 2007; MCMAHON, 2009; VALSAMAKIS, 2007). Em um estudo em Taiwan com 240 pacientes (54% homens, em torno de 27 anos), que apresentaram esta fase, apenas 5% progrediram para cirrose e nenhum para hepatocarcinoma durante um período de rastreamento de mais de 10 anos (YIM & LOK, 2006). Esta fase ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que alterações no sistema imune estejam associadas a ação indutora da tolerância ao AgHBe (NUNES, 2009).

A fase de tolerância imunológica pode levar a uma segunda denominada fase de reatividade imune contra o HBV. Nesta o sistema imune reconhece os epítomos virais expressos pelos hepatócitos infectados, deflagrando a resposta celular citotóxica e posteriormente a humoral. Esta fase promove o desenvolvimento da necrose e inflamação com consequente morte das células do parênquima hepático e o aparecimento de níveis mais extensos de fibrose. Observa-se a elevação em duas vezes dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e o declínio dos níveis de AgHBe e DNA-HBV, que chegam a níveis de 10^5 cópias mL e 10^7 cópia mL, mas ambos ainda são detectáveis no soro. A taxa de depuração de AgHBe, soroconversão para anti-Hbe, geralmente é espontânea e varia de 3% a 12% da população infectada, aumentando em 2-3 vezes se em tratamento. No entanto, em torno de 12% a 20% dos portadores permanecem AgHBe positivo com diversos e recorrentes episódios de reagudização, o que contribui para o progresso da lesão hepática e a evolução para fibrose e cirrose. Alguns portadores nesta fase ainda podem ser assintomáticos, outros apresentar sintomas intensos e um percentual muito pequeno pode ter uma resposta exacerbada evoluindo para hepatite fulminante e morte em 1% dos casos (PUNGPAPONG, 2007; FATTOVICH et al, 2008; HADZIYANNIS, 2010; LIU et al, 2010; MCMAHON, 2009; VALSAMAKIS, 2007; TREPÓ, 2014)

A terceira fase é a não replicativa que caracteriza o portador crônico inativo, e onde se enquadra a maioria dos pacientes cronicamente infectados. Esta fase é descrita pela presença no soro do AgHBs e de anticorpos anti-HBe, devido a soroconversão ocorrida na fase anterior. A normalização dos níveis de ALT e ainda a presença do DNA-HBV, em níveis extremamente baixos ou indetectáveis, a uma taxa de replicação de cerca de 10^4 cópia mL, a depender da sensibilidade dos testes utilizados para verificação. Histologicamente, o indivíduo pode apresentar necroinflamação e graus variados de fibrose residual. A ocorrência de cirrose está relacionada a lesões graves ocorridas na fase de reatividade imune, podendo estar presente a descompensação hepática ou o desenvolvimento de hepatocarcinoma, embora em baixa incidência. A evolução deste estágio pode ocorrer de três formas: 1. Permanência no estado de portador inativo, o que ocorre com a maioria dos pacientes durante muitos anos e estes não desenvolvem doença hepática progressiva; 2. Soroconversão do AgHBs com a produção de anticorpos Anti-HBs, este é considerado o prognóstico mais favorável em conjunto com a presença do anticorpo anti-HBe, pois não ocorre a progressão da doença, e a ocorrência é de aproximadamente 0,5% a 2% em países ocidentais e 0,1% a 0,8% em países orientais; 3. Apresentar reativação espontânea da hepatite B crônica ativa, em 20% a 30% dos casos, devido a persistência do DNA viral integrado ao genoma do hepatócito, predispondo-se à reativação do vírus, pode ser detectada ou não a presença dos antígenos AgHBe e AgHBs, em situações de imunossupressão ou mutação no genoma viral (PUNGPAPONG, 2007; HADZIYANNIS, 2013; NUNES, 2009; MCMAHON, 2009; VALSAMAKIS, 2007).

A fase de reativação, ou quarta fase, pode ocorrer espontaneamente, estando relacionada a mutações no vírus ou ser desencadeada por estados imunossupressores. A sororreversão do AgHBe, que indica retorno da replicação viral, pode ocorrer em 1% a 20% dos casos. Em outros 30% dos casos, mutações no gene C levam a não expressão do AgHBe, desta forma embora haja a replicação viral, esse marcador não é identificado no soro do paciente. O indivíduo é considerado portador de hepatite B crônica AgHBe negativa. A deleção no genes S, identificada em 15% dos pacientes leva a hepatite AgHBs negativa. Alguns indivíduos, em geral com idade acima dos 40 anos, observa-se uma alternância da presença no soro do AgHBe, com períodos de soroconversão e sororreversão, o que influencia também nos níveis de detecção do DNA-HBV ($< 10^5$ cópias mL⁻¹ AgHBe negativo *versus* $> 10^6$ cópias mL⁻¹ AgHBe positivo). Esta forma é potencialmente grave e progressiva devido a diferentes graus de fibrose já presentes. Os portadores com estas características clínicas apresentam fibrose moderada ou intensa, necrose inflamatória em 50% dos casos e cirrose em 25% a 40%. A eliminação espontânea do AgHBs é rara, com uma incidência de 0,5 para 1,0%. Diante das possibilidades

de alterações destes marcadores sorológicos, a fase de reativação é caracterizada principalmente pela ausência do AgHBe, presença do anti-HBe, níveis detectáveis de DNA-HBV, aumento sérico de ALT em 5 a 10 vezes e em teste histológico a presença de necrose tecidual hepática (PUNGPAPONG, 2007; HADZIYANNIS, 2013; YIM & LOK, 2006; FATTOVICH et al, 2008; NUNES, 2009; HADZIYANNIS, 2010; VALSAMAKIS, 2007)

2.5 Marcadores Virais das Hepatites B e C

Para a hepatite B os marcadores virais definem a evolução e tempo de infecção caracterizando a hepatite aguda (figura –1) ou crônica (figura-2). Cronologicamente na infecção aguda o primeiro marcador a aparecer é o próprio DNA-HBV e em seguida, o AgHBs. O antígeno de superfície (AgHBs) pode ter níveis detectáveis no soro a partir de 1 a 12 semanas após a exposição aos vírus, dependendo de características individuais, estando na maior parte da população presente a partir de 4 semanas. A detecção do AgHBs pode preceder de um a dois meses o aparecimento de sintomas clínicos da fase aguda e sua presença pode ser quantificada até cerca de 24 semanas após a infecção. Em portadores de hepatite B crônica o antígeno AgHBs se mantém continuamente detectável, exceto nos casos de mutação do gene S (KUHNS, 2006, CDC, 2016; VALSAMAKIS, 2007). O AgHBe é o marcador que se correlaciona com a presença de títulos elevados do vírus, a replicação viral e maior capacidade infectiva podendo ser detectável entre 4 a 16 semanas pós-contágio e sendo depurado no pico das manifestações clínicas da fase aguda (LIANG, 2009; KUHNS, 2006, CDC, 2016; VALSAMAKIS, 2007; VILLAR et al, 2015; TREPÓ, 2014).

Os anticorpos contra o HBV surgem em tempos diferentes durante a infecção viral. Inicialmente observa-se a produção do anti-HBc da classe IgM, cerca de 2 semanas após a possibilidade de detecção do AgHBs, podendo ser detectável por 6 a 9 meses. Outro anticorpo relacionado com o antígeno do core anti-HBc é o da classe IgG, que será detectável por toda fase crônica. Uma observação deve ser feita em caso de reagudização da doença em que pode ressurgir o anti-HBc-IgM, mas em níveis mais baixos que a fase aguda (KUHNS, 2006; TREPÓ, 2014). Para avaliar a exposição ao HBV, a dosagem de anticorpos IgM e IgG anti-HBc é considerado o marcador mais confiável, pois pode esclarecer situações em que a ausência do AgHBs representa falsos-negativos como: (1) o período de janela imunológica de fase aguda, que representa o intervalo de tempo entre o declínio do AgHBs e a detecção do anticorpo anti-

HBs, (2) anos após a infecção aguda ter findado e anticorpo anti-HBs diminuir para níveis não detectáveis (VILLAR et al, 2015).

O anticorpo anti-HBe, é detectável após a redução dos níveis do AgHBe, indicando o fim da fase replicativa. O anticorpo anti-HBs, surge no soro, geralmente, na 32ª semana pós-infecção, em média 8 semanas após o declínio do AgHBs. A presença desta soroconversão indica o início do período de recuperação da fase aguda e evolução para uma cura clínica (LIANG, 2009; CDC, 2016). Este período de aproximadamente 8 semanas onde não é detectável nem o antígeno de superfície nem o seu anticorpo é denominado de janela imunológica para estes marcadores. Um outro período de janela imunológica é o tempo que leva para a detecção do AgHBs no logo após a exposição (VELATI, 2011; VALSAMAKIS, 2007). Uma outra característica do anti-HBs é de ser o único anticorpo que confere imunidade ao HBV, podendo este ser considerado marcador de infecção prévia, ou estar presente isoladamente em pessoas vacinadas contra o vírus (TREPÓ, 2014).

Para os portadores que desenvolvem a infecção crônica têm-se um padrão inicial semelhante a infecção aguda com os marcadores DNA-HBV, AgHBs, AgHBe e anti-HBc. Nestes indivíduos, no entanto, persiste a replicação viral, a presença do DNA-HBV e positividade do AgHBs. A dosagem do antígeno AgHBe, a depender da presença de mutação pode ter resultado negativo (LIANG, 2009).

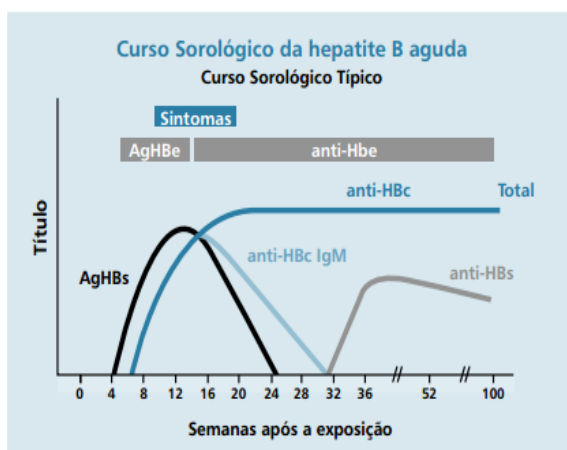


FIGURA – 1 Características dos marcadores virais durante o curso da infecção aguda por HBV – Ministério da Saúde, 2008

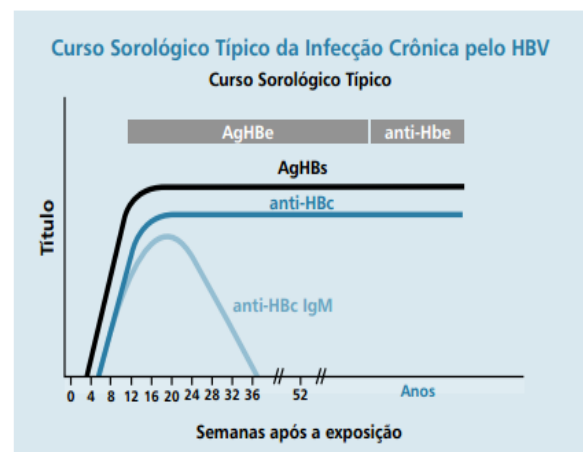


FIGURA – 2- Características dos marcadores virais durante o curso da infecção crônica por HBV – Ministério da Saúde - 2008

Diferentemente da hepatite B, na hepatite C (figura -3) existe apenas dois tipos de marcadores virais. O RNA-HCV dosado a partir de técnicas moleculares, pode ser encontrado em torno de uma semana pós-contágio. A detecção do anticorpo anti-HCV inicia-se durante a fase aguda. O anticorpo é detectável entre a 10ª e 11ª semana de infecção em 40% dos casos,

na 15ª semana em 80% dos casos e após 6 meses de contágio em 100% dos infectados. O anti-HCV é marcador permanente para infecção pelo vírus da hepatite C, a ausência do RNA indica cura da hepatite C, seja espontânea o que ocorre em 15% dos infectados ou pelo tratamento. O que caracteriza a hepatite C crônica é a detecção contínua do RNA-HCV por período superior a 6 meses (CDC, 2016).

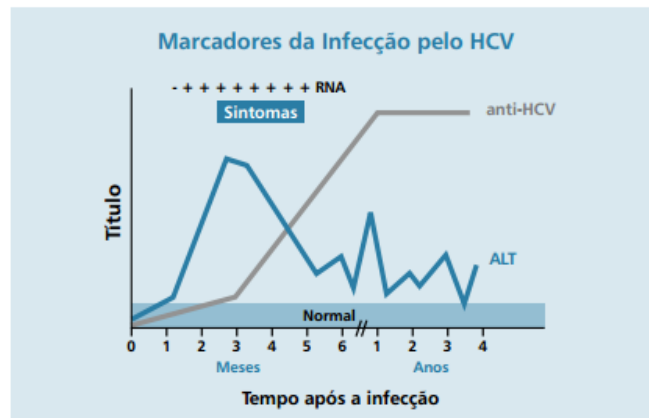


FIGURA – 3- Características dos marcadores virais durante o curso da infecção pelo HCV – Ministério da Saúde, 2008

2.6 Diagnóstico

A realização do diagnóstico é extremamente importante para a escolha do tratamento antiviral eficaz e monitorização de acordo com a fase, aguda ou crônica, reduzindo possíveis complicações causadas por essas enfermidades (VILLAR et al, 2015). O diagnóstico primário de infecção por HBV e HCV é feita usando testes sorológicos para a detecção de antígenos e anticorpos contra estes vírus. Com a confirmação ou a suspeita de um falso-negativo testes qualitativos e/ou quantitativos moleculares são usados para quantificar a carga viral, determinar os genótipos mutantes e de resistência para o tratamento antiviral adequado (LOPES e SCHINONI, 2011; WASFI, 2001).

Diversos métodos de imunoensaio foram descritos como técnicas gerais e versáteis para a identificação destes agentes patogênicos. A mais comumente e também tradicionalmente técnica de imunoensaio utilizada para a detecção do vírus HBV e HCV é o ELISA. Outras técnicas também são utilizadas como: ímunoquimioluminescência e imunoensaio de fluxo lateral, o imunocromatográfico empregados nos testes rápidos (HEIAT; RANJBAR; ALAVIAN, 2014). Para o diagnóstico pesquisa-se os antígenos e anticorpos para a hepatite B e o anti-HCV para a hepatite C. Também pode ser realizada a pesquisa dos antígenos AgHBs e AgHBc para

hepatite B no tecido hepático através de técnicas como imunohistoquímica (LOPES e SCHINONI, 2011; WASFI, 2001).

Entre os métodos moleculares, os testes de amplificação de ácidos nucleicos, a reação em cadeia de polimerase (PCR) é o mais utilizado na detecção do DNA-viral para HBV e o RNA-viral para o HCV. Através de técnicas moleculares, pode ser realizada a quantificação da carga viral, e identificação da genotipagem do vírus, o que é importante na avaliação de pacientes com infecção crônica quanto ao tipo e duração do tratamento e na avaliação da resposta e resistência à terapia antiviral (VILLAR et al, 2015; VALSAMAKIS, 2007; WILKINS, 2010).

As interpretações dos marcadores sorológicos seguem os critérios que estão descritos nos quadros abaixo:

Tabela – 1: Interpretação clínica de marcadores sorológicos de infecção vírus da hepatite B.

Marcador	Interpretação								Características
	Susceptível	Incubação	Fase aguda	Fase aguda final ou hepatite crônica	Início fase convalescente	Imunidade (infecção passada recente)	Imunidade de (infecção passada)	Imunidade de (vacinal)	
AgHBs	-	+	+	+	-	-	-	-	Marcador de Infecção Positivo em fase da infecção aguda e persistentemente durante infecção crônica
Anti-HBs	-	-	-	-	-	+	(+) (-)*	+	Recuperação da infecção aguda ou imunidade devido à vacinação
AgHBe	-	-	+	(+) (-)**	-	-	-	-	Associado com altas cargas virais Presente na fase de Imunotolerância
Anti-HBe	-	-	-	(-) (+)***	-	+	-	-	Baixo na fase replicativa
Anti-HBc IgM	-	-	+	-	+	-	-	-	A infecção aguda; principal marcador sorológico na janela sorológica entre desaparecimento de HBsAg e aparecimento de anticorpos anti-HBs Pode ser positivo durante exacerbação grave da infecção crônica
Anti-HBc IgG	-	-	-	+	+	+	+	-	Exposição a infecção Presente em associação com HBsAg em infecção crônica Presente em associação com anti-HBs após a recuperação da infecção aguda Presença isolada pode significar infecção oculta

Fonte: Ministério da Saúde- Departamento de Vigilância Sanitária -2005; 2008; 2015, Trepó, 2014

* Com o passar do tempo, o anti-HBs pode estar em níveis indetectáveis pelos testes sorológico.

** Fase crônica não replicativa (3ª) e reativação (4ª)

*** Fase crônica não replicativa (3ª) e reativação (4ª)

Tabela – 2: Interpretação clínica de marcadores sorológicos de infecção pelo vírus da hepatite C de acordo com Trepó, 2014.

Marcador	Interpretação
Anti-HCV	Indica contato prévio com o vírus HCV, mas não define se recente ou tardio.

Fonte: Ministério da Saúde- Departamento de Vigilância Sanitária -2005; 2008; 2015

No Brasil, para o controle destas patologias algumas políticas de saúde relacionadas foram criadas, e dentre estas está a criação, em fevereiro de 2002, do Programa Nacional de Hepatites Virais (PNHV), que visa estabelecer diretrizes e estratégias junto às diversas áreas programáticas do setor Saúde e aos níveis do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como alguns de seus objetivos o desenvolvimento de ações de promoção da saúde, prevenção e assistência aos pacientes com hepatites virais; reforço à vigilância epidemiológica e sanitária; organização, regulamentação, acompanhamento e avaliação das ações de saúde na área de hepatites (BRASIL, 2002; BRASIL, 2005). Estas duas enfermidades também foram incluídas na lista nacional de doenças de notificação compulsória de acordo com a Portaria nº 2.472 do Ministério da Saúde, de 31 de agosto de 2010 (BRASIL, 2012).

Os critérios adotados atualmente pelo SUS para que sejam considerados casos confirmados para a hepatite B são os resultados reagentes para um ou mais marcadores sorológicos: AgHBs, anti-HBc IgM e anti-HBc total (IgM e IgG). Para o diagnóstico da hepatite C, a triagem é feita com a sorologia para o anticorpo anti-HCV e a confirmação diagnóstica obtida pela detecção molecular do RNA-HCV (BRASIL, 2008).

2.7 Tratamento para hepatites B e C

O tratamento que é utilizado mundialmente para as hepatites B e C levam em consideração os estágios clínicos da doença, o nível de lesão hepática e o genótipo viral, existindo diversos medicamentos disponíveis, que podem ser usados, caso seja necessário, de forma combinada (ZHENG et al, 2014; PRECIADO et al, 2014).

Para a hepatite B os principais agentes antivirais pertencem a duas categorias, de acordo com o seu mecanismo de ação. Moduladores imunes, tais como o interferon alfa 2a e 2b, e as suas formas peguilladas, e inibidores de polimerase viral, que pertencem a família dos análogos de nucleotídeos, que inclui os seguintes fármacos: lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), telbivudina (LDT), entecavir (ETV) e tenofovir (TFV) (ZHENG et al, 2014; ZOULIM, 2006).

Em se tratando de Hepatite C, durante muito tempo o tratamento habitual era a combinação do INF-alfa peguillado com a ribavirina. A eficácia deste regime variou entre 20% -80%, dependendo da raça, o estágio da doença, infectando o genótipo. Atualmente, o desenvolvimento de novos medicamentos chamados DAAS (Agentes Antivirais de Ação Direta), que são os inibidores da formação das proteínas não estruturais do HCV, tem se mostrado mais efetivos, acima de 90%. O resultado "ideal" do tratamento anti-HCV é uma

resposta virológica sustentada (RVS), definida como RNA viral indetectável durante seis meses após a conclusão do tratamento. Entretanto, o custo destes medicamentos são elevados. Estima-se que este custo deste tratamento, pelo período de 3 meses, é superior a R\$ 200 mil, o que reduz a sua ampla utilização (PRECIADO et al, 2014; BRASIL, 2015).

Sobre a terapia profilática, através da vacinação, esta existe apenas para hepatite B. Em 1998, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde, implantou a recomendação da vacinação universal das crianças contra hepatite B a partir do nascimento. A aplicação da primeira dose nas primeiras 12-24h de vida resulta em elevada eficácia na prevenção da infecção vertical. A imunização é realizada em 3 doses intramusculares, com intervalo de 1 mês entre a 1ª e a 2ª dose, e de 6 meses entre a primeira e a 3ª dose. Em mulheres grávidas a vacina B é aplicada em três doses após o primeiro trimestre (FRANCISCO et al; 2015).

Esta vacina é composta de fragmentos do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) e a resposta imunológica gerada pelo ciclo completo de imunização confere proteção em 90% dos adultos e em mais de 95% das crianças e adolescentes saudáveis. Alguns estudos relatam que a eficácia diminui gradativamente após os 40 anos, mas os níveis de anticorpos permanecem por, pelo menos, 15 anos após a série completa de vacinação. Atualmente, no Brasil, a vacina contra a hepatite B é amplamente disponível e recomendado para os cidadãos até 49 anos de idade, mas com critérios diferenciados para população de risco como profissionais de saúde (SOUTO, 2016; DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a soroprevalência do antígeno de superfície do HBV, o anti-HCV e fatores associados em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família no município de Vitória da Conquista – BA.

3.2 Objetivos específicos

1. Identificar a infecção pelos vírus da hepatite B e hepatite C por meio de detecção do antígeno de superfície do HBV e o anticorpo anti-HCV em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família no município de Vitória da Conquista – BA;
2. Comparar o perfil de citocinas de mulheres reagentes ou não reagentes para o antígeno de superfície do HBV e o anticorpo anti-HCV na população de estudo.
3. Identificar o perfil sócio-demográfico e sexual relacionado as amostras reagentes para o AgHBs e/ou anti-HCV C em mulheres em Unidades de Saúde da Família no município de Vitória da Conquista – BA;
4. Identificar a co-relação das amostras reagentes para o AgHBs e/ou anti-HCV C com as amostras positivas para diversos microorganismos (Classe Mollicutes, do gênero *Mycoplasma*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e *Treponema Pallidum*) previamente identificados em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família do município de Vitória da Conquista – BA

4 METODOLOGIA

4.1 Causuística

Este estudo de corte transversal finaliza um projeto, iniciado no ano de 2011, onde desde então vem-se realizando pesquisas sobre diversos microrganismos associados a infecções sexualmente transmitidas (IST) em mulheres atendidas em Unidades de Saúde do município de Vitória da Conquista. Os microrganismos previamente estudados que contribuíram para realização deste projeto foram da Classe de Mollicutes, do gênero *Mycoplasma*, além destes também foram estudados os das espécies como: *Trichomonas vaginalis*, *Gardenerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e o *Treponema pallidum*.

Vitória da Conquista é um município pertencente ao estado Bahia com 3.356,886 km² e pelo censo de 2010, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, sua população, era de 343.230 habitantes, sendo 158.987 de mulheres. Os dados demográficos o torna o terceiro maior município do estado da Bahia e em relação à saúde é composto de 238 estabelecimentos do Sistema Único de Saúde, (IBGE 2016) e mesmo com toda essa importância, no cenário estadual, não existe registrado estudos sobre o perfil epidemiológico das hepatites B e C.

Para a realização deste estudo foi utilizado uma amostra composta por 294 mulheres, atendidas nas Unidades de Saúde da Família (USF), USF do Pradoso, USF da Urbis V, USF CSU, USF Nelson Barros e USF do Miro Cairo, localizadas na zona urbana e rural do município de Vitória da Conquista. As UFS utilizadas nestes estudos respeitou as diretrizes da Secretária de Saúde do Município, que considerou a dificuldade do acesso à estas UFS pela população com critério de escolha para liberação. As amostras de sangue e os dados foram coletados entre os meses de maio, junho e julho de 2011 e janeiro de 2012, nas Unidades de Saúde da Família (USF) acima mencionadas onde, de forma aleatória, estas mulheres foram convidadas a participarem do estudo. Ressalta-se que o desenvolvimento está em conformidade aos preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de São Paulo (Parecer 998/PROTOCOLO EM ANEXO 1).

O cálculo do tamanho amostral foi definido a partir da fórmula: $n = Z^2PQ/d^2$, sendo n = tamanho amostral mínimo; Z = variável reduzida, cujo valor adotado foi de 1,96 para um alfa de 0,05; P = probabilidade de encontrar o fenômeno estudado. A inexistência de estimativas de prevalência de marcadores virais das hepatites B e C para esta população levou à adoção de um

valor igual a 50%; $Q=1-P$; d = precisão desejada cujo valor adotado foi de 4%. Este cálculo foi baseado no estudo de Miranda et al (2000). Para o presente estudo obteve-se o resultado de um tamanho amostral mínima de 113 mulheres. O tamanho da amostra deste estudo está acima do resultado obtido através deste cálculo.

Todas as participantes responderam previamente um formulário padronizado contendo informações que buscavam verificar o perfil sócio demográfico e perfil de comportamento sexual das mesmas. Foram obtidas informações sobre idade, estado civil, raça, grau de escolaridade, histórico sexual e antecedentes de IST (ANEXO 2). Nos casos das respostas que se enquadravam nos critérios de exclusão da pesquisa, o motivo da descontinuidade da participação era então informado a usuária. Antes da coleta de dados, foram apresentados os objetivos do estudo de forma sucinta e linguagem adequada às participantes do mesmo, seguida, da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 3) pelas usuárias concordantes.

4.2 Coleta das Amostras

As coletas das amostras ocorreram nos consultórios, de enfermagem ou médico, das unidades mencionadas, e foi realizada pelos responsáveis de estudos anteriores e por vezes, quando solicitado, pelos profissionais de saúde das Unidades, habilitados para realização dos procedimentos e sempre sob observação por um dos responsáveis pelo estudo para contribuir na validação proposto.

Antes da coleta das amostras de sangue o operador se preparou por meio da lavagem básica das mãos e uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI). As amostras sanguíneas foram então coletadas, por meio de punção venosa, preferencialmente, em membro superior não dominante. Foi retirado aproximadamente 2,5 ml de sangue que foi então estocado em tubos do tipo Vacutainer, sem EDTA, posteriormente estes foram acondicionados e mantidos sob refrigeração (4°C) em caixa isotérmica até o processamento no laboratório, em períodos inferiores a 24 horas da coleta. Estas amostras clínicas foram utilizadas para a detecção sorológica dos vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV).

Os materiais coletados foram levados para o Laboratório de Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Campus Anísio Teixeira, situado no mesmo município da coleta de dados, para análise e armazenamento. Os tubos sem EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid) foram centrifugados a 3.500 r.p.m. para obtenção de soro,

seguido de sua distribuição em alíquotas de cerca de 1mL e estocados a -80°C até o momento do uso.

4.3 Ensaio Sorológico

A detecção sorológica foi realizada através de técnica de ELISA, onde foram dosados os níveis séricos de AgHBs para o diagnóstico de hepatite B e anti-HCV para hepatite C. A dosagem do AgHBs, foi realizado através do Kit comercial de ELISA 3.0 01EK10 (Standard Diagnostic Inc). Para o anti-HCV utilizou-se o Kit comercial de ELISA – BIOELISA HCV K128 (Quibasa Química Básica LTDA). Ambos resultados foram definidos como reagente ou não reagente, de acordo com as instruções dos fornecedores e estes foram inseridos em um banco de dados para delinear o perfil epidemiológico desta população.

O Kit ELISA 3.0 01EK10 é um ensaio imunoenzimático, tipo “sanduíche, ligado à enzima para detecção qualitativa,”, do antígeno de superfície AgHBs do vírus da hepatite B - HBV, no soro ou plasma humano. A leitura foi realizada em um espectrofotômetro a 450nm de comprimento de onda. O Cut-Off foi calculado com a seguinte fórmula: **Cut-Off = ((absorbância média do controle negativo) + 0.050)**. Amostra com absorbância igual ou acima que o Cut-Off é considerada reagente, menor que este valor do Cut-Off, não reagente. Este Kit o coeficiente de variação esperado em 10%.

O Kit BIOELISA HCV K128 é um ensaio imunoenzimático indireto em fase sólida baseado na detecção qualitativa de anticorpos IgG para HCV. A leitora de ELISA foi configurada para capacidade de leitura entre 450 nm (filtro primário) e 630 nm (filtro secundário) de comprimento de onda, conforme indicação. O Cut-Off foi calculado com a seguinte fórmula: **Cut-Off = ((absorbância média controle negativo) + 0.145) = 0,158**. Amostra com absorbância acima que o Cut-Off é considerada reagente, menor ou igual a este valor não reagente. Este Kit tem sensibilidade $> 99\%$ e especificidade de 99,8%.

4.4 Delineamento do perfil epidemiológico

Foi realizado o cruzamento dos resultados reagentes para o AgHBs e anti-HVC com os dados contidos neste banco dos estudos anteriores onde foram utilizadas técnicas sorológicas para dosagens das citocinas TNF- α , IL-1 e IL-6 com o Kits de ELISA eBioscience, (San Diego, C. A., Estados Unidos), infecção pelo *Treponema pallidum*, em todas as amostras, por meio da realização de teste não treponêmico, RPR - *Rapid Plasma Reagin* com o kit RPR BRAS

ESTABILIZADO (Laborclin, Interlab, São Paulo, SP, Brasil), teste treponêmico, Imunocromatográfico, através do Kit Syphilis Ultra Rapid Test Strip, (Abon Biopharm Co. Ltd., Hangzhou, China), e os resultados discordantes para *Treponema pallidum* foram submetidos a outro teste treponêmico, o TPHA - *Treponema pallidum* Hemagglutination, utilizando o kit Imuno - HAI, Wama (São Carlos, SP, Brasil) e técnicas moleculares para detecção de microrganismo da Classe Mollicutes, do gênero *Mycoplasma* através da PCR convencional tendo suas amostras positivas submetidas a PCR espécie específica para a *M. hominis*, *M. genitalium* e *M. penetrans*. Além disto, as amostras também foram submetidas a PCR para diagnóstico diferencial para *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

4.5 Análises estatísticas

As análises dos dados epidemiológicos foram realizadas através da estatística descritiva por meio do software SPSS 20.0® (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Para verificar a associação entre as variáveis estudadas foi aplicado o Teste qui-quadrado de Pearson (χ^2), sendo considerados significativos os dados que apresentaram $p \leq 0,05$. Para verificar o poder da associação entre as variáveis, calculou-se a razão de chances (Odds ratio) com intervalo de confiança de 95%. Para maximizar a Função de verossimilhança do risco e descartar variáveis de confusão, empregou-se análise multivariada por regressão logística.

Para análise dos dados da quantificação das citocinas IL-1 β , IL6 e TNF-alfa entre as amostras reagentes e não reagentes para o antígeno de superfície do HBV (AgHBs) foi utilizado o programa GraphPad Prism versão 5.00 (*GraphPadSoftware*, San Diego California, USA). Uma vez que os dados não apresentaram uma distribuição normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, adotando-se valor de $p \leq 0,05$.

Com o resultado deste estudo traçou-se o perfil epidemiológico de mulheres reagentes para o AgHBs e anti-HCV atendidas nas USF do município de Vitória da Conquista, o que pode contribuir para a ampliação das ações municipais sobre políticas de controle das hepatites virais, criadas pelo Ministério da Saúde, através da sensibilização e aumento da instrumentalização dos profissionais de saúde sobre a importância da identificação precoce da doença e de sua notificação compulsória, assim como, conscientizar a população sobre o risco desse agravo.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA J.D. et al. **New antigen-antibody system in Australia antigen positive hepatitis.** Lancet 1971; 2:1224-1227.
- ADEGBESAN-OMILABU, M. A; OKUNADE, K.S; GBADEGESIN, A; OLOWOSELU, O.F; OLUWOLE, A.A; OMILABU, A.S. **Seroprevalence of hepatitis B virus infection among pregnant women at the antenatal booking clinic of a Tertiary Hospital in Lagos Nigeria.** Nigerian Journal of Clinical Practice. 2015. Vol 18
- ALTER HJ. **The unexpected outcomes of medical research: serendipity and the Australia antigen.** J Hepatol 2003; 39: 149-152.
- ALVAREZ, M. MT; MALDONADO R. A; ROJAS M. O; TORRES; I. R; GUTIEREZ, E. F; VAZQUEZ, R. G; GOMEZ, A; MUÑOZ, O; TORRES, J; LIRA, R. **Occult hepatitis B virus infection among Mexican human immunodeficiency virus-1-infected patients.** World J Gastroenterol. 2014 Oct 7;20(37):13530-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13530.
- BOLTJES, A.; MOVITA, D; BOONSTRA, A; WOLTMAN, A. M. **The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections.** Journal of Hepatology 2014 vol. 61, p. 660-671.
- BOSON, B; GRANIO, O; BARTENSCHLAGER, R; COSSET, F. A; PEKOSZ, A. **Concerted Action of Hepatitis C Virus P7 and Nonstructural Protein 2 Regulates Core Localization at the Endoplasmic Reticulum and Virus Assembly.** ed. PLoS Pathogens. 2011;
- BOYER, N; MARCELLIN ,P. 2000a. **Natural history of hepatitis C and the impact of anti-viral therapy.** Forum (Genova.) 10: 4-18.
- BOYER,N; MARCELLIN,P. 2000b. **Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C.** J Hepatol. 32: 98-112.
- BLUMBERG BS, GERYSTLEY BJS, HUNGERFORD DA, LONDON WT, SUTNICK AI. **A sérum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.** Ann Int Med 1967; 66:924-931
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.** Manual de aconselhamento em hepatites virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.** Hepatites virais : o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais.** Programa Nacional de Hepatites Virais: avaliação da assistência as

hepatites virais no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.** Boletim Epidemiológico: Hepatites virais. Brasília: 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.** Relatório de Recomendação. Brasília: 2015.

CHISARI, F. V. **Hepatitis B virus immunopathogenesis.** Rev Immunol. 1995. p. 29-60

CHOU R; COTTRELL, E.B; WASSON N; et al. **Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults** [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012

CONTE, V. P. **Hepatite crônica por vírus C Parte 1. Considerações gerais.**Gastroenterol. 2000, v. 37, n3, pp 187-194

COSSART, Y.E. **Australia antigen and heaptitis: a review.** Journal of Clinical Pathology. 1971, pp.394-403.

CROAGH, C.M; LUBEL, J.S. **Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship.** World Journal of Gastroenterology : WJG. 2014; pp. 10395-10404.

CROAGH, C.M; DESMOND, P.V; BELL, S.J. **Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance.** World Journal of Hepatology. 2015

ELZOUKI, A-N; ELGAMAY, S. M; ZORGANIC, A; ELAHMERD, O. **Hepatitis B and C status among health care workers in the five main hospitals in eastern Libya.**J Infect Public Health, n. 351, 2014. pp. 1-8.

FATTOVICH, G; BORTOLOTTI, F; DONATO, F. **Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors.** J Hepatol, 2008; pp.335-352.

FERREIRA, M. S. **Diagnóstico e tratamento da hepatite B.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.2000, pp. 389-400

FONSECA, J. C. F. **História natural de hepatite crônica B.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.2007, pp. 672-677

FONSECA, J. C. F. **Histórico das hepatites virais.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2010, pp. 322-330

GUO, J.T; SOHN, J.A; ZHU, Q; SEEGER, C. **Mechanism of the interferon alpha response against hepatitis C virus replicons.** Virology 2004; pp. 71-81.

GROB, P.J; FREI, P.C. **Hepatitis B virus and pathogenesis.** PC.Soz Praventivmed. 1998; pp. 79-83.

HAN, Q.Y; LIU, Z.W. **Current treatment of chronic hepatitis C in China: Dilemma and potential problems.** World Journal of Gastroenterology. 2016; pp.4615-4618.

HADZIYANNIS, S. J. **Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries.** Journal of Hepatology, 2010; pp. 183–191.

HADZIYANNIS, S.J; VASSILOPOULOS, D HADZIYANNIS, E. **The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management.** Adv Pharmacol. 2013;67:247-91. doi: 10.1016/B978-0-12-405880-4.00007-X.

HAN, Q; MANNA, D; BELTON, K; COLE, R; KONAN, K.V. **Modulation of Hepatitis C Virus Genome Encapsidation by Nonstructural Protein 4B.** Journal of Virology. 2013; pp.7409-7422.

HANAFIAH, K. M; GROEGER, J; FLAXMAN, A. D.; WIERSMA, S. T. **Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.** Hepatology. 2013; pp 1333–1342

HEIAT, M.; RANJBAR, R.; ALAVIAN, S. M. **Classical and modern approaches used for viral hepatitis diagnosis.** Hepatitis monthly, v. 14, n. 4, p. e17632, abr. 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Brasileiro 2010.** Acesso em: 06 jun 2016

KRAMVIS A, ARAKAWA K, Yu MC, NOGUEIRA R, STRAM DO, KEW MC. **Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/ subgenotypes of hepatitis B virus.** J Med Virol 2008; pp. 27-46

KUHNS, M; BUSCH, M. **New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus: nucleic acid testing versus immunoassay methods.** Mol Diagn Ther. 2006; pp. 77–91

KUMAR, R; PÉREZ-DEL-PULGAR, S; TESTONI, B; LEBOSSÉ, F; ZOULIM, F. **Clinical relevance of the study of hepatitis B virus covalently closed circular DNA.** Liver International, 2016, vol. 36, pp. 72–77

LAI, C.L; YUEN, M.F. **The natural history of chronic hepatitis B.** J Viral Hepat, 2007;pp.6-10.

LARRUBIA, J.R; .BENITO-MARTÍNEZ, S; MIQUEL-PLAZA, J; et al. **Cytokines –their pathogenic and therapeutic role in chronic viral hepatitis.** Rev Esp Enferm Dig (Madrid), 2009, vol. 101. n 5, pp. 343-351

LAVANCHY D. **Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures.** J Viral Hepat 2004; pp. 97-107

LIANG TJ. **Hepatitis B: The Virus and Disease.** Hepatology (Baltimore, Md). 2009; pp. 13-21.

LI K; L. N; WEI, D; PFEFFER, S.R, et al. **Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in HCV-infected hepatocytes depends on TLR3 sensing of HCV dsRNA intermediates.** *Hepatology* (Baltimore, Md). 2012; pp. 666-675.

LIU, J; YANG, H.I; LEE, M.H; LU, S.N, et al. **Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. a community-based follow-up study.** *Gastroenterology* 2010;139: 474–482.

LOCARNINI S., JANSSEN H.L.A., MARCELLIN P., CHAN H.L.-Y., THOMPSON A., MARTINOT-PEIGNOUX M. **Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report.** *Journal of Hepatology.* 2011, pp. 1121-1131.

LOK, A. S.F., MCMAHON, B. J., BROWN, R. S., et al. **Chronic Hepatitis B.** *Hepatology.* 2001, vol. 34, n 6, pp 1225-1241

MIRANDA, L VG et al. **Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde.** *Rev. Saúde Pública* [online]. 2000, vol.34, n.3, pp.286-291.

MOHAMED, E. A., ABU DABRH, A. M., PROKOP, L. J., WANG, Z., MURAD, M. H. e MOHAMMED, K. **Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis.** *Hepatology.* 2016, pp 284–306.

MENÉNDEZ, A L; ALVAEZ, M; PACHECO. B. **Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance.** *Current Opinion in Virology,* 2014, pp. 1-9

MCMAHON, BRIAN J. **The natural history of chronic hepaatitis B virus infection.** *Hepatology* 2009;49 (suppl):S45–S55. [PubMed: 19399792]

MERCER, D.F; SCHILLER, D.E; ELLIOTT, J.F, et al. **Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers.** *Nat Med* 2001; pp. 927-933.

MORADPOUR, D; BLUM, H. E. **A primer on the molecular virology of hepatitis C.** *Liver Int* 2004; pp. 519-525.

Ferriara, M. S. **Diagnosis and treatment of hepatitis B.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:389-400.

Naoumov, N.V; Schneider, R; Groetzinger, T; Jung, M.C; Miskas, S. Pape, G.R. **Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease.** *Gastroenterology* 102:538-543, 1992

PENIN F; DUBUISSON J. **Structural biology of hepatitis C virus.** *Hepatology* 2004; pp.5-19

PRECIADO MV, VALVA P, ESCOBAR-GUTIERREZ A, et al. **Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy.** *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014; pp.15992-1601.

- PRINCE AM. **An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1968; pp. 814-821.
- PUNGPAPONG S; KIM W.R; POTERUCHA. J.J. **Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians.** Mayo Clin Proc, 2007; pp. 967-975.
- RAIMONDO G; POLLICINO T; ROMANÒ L, ZANETTI AR. **A 2010 update on occult hepatitis B infection.** Pathol Biol2010, pp. 254-264
- REESE VC, OROPEZA CE, MCLACHLAN A. **Independent Activation of Hepatitis B Virus Biosynthesis by Retinoids, Peroxisome Proliferators, and Bile Acids.** Journal of Virology. 2013; pp. 991-997.
- REUBEN A. L.**in hepatology: the thin red line.** Hepatol 2002; pp. 770- 773.
- SEEFF, L.B; BEEBE, G.W; HOOFNAGLE, J.H, et al. **A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army.** New England J Med 1987; pp. 965-970.
- SAEED, U; WAHEED, Y; ASHRAF, M. **Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology.** Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2014;pp. 88-96.
- SMITH, D.B; BUKH, J; KUIKEN, C, et al. **Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource.** Hepatology. 2014; pp. 318-327.
- STRAUSS, E. **Hepatite C.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2001, pp. 69-82.
- TESFAYE, A; STIFT, J; MARIC, D; CUI, Q; DIENES, H-P; FEINSTONE, S.M. **Chimeric Mouse Model for the Infection of Hepatitis B and C Viruses .** Ray R, ed. PLoS ONE. 2013
- TORBENSON, M; THOMAS, D.L. **Occult hepatitis B.** Lancet InfectDis 2002; pp. 479-486
- TREPO, C.; CHAN, H.L.Y.; LOK, A. **Hepatitis B virus infection.** The Lancet, 2014; pp. 2053-2063
- VALSAMAKIS A. **Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B.** Clinical Microbiology Reviews. 2007; pp. 426-439.
- VELATI, C; FOMIATTI, L; BARUFFI L, et al. **Criteria for hepatitis B virus screening and validation of blood components in Italy: the position of the SIMTI HBV working group.** Blood Transfusion. 2011; pp. 455-461
- VIEIRA DS, ALVARADO-MORA MV, BOTELHO L, CARRILHO FJ, PINHO JR, SALCEDO JM. **Distribution of hepatitis c virus (hcv) genotypes in patients with chronic infection from Rondônia, Brazil.** Virol J. 2011

WASFI, O. A. S; SADEK, N. A. **Prevalence of hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibodies among blood donors in Alwxandris, Egypt.** Eastern Mediterranean Health Journal. 2011, vol. 17, pp. 238-242

WILKINS, T; MALCOLM, J. K; RAINA, D; SCHADE, R. R . **Hepatitis C: Diagnosis and Treatment.** American Family Physician. 2010, vol 81, pp. 1351-1357

VILLAR, L.M; CRUZ, H.M; BARBOSA, J.R; BEZERRA, C.S; PORTILHO, M.M; SCALIONI, L de P. **Update on hepatitis B and C virus diagnosis.** World Journal of Virology. 2015; pp.323-342.

YUEN MF, LAI CL. **Hepatitis B virus genotypes: natural history and implications for treatment.** Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; pp. 321-328

YIM, H. J; LOK, A. S. **Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005.** Hepatology, 2006; pp.173–181.

ZHENG, X; NZHONG, W; DONGLIANG, Y. **Antiviral therapy for chronic.** Med Microbiol Immunol, 2014.

ZUCKERMAN, A.J. **Australia Antigen in Liver Disease [Abridged].** Proc. roy. Soc. Med. 1971, vol. 64, pp. 271-275

ANEXO 1



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (11) 3091.7733 telefax : (55) (11) 3091-8405
e-mail: cep@icb.usp.br

São Paulo, 13 de junho de 2011.

PARECER 998/CEP

6

Comissão de Ética em Pesquisas

A Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do ICB, na sessão realizada no dia 18.05.2011, **APROVOU** o projeto intitulado: *"Detecção de mollicutes no trato urogenital feminino e a sua relação com polimorfismos genéticos e expressão de citocinas em mulheres atendidas no município de Vitória da Conquista - BA"* sob responsabilidade de execução dos autores Prof. Dr. **JORGE TIMENETSKY** e o aluno **GUILHERME BARRETO CAMPOS**.

Cabe a pesquisadora executante elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final), de acordo com a resolução 196/06 do Conselho Nacional da Saúde, item IX, 2 letra c.

O primeiro relatório deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP em **18.05.2012**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. PAOLO M.A. ZANOTIO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB/USP

ANEXO 2

Universidade Federal da Bahia
Instituto Multidisciplinar em Saúde – Campus Anísio Teixeira
Programa de Pós-Graduação em Biociências
ADAPTADO DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS UTILIZADAS E PREVIAMENTE
RESPONDIDAS DURANTE OS ESTUDOS ANTERIORES

FICHA DE ATENDIMENTO EPIDEMIOLÓGICO		
NÚMERO:	DATA:	
UNIDADE DE SAÚDE:		
NOME (Apenas Iniciais):	IDADE (Anos):	
REGIÃO: 1. <input type="checkbox"/> RURAL 2. <input type="checkbox"/> URBANA		
RAÇA/ COR: 1. <input type="checkbox"/> ANCA 2. <input type="checkbox"/> PRETA 3. <input type="checkbox"/> AMARELA 4. <input type="checkbox"/> PARDA 5. <input type="checkbox"/> BRANCA 6. <input type="checkbox"/> OUTRA		
ESCOLARIDADE: 1. <input type="checkbox"/> < QUE ENSINO MÉDIO 2. <input type="checkbox"/> >= ENSINO MÉDIO		
HISTÓRIA SEXUAL		
IDADE DO 1º INTERCURSO SEXUAL:	VIDA SEXUAL ATUAL: 1. <input type="checkbox"/> IVA 2. <input type="checkbox"/> NÃO IVA	RELAÇÃO ESTÁVEL: 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
NÚMERO DE PARCEIROS NA VIDA:		
1. <input type="checkbox"/> 1 2. <input type="checkbox"/> 2 a 4 3. <input type="checkbox"/> 5 a 9 4. <input type="checkbox"/> 10 ou mais		
PRESERVATIVOS:		COMO USA? (Solicitar descrição do uso)
1. <input type="checkbox"/> SIM SEMPRE 3. <input type="checkbox"/> RARAMENTE		2. <input type="checkbox"/> CORRETAMENTE
2. <input type="checkbox"/> ÀS VEZES 4. <input type="checkbox"/> NÃO NUNCA		4. <input type="checkbox"/> INCORRETAMENTE
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS		
IST	HIV	
1. <input type="checkbox"/> SÍMPTOMAS E TRATADA	1. <input type="checkbox"/> SIM	
2. <input type="checkbox"/> NÃO SÍMPTOMAS OU NEGA	2. <input type="checkbox"/> NÃO	
3. <input type="checkbox"/> SÍMPTOMAS E NÃO TRATADA	3. <input type="checkbox"/> NÃO SABE	
DATA ____/____/____ ASSINATURA E CARIMBO: _____		

ANEXO 3

Universidade Federal da Bahia
Instituto Multidisciplinar em Saúde – Campus Anísio Teixeira
Programa de Pós-Graduação em Biociências

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Eu, _____,
 profissão _____, residente e domiciliado na

_____, portador da Cédula de identidade, RG _____, e inscrito no CPF/MF _____

nascido(a) em ____ / ____ / _____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo **“SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)”**. Declaro que obtive todas as

informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

O estudo se faz necessário para que se possam Detectar *Treponema pallidum* e comparar os testes de detecção e quantificação dos microrganismos em mulheres sexualmente ativas com ou sem distúrbios genitais atendidas no município de Vitória da Conquista – BA, a ser estudada no projeto **“SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)”**;

- D) Serão feitas uma coleta de 5ml de sangue e 1 swab vulvovaginal, em período único.
- II) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer despesa financeira com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados no estudo;
- III) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- IV) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- V) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- VI) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.
 - () Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
 - () Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- VII) Concordo que o material possa ser utilizado em outros projetos desde que autorizado pela Comissão de Ética deste Instituto e pelo responsável por esta pesquisa. Caso minha manifestação seja positiva, poderei retirar essa autorização a qualquer momento sem qualquer prejuízo para mim.

() Sim ou () Não

- IX) Poderei contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMS/CAT/UFBA -, no Fone 3429-2709 para recursos ou reclamações em relação ao presente estudo.
- X) O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- XI) O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- XII) Resolução 196/96 - Estou recebendo uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Vitória da Conquista, de de
20..

() Paciente / () Responsável

Testemunha 1 : _____
Nome / RG / Telefone:

Testemunha 2: _____
Nome / RG / Telefone:

Responsável pelo Projeto: _____
PROF. DR. JORGE TIMENETSKY

Capítulo 1

SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE C, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTI-HVC E DO VÍRUS DA HEPATITE B, DETECTADO ATRAVÉS DO ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (AgHBS), EM MULHERES ATENDIDAS EM UNIDADES DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA DA CONQUISTA (BA)

Rafaela de Souza Bittencourt¹, Lorena D' Oliveira Gusmão¹,Guilherme Barreto Campos³, Tassia Neves Lobão³,
Jorge Timenetsky³, Lucas M. Marques^{1,2}, Tiana Baqueiro Figueiredo¹

¹ Multidisciplinary Institute of Health, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Brazil.

² University of Santa Cruz (UESC), Campus Soane Nazaré de Andrade, Ilhéus, Brazil.

³ Department of Microbiology, Institute of Biomedical Science, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Multidisciplinary Institute of Health: Rua Rio de Contas, 58 - Quadra 17 - Lote 58, Bairro Candeias -
CEP: 45.029-094, Vitória da Conquista, BA, Brazil.

* Address correspondence to: Phone: +55 77 3429-2710. Fax: +55 77 3429-2710. e-mail:
tianabaqueiro@gmail.com (Tiana Baqueiro Figueiredo)

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a soroprevalência dos vírus causadores das hepatites B e C. Foi realizado a detecção por técnica ELISA do AgHBs, marcador do antígeno de superfície do HBV e o anticorpo anti-HCV, marcador viral do HCV. A amostra foi composta por 294 mulheres, sexualmente, atendidas nas Unidades de Saúde da Família - USF do município de Vitória da Conquista-BA. Foram obtidos dados epidemiológicos e amostras de sangue para as análises sorológicas e dosagens das citocinas. A faixa etária da amostra foi entre 14 e 78 anos e dentre estas a de maior representatividade está entre 26 e 35 anos (29,9%), residentes em sua maioria na zona urbana (75,5%), cor parda (57,86%) e primeiro grau incompleto (38,1), a maioria informou um parceiro sexual na vida (47,3%), sem relacionamento estável (78,9%) vida sexual ativa (90,8%). Grande parte (63,3%) informaram nunca ter feito uso de preservativos e ter história pregressa de IST (71,1%). Neste estudo, não foi observado soroprevalência do anti-HCV, porém foi constatado o percentual de 6,1% (18) para AgHBs. Dentre os fatores de risco avaliados, obteve-se dois significativamente associados à prevalência sorológica do AgHBs. A idade <30 anos e a PCR *G. vaginalis*. No que concerne as citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF α quantificadas, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as amostras reagentes e não reagentes. Mulheres atendidas nas USF estão vulneráveis ao desenvolvimento da hepatite B, possivelmente devido à dificuldade de acesso contínuo a estas USF, a atividade sexual sem proteção e a faixa etária não ter sido contemplada a obrigatoriedade à vacinação ao nascimento.

Introdução

A hepatites virais estão entres as diversas patologias que podem acometer o fígado. É uma síndrome clínica causada por cinco diferentes tipos de vírus não relacionados, sendo eles: HAV, HBV, HCV, HDV e HEV (ELZOUKI et al; SEO et al, 2013; TRAORE´ et al, 2012). O desenvolvimento desta enfermidade tende a ser autolimitando, entretanto, infecção pelos vírus HBV, HCV e HDV, hepatite B e hepatite C, e hepatite D respectivamente, podem evoluir para cronicidade e desenvolver quadros clínicos de fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular (HCC) (ABBAS et al, 2015; BOLTJES, 2014).

O HBV é um vírus envelopado que pertence a família de hepadnaviridae, do gênero *Orthohepadnavirus* que infecta mamíferos, e que possui tropismo por células hepáticas (ELZOUKI et al, 2014; MENÉNDEZ et al, 2014). O HBV é constituído por um invólucro externo, composto por proteínas, glicoproteínas e lipídios, que formam o antígeno de superfície – AgHBs e uma estrutura interna, denominada núcleo ou core onde se encontram dois dos seus principais antígenos descritos, o AgHBe e o AgHBc, além do DNA viral e a proteína DNA polimerase. O genoma é formado por uma dupla cadeia parcial circular de DNA relaxado (rcDNA) com 3200 bases e quatro grandes sobreposições de região de leitura aberta (ORF – open reading frame) (MENÉNDEZ et al, 2014; ELZOUKI, 2014; TRABULSI e ALTERTHUM, 2005).

O HCV é um vírus da família flaviviridae, gênero *Hepacivirus* com tropismo pelos hepatócitos e células mononucleares. Caracteriza-se por ser um vírus de RNA que contém um envelope protéico. O core é esférico e o seu genoma em fita simples de polaridade positiva, com apenas uma região de leitura aberta (ORF – open reading frame). Os principais antígenos do HCV descrito são: a proteína C (p19), do core e as proteínas estruturais E1 (gp31) e E2 (gp70). Outras proteínas importantes do HCV são as não estruturais ou NS (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), responsáveis pela replicação viral (STRAUSS, 2001; CONTE, 2000; PRECIADO, 2014).

A transmissão viral ocorre por via vertical, da mãe para o filho durante a gestação ou parto, por via horizontal, através de transfusão de sangue ou hemoderivados, uso compartilhado de materiais cortantes ou via sexual (SAEED et al, 2014). No entanto, a via sexual é importante para o contágio do HBV, sendo a hepatite relacionada a este vírus considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) enquanto que na hepatite C, a transmissão sexual e a materno-fetal são consideradas raras (VILLAR et al, 2015; CHOU, 2012).

O HBV é considerado mais infectivo e sabe-se que uma só partícula viral do HBV é capaz de infectar o ser humano. Inicialmente, o vírus circula no sangue, para posterior invasão dos hepatócitos onde replica-se com uma produção em torno de 10^{11} cópias/mL x por dia. A taxa de replicação observada para o HCV é de aproximadamente 10^9 cópias/mL x por dia. (FONSECA, 2007).

Na hepatite B o período de incubação varia de 6 a 8 semanas, podendo ser verificado no soro a elevação dos níveis de AgHBs, AgHBe e a presença do DNA viral, à medida que a replicação do vírus ocorre (FONSECA, 2007). O tempo de incubação do HCV bastante variável, de 1 a 13 meses, com média de 8 meses. Não sendo normalmente detectável a presença de anticorpos anti-HCV nesse período (STRAUSS, 2001).

O diagnóstico das hepatites, na maioria dos casos, ocorre de forma despretensiosa, como parte de uma avaliação de rotina, pois um relevante número de pessoas desconhecem que são portadoras (BOLTIJES, 2014), e o curso da doença pode desenvolver-se de forma aguda ou crônica (ELZOUKI et al, 2014).

Durante a fase aguda muitas pessoas não apresentam quaisquer sintomas, a grande maioria dos casos tende a ser assintomática. No entanto, alguns portadores podem apresentar sintomatologia que duram várias semanas, como icterícia, colúria, fadiga extrema, náuseas, vômitos e dor abdominal e em casos extremamente raros, por infecção do HBV, desenvolver insuficiência hepática aguda que pode levar à morte (CHOU, 2012; LIANG, 2009).

Aqueles portadores que não conseguem soro converter para títulos detectáveis de anticorpos durante os seis primeiros meses passam a ser considerados crônicos, e estes podem agrupar-se em sintomáticos e os assintomáticos (ABBAS et al, 2015; BOLTIJES, 2014; GIERSCH, 2015).

Os sintomáticos podem apresentar queixas de fadiga, distúrbio do sono e dor no quadrante superior direito do abdome e o desenvolvimento progressivo pode resultar em fibrose, cirrose até carcinoma hepatocelular (HCC) (FERREIRA, 2000; LEVINSON, 2010; BOYER, 2000, HADZIYANNIS, 2010, PRECIADO et al, 2014).

A estimativa de contaminação, segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, é de cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo infectadas pelo vírus HBV e dentre essas, 400 milhões, podem desenvolver a forma crônica, sendo que a maioria foi infectados na infância. Para o HCV a estimativa é de 200 milhões de pessoas portadoras da fase crônica da doença, o que equivalente a 80% dos infectados e destes 3%-11% tendem a desenvolver cirrose e HCC, e são estes elevados índices que justificam os esforços de alta prioridade para a prevenção, controle e tratamento desta doença (NELSON et al, 2014).

A caracterização da distribuição geográfica das hepatites B e C compreendem o genótipo virais e a taxa endêmica em relação ao tamanho da população e sua prevalência é dividida em 3 níveis para que possa ser identificado a região de maior endemicidade (HANAFIAH et al, 2013 VELATI, 2011).

Para a hepatite B a taxa de alta distribuição $\geq 8\%$ da população, intermediária entre $>2\%$ e $< 8\%$ e baixa quando inferior a $\leq 2\%$ (VELATI, 2011). Na hepatite C o nível alto tem um valor acima de $3,5\%$, médio, entre $1,5\%$ e $3,5\%$ e baixo, menor que $1,5\%$, da população infectada (HANAFIAH et al, 2013).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a soroprevalência do antígeno de superfície do HBV, o anti-HCV e fatores associados em mulheres atendidas em Unidades de Saúde da Família no município de Vitória da Conquista – BA, que mesmo sendo o terceiro maior do estado da Bahia, e com toda importância no cenário estadual ainda não existe o delineamento do perfil da população em estudo. Com o resultado deste estudo colocaremos a disposição informações para instrumentalizar, de maneira mais efetiva, os órgãos responsáveis pelo controle dessas endemias, incentivar a ampliação das ações das políticas de controle das hepatites virais, criadas pelo Ministério da Saúde, pela sensibilização dos profissionais de saúde da importância da identificação precoce da doença e de sua notificação compulsória, assim como, conscientizar a população sobre o risco desse agravamento.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo, local do estudo e população

Este estudo de corte transversal finaliza um projeto, iniciado no ano de 2011, onde desde então vem-se realizando pesquisas sobre diversos microrganismos associados a infecções sexualmente transmitidas (IST) em mulheres atendidas em Unidades de Saúde do município de Vitória da Conquista. Os microrganismos previamente estudados que contribuíram para realização deste projeto foram da Classe de Mollicutes, do gênero *Mycoplasma*, além destes também foram estudados os das espécies como: *Trichomonas vaginalis*, *Gardenerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e o *Treponema pallidum*.

Vitória da Conquista, com $3.356,886 \text{ km}^2$, situado no sudoeste bahiano, com uma população estimada em 343.230 habitantes, sendo 158.987 de mulheres (IBGE, 2016). A população do estudo foi composta por 294 mulheres de faixa etária compreendida entre 14 e 78 anos, assistidas em cinco Unidades de Saúde da Família do município, sendo duas em área rural

e três em área urbana. As USF utilizadas nestes estudos respeitaram as diretrizes da Secretaria de Saúde do Município, que considerou a dificuldade do acesso à estas USF pela população com critério de escolha para liberação

O cálculo do tamanho amostral foi definido a partir da fórmula: $n = Z^2PQ/d^2$, sendo n = tamanho amostral mínimo; Z = variável reduzida, cujo valor adotado foi de 1,96 para um alfa de 0,05; P = probabilidade de encontrar o fenômeno estudado. A inexistência de estimativas de prevalência de marcadores virais das hepatites B e C para esta população levou à adoção de um valor igual a 50%; $Q=1-P$; d = precisão desejada cujo valor adotado foi de 4%. Este cálculo foi baseado no estudo de Miranda et al (2000). Para o presente estudo obteve-se o resultado de um tamanho amostral mínimo de 113 mulheres. A amostra deste estudo está acima do resultado obtido através deste cálculo.

A coleta de dados foi realizada entre os meses de maio, junho e julho de 2011 e janeiro de 2012. O estudo foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer nº 998) em Seres Humanos da Universidade de São Paulo. As informações demográficas e de comportamentos sexuais foram obtidas por meio um formulário estruturado contendo informações que incluíam idade, estado civil, raça, grau de escolaridade, antecedentes menstruais, histórico obstétrico e sexual. Após explicação do estudo, o consentimento formal foi obtido de todas as participantes.

Coleta das amostras

Posteriormente 5 ml de sangue venoso foi obtido de cada uma das participantes do estudo e estocado em tubos do tipo Vacutainer, sem EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid). Os materiais coletados foram levados para o Laboratório de Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal da Bahia – Campus Anísio Teixeira, situado no mesmo município da coleta de dados. Os tubos foram centrifugados a 3.500 rpm para obtenção de soro, seguido de sua distribuição em alíquotas de cerca de 1mL e estocados a – 80°C até o momento do uso. Estas amostras clínicas foram utilizadas para a detecção sorológica do antígeno de superfície do HBV, AgHBs e o anticorpo do HCV, anti-HCV e dosagem de citocinas.

Ensaio sorológicos

A detecção sorológica foi realizada através de técnica de ELISA, onde foram dosados os níveis séricos de AgHBs para detecção do HBV e o anti-HCV para detecção do HCV. A

dosagem do AgHBs, foi realizado através do Kit comercial de ELISA 3.0 01EK10 (Standard Diagnostic Inc). Para o anti-HCV utilizou-se o Kit comercial de ELISA – BIOELISA HCV K128 (Quibasa Química Básica LTDA). Ambos resultados foram definidos como reagente ou não reagente, de acordo com as instruções dos fornecedores e estes foram inseridos em um banco de dados para delinear o perfil epidemiológico desta população.

Para o Kit ELISA 3.0 01EK10 a leitura foi realizada em um espectrofotômetro a 450nm de comprimento de onda. O Cut-Off foi calculado com a seguinte fórmula: **Cut-Off = ((absorbância média do controle negativo) + 0.050)**. Amostra com absorbância igual ou acima que o Cut-Off é considerada reagente, menor que este valor do Cut-Off, não reagente. Este Kit o coeficiente de variação esperado em 10%.

No Kit BIOELISA HCV K128 a leitora de ELISA foi configurada para capacidade de leitura entre 450 nm (filtro primário) e 630 nm (filtro secundário) de comprimento de onda, conforme indicação. O Cut-Off foi calculado com a seguinte fórmula: **Cut-Off = ((absorbância média controle negativo) + 0.145) = 0,158**. Amostra com absorbância acima que o Cut-Off é considerada reagente, menor ou igual a este valor não reagente. Este Kit tem sensibilidade > 99% e especificidade de 99,8%.

Dosagem de citocinas no soro

As dosagens das citocinas IL-1 β , IL6 e TNF α foram realizadas utilizando-se Kits de ELISA eBioscience (eBioscience, San Diego, C. A., Estados Unidos) e placas de 96 poços de poliestireno de alta absorção de acordo com os procedimentos descritos pelo fabricante. Após padronização de curva padrão e do volume mais adequado para amostra, uma alíquota de 100 μ L do soro das mulheres foram utilizados para dosar as citocinas. A leitura foi realizada com instrumento leitor de ELISA Vivid Vision com comprimento de onda de 450nm. Os dados obtidos em absorbância foram transformados em picomols por meio de fórmula matemática.

Análise estatística

As análises dos dados epidemiológicos foram realizadas através da estatística descritiva por meio do software SPSS 20.0® (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Para verificar a associação entre as variáveis estudadas foi aplicado o Teste qui-quadrado de Pearson (X^2), sendo considerados significativos os dados que apresentaram $p \leq 0,05$. Para verificar o poder da associação entre as variáveis, calculou-se a razão de chances (Odds ratio) com intervalo de

confiança de 95%. Para maximizar a função de verossimilhança do risco e descartar variáveis de confusão, empregou-se análise multivariada por regressão logística.

Para análise dos dados da quantificação das citocinas IL-1 β , IL6 e TNF-alfa entre pacientes reagente ou não reagente para o AgHBs foi utilizado o programa GraphPad Prism versão 5.00 (*GraphPadSoftware*, San Diego California, USA). Uma vez que os dados não apresentaram uma distribuição normal, foi utilizado teste não paramétrico Mann-Whitney, adotando-se valor de $p \leq 0,05$.

Anteriormente, as amostras coletadas foram submetidas em outro estudo a PCR convencional para a Classe Mollicutes e testes treponêmicos e não treponêmicos para detecção do *Treponema pallidum*. Amostras positivas nesta PCR, foram submetidas a PCR espécie específica para a *M. hominis*, *M. genitalium* e *M. penetrans*. Além disto, as amostras também foram submetidas a PCR para diagnóstico diferencial para as espécies *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Para a detecção do *Treponema pallidum*, todas as amostras foram submetidas à realização de teste não treponêmico, RPR - *Rapid Plasma Reagin* com o kit RPR BRAS ESTABILIZADO (Laborclin, Interlab, São Paulo, SP, Brasil), teste treponêmico, Imunocromatográfico, através do Kit Syphilis Ultra Rapid Test Strip, (Abon Biopharm Co. Ltd., Hangzhou, China). Os resultados discordantes para *Treponema pallidum* foram submetidos a outro teste treponêmico, o TPHA - *Treponema pallidum* Hemagglutination, utilizando o kit Imuno - HAI, Wama (São Carlos, SP, Brasil). Todos estes dados foram utilizados para a realização da correlação de hepatite B as co-infecções supracitadas.

Resultados

Perfil demográfico

Participaram deste estudo 294 mulheres, com idades entre 14 a 78 anos. Quanto às características sócio demográficas obteve-se que: a faixa etária prevalente foi entre 26 e 35 anos (29,9%), residentes em sua maioria na zona urbana (75,5%), cor parda (57,8%) e primeiro grau incompleto (38,1%). O perfil de características sexuais revelou que a maioria das mulheres do estudo tiveram um parceiro sexual na vida (47,3%), não apresenta relacionamento estável (78,9%) e possui vida sexual ativa (90,8%). Grande parte das mulheres (63,3%) informaram nunca ter feito uso de preservativos e a maioria apresentou história pregressa de IST (71,1%).

Soroprevalência do AgHBs e Anti-HCV

Todas as amostras foram submetidas aos testes sorológicos do ELISA direto para detecção do antígeno de superfície (AgHBs) do vírus HBV e ELISA indireto para o anti-corpo (anti-HCV) contra o vírus do HCV. Foram identificadas 18 amostras reagentes para AgHBs e nenhuma amostra reagentes para o anti-HCV (tabela 1), configurando soroprevalência de 6,1% para hepatite B.

Tabela 1– Soroprevalência do AgHBs e anti-HCV em mulheres atendidas nas unidades de saúde.

		Frequência	%
AgHbs	Reagente	18	6,1
	Não reagente	276	93,9
	Total	294	100,00
		Frequência	%
Anti-HCV	Reagente	0	0,00
	Não reagente	294	100,00
	Total	294	100,00

Perfis sócio-demográfico e sexual da população testada para a presença do antígeno de superfície do HBV nas amostras de soro.

Com o intuito de caracterizar os perfis sócio-demográfico e sexual foi feita a análise de 10 variáveis, observou-se que o fato da paciente possuir idade < 30 anos (p-valor= 0,018; OR= 1,077; 95% IC= 1,003 – 1,57) (Tabela-2) mostra-se como fator de risco para a contaminação do vírus HBV e o possível desenvolvimento do quadro clínico e as complicações inerentes à esta hepatite viral. As demais análises não apresentaram associação significativa para as amostras reagentes para o AgHBs.

Tabela 2 – Detecção de AgHBs sua relação com o perfil sociodemográfico e de saúde sexual da população de mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, 2016.

VARIÁVEIS	REAGENTE	NÃO REAGENTE	Odds Ratio (bruta)	IC 95%	¥ pvalor
	PARA AgHBs	PARA AgHBs			
	N=18 n (%)	N=276 n (%)			
DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICO					
Região					
Rural	3 (4,2)	69 (95,8)	0,617	[0,184 - 2,070]	0,407
Urbana	15 (6,8)	207 (93,2)	1,028	[0,968 - 1,091]	
Idade					
< 30 anos	11 (10,6)	93 (89,4)	1,077	[1,003 - 1,157]	0,018
≥ 30 anos	7 (3,7)	183 (99,3)	0,348	[0,139 - 0,871]	
Raça/ Cor					
Preta/ Parda/ Indígena	14 (6,3)	207 (93,7)	1,156	[0,393 - 3,402]	0,789
Branca/ Amarela	4 (5,5)	69 (94,5)	0,991	[0,929 - 1,058]	
Escolaridade					
< Ensino médio	8 (4,5)	171 (95,5)	0,514	[0,209 - 1,264]	0,140
≥ Ensino médio	10 (8,7)	105 (91,3)	1,046	[0,981 - 1,116]	
SAÚDE SEXUAL					
Primeira relação sexual					
≤ 15 anos	12 (7,8)	142 (92,2)	1,818	[0,701 - 4,715]	0,210
> 15 anos	6 (4,3)	134 (95,7)	0,963	[0,909 - 1,021]	
Vida Sexual					
Ativa	18 (6,7)	250 (93,3)	0,933	[0,903 - 0,963]	0,63
Inativa	0 (0,0)	26 (100,0)			
Relação estável					
Não	3 (3,2)	59 (96,8)	0,748	[0,224 - 2,503]	0,626
Sim	15 (3,9)	217 (96,1)	1,017	[0,953 - 1,086]	
Número de parceiros					
≥ 5	10 (6,5)	145 (93,5)	1,121	[0,455 - 2,760]	0,804
< 5	8 (5,8)	131 (94,2)	0,993	[0,936 - 1,052]	
Uso de Condôm					
Sempre	1 (2,5)	39 (97,5)	0,957	[0,902 - 1,016]	0,254
Raro/ ocasional	17 (6,7)	237 (93,3)	2,677	[0,366 - 19,566]	
História progressa de IST					
Sim	10 (4,7)	203 (95,3)	0,475	[0,194 - 1,162]	0,98
Não	8 (9,9)	73 (90,1)	1,057	[0,978 - 1,143]	

¥ p valor: significativo quando ≤ 0,05.

Para analisar mais detalhadamente a variável idade foi realizada a frequência de distribuição caracterizado por faixa etária, nesta distribuição observou-se que das amostras reagentes 50% tem idade ≥ 20 e < 30 anos, caracterizando a faixa com maior prevalência como visto, entretanto 77,7% das amostras reagentes estão abaixo dos 40 anos de idade como visto na **tabela-3**.

Tabela 3– Intervalo de idade das amostras reagentes para AgHBs.

Idade	Frequência	%
< 20	2	11
$\geq 20 < 30$	9	50
$\geq 30 < 40$	3	16,7
≥ 40	4	22,3
Total	18	100

Além da caracterização das variáveis relacionadas na tabela-2, as amostras reagentes e não reagentes foram submetidos à realização dos teste de correlação, com a finalidade de verificar se a positividade nas PCRs para os diferentes microrganismos da classe Mollicutes, do gênero *Mycoplasma*, PCR para diagnóstico diferencial para as espécies *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* e a mostras reagentes para a espécie *Treponema pallidum* acrescem o risco de contaminação pelo vírus da hepatite B (Tabela 4). Para esta relações apenas *G. vaginalis* (p-valor= 0,000; OR= 6,855; 95% IC= 2,028 – 23,167), mostrou-se como possível fator de risco para a contaminação pelo vírus HBV. Nas demais análises os riscos não foram detectados.

Tabela 4 – Perfil das mulheres reagentes e não reagentes para hepatite B em relação à presença de *Mollicutes*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis* ou *Chlamydia trachomatis* detectados por PCR convencional em amostras de swab vaginal e para *Treponema pallidum* detectados por testes treponêmicos e não treponêmicos de mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, em estudos correlatos, entre 2011 e 2016.

VARIÁVEIS	REAGENTE	NÃO REAGENTE	Odds Ratio (bruta)	IC 95%	¥ pvalor
	PARA AgHBs	PARA AgHBs			
	N=18	N=276			
	n (%)	n (%)			
Sorologia Sífilis					
Positiva	0 (0,0)	11 (100,00)	----	[-----]	0,234
Negativa	18 (6,4)	265 (93,6)	1,068	[1,036 – 1,101]	
PCR <i>Mollicutes</i>					
Positiva	16 (7,2)	207 (92,8)	2,547	[0,600 – 10,810]	0,149
Negativa	2 (2,9)	68 (97,1)	0,955	[0,905 - 1,008]	
PCR <i>M. hominis</i>					
Positiva	3 (6,4)	44 (93,6)	1,051	[0,317 – 3,489]	0,935
Negativa	15 (6,1)	232 (93,9)	0,997	[0,919 - 1,081]	
PCR <i>M. genitalium</i>					
Positiva	0 (0)	5 (100,0)	---	--	0,425
Negativa	18 (6,2)	271 (93,8)	1,066	[1,035 - 1,099]	
PCR <i>T. vaginalis</i>					
Positiva	1 (0,6)	8 (99,4)	1,863	[0,277 - 12,510]	0,565
Negativa	17 (6,0)	268 (94,0)	0,945	[0,749 - 1,193]	
PCR <i>N. gonorrhoeae</i>					
Positiva	2 (3,2)	60 (95,8)	0,468	[0,110 – 1,98]	0,251
Negativa	16 (6,9)	216 (93,6)	1,039	[0,981 - 1,101]	
PCR <i>G. vaginalis</i>					
Positiva	15 (12,1)	109 (87,9)	6,855	[2,028 - 23,167]	0,00
Negativa	3 (1,8)	167 (98,2)	0,895	[0,836 – 0,958]	
PCR <i>C. trachomatis</i>					
Positiva	1 (20,0)	4 (80,0)	3,400	[0,555 – 20,831]	0,272
Negativa	17 (5,9)	272 (94,1)	0,850	[0,548 - 1,319]	

¥ p valor: significante quando $\leq 0,05$.

Análise Multivariada da detecção do antígeno de superfície da hepatite B- AgHBs e idade, e contaminação por *G. vaginalis*

Para maximizar a função de verossimilhança do risco e controlar o efeito de outras variáveis de confundimento, empregou-se análise multivariada por regressão logística para avaliar a contribuição independente das variáveis associadas com a detecção do AgHBs. Todas as variáveis que obtiveram um valor $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas nesta análise. As variáveis idade, escolaridade e a PCR *G. vaginalis*, foram variáveis identificadas como relacionadas a um maior risco de infecção pelo HBV (Tabela 5), no entanto quando

submetidas a esta análise não apresentaram resultados estatisticamente significantes, possivelmente faz-se necessário uma amostra de maior tamanho.

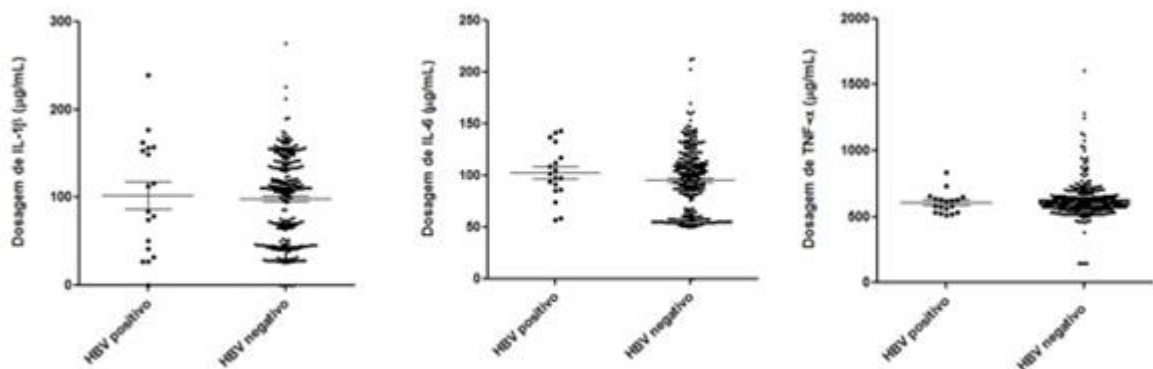
Tabela 5 – Associações das variáveis reagentes para AgHBs em mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, 2016, preditos por regressão logística, N = 294.

Regressão logística Multivariada	Odds Ratio	95% Intervalode Confiança	p
Idade (< 30 anos)	2,534	[0,921 – 6,972]	3,242
Escolaridade	1,274	[0,465 – 3,490]	0,223
PCR <i>G. vaginalis</i>	0,140	[0,41 - 0,534]	8,536

Análises das dosagens das citocinas nos grupos caso e controle

Ao serem quantificadas as citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF α , no plasma sanguíneo das mulheres, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos reagentes e não reagentes para IL-1 β (p= 0,8836), IL-6 (p= 0,1811) e TNF α (p= 0,7766) (Figura 1).

Figura 1 – Quantificação de IL-1 β , IL-6 e TNF α (pg/mL) no plasma sanguíneo



Legenda: Quantificação de IL-1 β , IL-6 e TNF α (pg/mL) no plasma sanguíneo, por meio do ELISA, das amostras reagentes e não reagentes das mulheres atendidas em unidades de saúde de Vitória da Conquista – BA, 2016. (a) Concentração de IL-1 (pg/ml) no plasma sanguíneo das mulheres reagentes e não reagentes (b) Concentração de IL-6 (pg/ml) no plasma sanguíneo das mulheres reagentes e não reagentes (c) Concentração de TNF α (pg/ml) no plasma sanguíneo das mulheres reagentes e não reagentes. Desvio padrão e média indicados por linhas sólidas no gráfico. Análise estatística realizada por Mann Whitney p < 0,05.

Discussão

O Brasil tem uma população de 190.732.694 (cento e noventa milhões, setecentos e trinta e dois mil e seiscentos e noventa e quatro) de habitantes e os dados de soroprevalência mundiais classificam o país em nível intermediário para hepatite B (> 2% e < 8%) e nível baixo para hepatite C (< 1,5%) (IBGE, 2016; SHEPARD, 2005; VELATI, 2011; HANAFIAH et al, 2013; CROAGH et al, 2015) No entanto, Nunes (2009) e Souto (2016) sinalizaram que apesar desta classificação de índices à nível global, em território nacional pode ser observado a distribuição de mais de um nível de prevalência.

A distribuição e heterogeneidade da prevalência destas hepatites foram estimadas pelo Ministério da Saúde, através do Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, que tem como objetivo, oferecer análises descritivas nacionais e regionais para subsidiar o planejamento e aprimorar as ações de atenção, prevenção e vigilância das hepatites virais no país. Este Boletim estimou a soroprevalência nacional de 7,4% para hepatite B, e de 1,38%, para hepatite C, este resultado está em concordância com os índices de nível intermediário e baixo, respectivamente para as hepatites B e C, de acordo com os dados de Croagh et al, 2015 e Hanafiahetal, 2013 (BRASIL, 2012).

A constatação de Nunes (2009) pode ser observada neste mesmo Boletim Epidemiológico quando, os dados são analisados por região brasileira. Para hepatite B, a prevalência foi alta na região Sul (14,3%), seguida da região Norte (11%), enquanto as regiões Centro-oeste e Nordeste apresentaram baixa prevalência. Em relação a hepatite C, as regiões Sul e Sudeste apresentam taxas de detecção maiores do que média nacional, enquanto que no Nordeste, Norte e Centro-oeste, as taxas observadas são menores (BRASIL, 2012).

Embora a região Nordeste seja classificada como baixo índice de soroprevalência, o estado da Bahia, mais populoso da região e o quarto mais populoso do Brasil, responde pela maior taxa regional de positividade sorológica. Os casos de hepatite detectados na Bahia correspondem a 30,4% e 41%, respectivamente de hepatite B e hepatite C, do total de registros para a Região do Nordeste (IBGE, 2015; BRASIL, 2012).

O município de Vitória da Conquista, pertencente ao estado da Bahia, corresponde geograficamente por uma extensão de 3.356,886 Km² população estimada em 343.230 habitantes, sendo 158.987 de mulheres. A população feminina deste município corresponde a 2,23% da população feminina estadual (IBGE, 2016).

Neste estudo, a soroprevalência em mulheres pertencentes a este município, atendidas em USF, foi de 6,1% de reagentes para o antígeno de superfície do HBV, corroborando com os

estudos nacionais de distribuição da Hepatite B no Brasil e como já demonstrado por Croagh e Lubel (2014) ao estudarem a história natural da hepatite B. Um outro estudo que também confirma esta classificação foi realizado por Oliveira et al, (2012) no estado do Pará e este resultado também está em harmonia com os dados estimados pelo Ministério da Saúde publicados no Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais.

Para a hepatite C, nenhuma amostra testada foi reagente para anti-HCV, o que mantém Vitória da Conquista em concordância com índice de classificação divulgado pelo Ministério da Saúde, reafirmando a região Nordeste com índices baixos de prevalência de hepatite C. A ausência de resultados reagentes para hepatite C também foi observado em um estudo realizado por Livramento et al, (2011) no Sul do Brasil, com cerca de 400 crianças e adolescentes.

Com este resultado, pode-se confirmar que o município de Vitória da Conquista está de acordo com os dados estimados para o Brasil, sendo classificado com prevalência intermediária para hepatite B e baixa para hepatite C (HANAFIAHetal, 2013; CROAGH et al, 2015). No entanto, apesar de estar de acordo com a classificação esperada, foi observado em Vitória da Conquista uma maior soroprevalência para hepatite B do que observada por Matos et al (2013), que estudando diversos patógenos sanguíneos em Salvador, capital baiana, encontrou prevalência para HBV de 1,3%.

Com o intuito de analisar quais as características sócio-demográficas que teriam impacto com o desfecho, diversas variáveis foram submetidas à análise univariada. A única variável encontrada como fator significativamente associado a hepatite B foi a idade inferior a 30 anos. Este intervalo de idade, inferior a 30 anos, é destacado no Boletim da Hepatites Virais, publicado em 2015 pelo Ministério da Saúde. Para este Boletim foi realizado um levantamento a partir da análise dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e da lista nacional de transplantes hepáticos, onde a área da curva de maior prevalência é abaixo dos 30 anos (BRASIL, 2012; BRASIL, 2015). Esta faixa etária aproximou-se da idade média de 40 anos, para reagentes para HBV, observada por Dias et al, (2014) em um estudo realizado no município de São Mateus, Espírito Santo.

Esta maior prevalência de positividade para o AgHBs englobando a terceira década de vida também foi demonstrado por Souto (2016) em um estudo sobre distribuição da infecção por hepatite B no Brasil, realizado entre os anos de 2007 e 2013. Neste referido estudo pode ser observado que a maior prevalência de positividade contra o antígeno do HBV encontra-se entre acima de 29 e abaixo dos 40 anos. Estes valores corroboram os dados encontrados no presente estudo, onde na população de Vitória da Conquista analisada, 11 indivíduos reagentes para

hepatite B, ou seja 66,7% possuem idade entre 20 e 40 anos. Esta maior frequência de infecção nesta faixa de idade, inferior a 40, foi registrada, também, por Prestes-Carneiro et al, (2016) ao realizarem uma análise de 75 prontuários de pacientes com hepatite B em um hospital na cidade de Presidente Prudente, no estado de São Paulo, os autores observaram que a maior frequência de registros ocorreu em pessoas com idade inferior a 40 anos.

Em outros países, os resultados observados por diversos pesquisadores também demonstram uma maior soroprevalência entre a terceira década de vida. Mota et al (2010) em Portugal, observaram que a soroprevalência é maior por volta dos 40 anos. Zenebe et al, (2014) na cidade de Bahir Dar, Noroeste da Etiópia estimaram que a idade de maior frequência de mulheres reagente para o AgHBs está abaixo da terceira década de vida. Um outro estudo em que a faixa de idade reagente aproximou-se foi o realizado por Adegbesan-Omilabu et al (2015) em uma hospital da Nigéria onde 82% da sua população reagente tem idade inferior aos 39 anos.

Outro fator importante relacionado a população de estudo é que uma grande parte encontra-se em idade fértil, reforçando a necessidade da investigação e controle da transmissão vertical do vírus da hepatite B. Um estudo realizado em 2016, por Metaferia et al, em um hospital no Sul da Etiópia, constatou que 7,8% das mulheres grávidas são reagentes para AgHBs, não apresentando valores percentuais muito diferentes dos 6,1% de soroprevalência encontrados nas mulheres deste estudo, onde tem-se uma parcela significativa em idade fértil. A transmissão vertical do vírus da hepatite B representa uma das principais vias de disseminação do HBV, sendo a prevenção dessa forma de transmissão importante para a redução dos altos índices de cronicidade característicos da evolução da doença (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007). Sobretudo, as medidas de prevenção são de fácil execução e consideradas altamente eficazes, apresentando uma ótima relação custo-benefício frente às complicações agudas e crônicas da hepatite B.

No Brasil, em 1973 foi o ano da criação do Programa Nacional de Imunização (PNI), entretanto, a obrigatoriedade da vacinação contra o vírus da hepatite B iniciou-se em 1998 que determina a imunização durante as primeiras 24 horas de vida, para o controle desta doença (BRASIL, 2002). Como as amostras deste estudo foram colhidas entre os meses de maio, junho e julho de 2011 e janeiro de 2012 e a idade da população estudada é a partir de 14 anos observou-se que obrigatoriedade para esta vacina tinha apenas 13 anos e que a população estudada não foi englobada pela imunização ao nascimento.

Com esta informação acredita-se que existe para o município de Vitória da Conquista a necessidade de realizar um estudo com a finalidade de identificar a prevalência de cronicidade

desta doença, pois em diversos estudos, inclusive o de Fonseca (2007), é observado que a faixa de idade de maior ocorrência do desenvolvimento de cirrose hepática é acima dos 35 anos e do HCC acima dos 45 anos e Trepó et al (2014) estimaram um acréscimo de 29% do desenvolvimento de cirrose hepática e de 62% do HCC e cerca da metade da mortalidade total de câncer de fígado em 2010 foi atribuído à infecção pelo HBV.

No Brasil existem diversas políticas de saúde e dentre essas estas o Programa Nacional de Hepatites Virais (PNHV), criado em fevereiro de 2002, que estabelece diretrizes e estratégias junto às diversas áreas programáticas do setor Saúde e aos níveis do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como alguns de seus objetivos o desenvolvimento de ações de promoção da saúde, prevenção e assistência aos pacientes com hepatites virais; reforço à vigilância epidemiológica e sanitária; organização, regulamentação, acompanhamento e avaliação das ações de saúde na área de hepatites (BRASIL, 2002; BRASIL, 2005).

Uma outra política de acompanhamento estabelecida no Brasil foi a inclusão das hepatites virais na lista nacional de doenças de notificação compulsória de acordo com a Portaria 2.472 do Ministério da Saúde, de 31 de agosto de 2010 (BRASIL, 2012).

Em outras investigações, esta mesma população de mulheres atendidas em USF de Vitoria da Conquista, foi estudada para a presença de infecções sexualmente transmissíveis (IST). Os dados de positividade para diferentes microrganismos, identificados por PCR convencional e dos testes treponêmicos e não treponêmicos para *T. pallidum* foram analisados frente aos dados de sorologia para hepatite B, através de testes de correlação e de Odds Ratio, com a finalidade de verificar se as IST acresciam o risco de acometimento pela hepatite B. Através destas análises constatou-se como fator de risco a associação à presença de *Gardenerela vaginallis*.

G. vaginallis é um bacilo facultativo e gram-variável, residente da microbiota vaginal, sendo o principal agente etiológico da vaginose bacteriana (VB), que desenvolve-se devido a alterações desta microbiota (COHEN et al. 2012).

A relação desta VB com o risco de contaminação pelo HBV não foi encontrada na literatura, mas observou-se a relação desta doença com infecção pelo HIV como foi demonstrado por Antashile et al, (2008) através de um estudo de meta-análise com 23 publicações tendo uma população total de 30.739 mulheres, que a VB aumenta o risco de devido a depleção de lactobacilos que produzem peróxido de hidrogênio que contribui pelo aumento do pH, acima de 4,5, reduzindo a defesa vaginal.

Como, ao comparar os vírus HBV e HIV sabe-se que o vírus da hepatite B é mais infectivo e que uma única partícula viral é capaz de infectar o ser humano e sua taxa de

replicação é em torno de 10^{11} (100.000.000.000 cópias m/l) x por dia, enquanto que o vírus da imunodeficiência (HIV) está próximo de 10^9 (1.000.000.000 cópias m/l) por dia, conforme descrito por Fonseca (2007), supõem-se que a diminuição da defesa da microbiota vaginal também pode ser preditivo à infecção pelo HBV.

Para ambos os vírus, HBV e HIV, a transmissão sexual é uma das principais vias de contaminação e embora não tenha sido observada significância estatística para as variáveis relacionadas ao comportamento sexual, detectou-se que a maioria das mulheres reagentes para o AgHBS, 17 das 18 reagentes, ou seja 94,4% declaram não fazer uso de preservativos durante suas relações sexuais.

A importância do uso de preservativos para prevenção contra a contaminação pelo HBV pode ser confirmada por Melo et al, (2011) em um estudo realizado sobre a prevalência da hepatite B na região do Araguaia. Este mostrou que a atividade sexual a partir da segunda década de vida, indica que o não uso do preservativo em grupos adolescentes e jovens adultos é considerado um fator de risco para contaminação pelo HBV.

Um outro estudo também que aponta a prática sexual sem proteção como risco para contaminação e desenvolvimento da hepatite B foi observado por CX et al, (2016) ao analisar 636 pacientes de clínicas da região de Guangxi Zhuang, na China. Neste estudo foi observado que 80,2% tinham vida sexual sem proteção e destes os portadores de HIV e hepatite B foram significativamente associados com comportamentos sexuais de alto risco.

Em relação a quantificação de citocinas pró-inflamatórias, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-6 e TNF α entre as mulheres reagentes ou não ao AgHBS. Embora a infecção pelo HBV e a resposta suscitada por este produzam um ambiente inflamatório, a elevação na produção das citocinas costuma ser transitória, sendo muitas vezes difícil detectar essa alteração. Adicionalmente, pela análise realizada neste trabalho, não é possível estabelecer o tempo de infecção de cada mulher pelo vírus HBV, o que influenciaria diretamente no perfil de citocinas esperado. Este tipo de ocorrência também foi verificado durante a quantificação de citocinas em um estudo relacionado a sífilis em que foi verificado a relação à oscilação das citocinas e células T durante a progressão da doença (LEADER et al., 2007).

Os resultados deste estudo certamente não podem ser extrapolados para todo o país, especialmente devido à prevalência heterogênea esperada para as hepatites B e C no Brasil. No entanto, os dados encontrados são consistentes com a tendência nacional de prevalência da infecção pelo HBV e sua relação temporal com a introdução da vacinação em neonatos no país (MELO et al; 2011). Em relação as mulheres atendidas nas USF, estas observou-se para esta

população o risco de desenvolvimento crônico da hepatite B, provavelmente pelo acesso dificultado aos serviços de saúde, de forma contínua, principalmente pela comunidade rural, como observado por Gomes et al, (2013) ao estudar a utilização de serviços de saúde por população quilombola do Sudoeste da Bahia, Brasil. Outras características sociodemográficas foi a constatações da atividade sexual sem proteção e a faixa etária não ter sido contemplada a obrigatoriedade à vacinação ao nascimento.

Referências

- ATASHILI, J et al. **“Bacterial Vaginosis and HIV Acquisition: A Meta-Analysis of Published Studies.”** AIDS (London, England) 22.12 (2008): 1493–1501. *PMC*.
- BOLTIJES, A.; MOVITA, D; BOONSTRA, A; WOLTMAN, A. M. **The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections.** Journal of Hepatology 2014 vol. 61, p. 660-671.
- BOYER, N; MARCELLIN , P. 2000a. **Natural history of hepatitis C and the impact of anti-viral therapy.** Forum (Genova.) 10: 4-18.
- BOYER,N; MARCELLIN,P. 2000b. **Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C.** J Hepatol. 32: 98-112.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.** Manual de aconselhamento em hepatites virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.** Hepatites virais : o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais.** Programa Nacional de Hepatites Virais: avaliação da assistência as hepatites virais no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde.** Boletim Epidemiológico: Hepatites virais. Brasília: 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.** Boletim Epidemiológico: Hepatites virais. Brasília: 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.** Relatório de Recomendação. Brasília: 2015.
- CHOU R; COTTRELL, E.B; WASSON N; et al. **Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults** [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
- CONTE, V. P. **Hepatite crônica por vírus C Parte 1. Considerações gerais.** Gastroenterol. 2000, v. 37, n3, pp 187-194.
- COHEN, C.R. et al. **“Bacterial Vaginosis Associated with Increased Risk of Female-to-Male HIV-1 Transmission: A Prospective Cohort Analysis among African Couples.”** Ed. Heather Watts. *PLoS Medicine* 9.6 (2012): e1001251. *PMC*.

CROAGH CM, LUBEL JS. **Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship.** World Journal of Gastroenterology : WJG. 2014; 20(30):10395-10404. doi:10.3748/wjg.v20.i30.10395.

CROAGH CM, DESMOND PV, BELL SJ. **Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance.** World Journal of Hepatology. 2015;7(3):289-303. doi:10.4254/wjh.v7.i3.289.

DIAS, J. A; CERUTTI, C; FLAQUETO, A Fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite B: um estudo caso-controle no município de São Mateus, Espírito Santo. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Dez 2014, vol.23, no.4, p.683-690. ISSN 2237-9622.

ELZOUKI, A-N; ELGAMAY, S. M; ZORGANIC, A; ELAHMERD, O. **Hepatitis B and C status among health care workers in the five main hospitals in eastern Libya.** J Infect Public Health, n. 351, 2014. pp. 1-8.

FONSECA, J. C. F. **História natural de hepatite crônica B.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2007, pp. 672-677.

FONSECA, J. C. F. **Histórico das hepatites virais.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2010, pp. 322-330.

FONSECA J. C. **Natural history of chronic hepatitis B.** Rev Soc Bras Med Trop, 2007; pp.672-677.

HANAFIAH, K. M; GROEGER, J; FLAXMAN, A. D.; WIERSMA, S. T. **Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.** Hepatology. 2013; vol 57; pp 1333–1342

GOMES, K. O; REIS, E. A.; GUIMARAES, M. C.; CHERCHIGLIA, M. L. **Utilização de serviços de saúde por população quilombola do Sudoeste da Bahia, Brasil.** *Cad. Saúde Pública*. 2013, vol.29, n.9, pp.1829

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Brasileiro 2010. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=293330&idtema=16&search=bahia|vitoria-da-conquista|sintese-das-informacoes>>. Acesso em: 06 jun 2016

HADZIYANNIS, S. J. **Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries.** Journal of Hepatology, 2010; pp. 183–191.

HADZIYANNIS, S.J; VASSILOPOULOS, D HADZIYANNIS, E. **The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management.** Adv Pharmacol. 2013. pp 247-91.

HANAFIAH, K. M; GROEGER, J; FLAXMAN, A. D.; WIERSMA, S. T. **Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.** Hepatology. 2013; pp 1333–1342

- PRESTES-CARNEIRO, L. E; VIEIRA, J. T; ISAAC, L. B. e PORTELINHA FILHO, A. M. Clinical, demographic, and epidemiologic characteristics of hepatitis B virus-infected patients at a tertiary public hospital in Presidente Prudente, State of São Paulo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2016, vol.49, n.1, pp.24-28.
- MELO LV, SILVA MA, CALÇADA COR, CAVALCANTE SR, SOUTO FJ. **Hepatitis B virus markers among teenagers in the Araguaia region, Central Brazil: assessment of prevalence and vaccination coverage.** *Vaccine* 2011; 29:5290-5293.
- MENÉNDEZ, A L; ALVAEZ, M; PACHECO. B. **Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance.** *Current Opinion in Virology*, 2014, pp. 1-9.
- MATOS SB, JESUS AL, PEDROZA KC, SODRE HR, FERREIRA TL, LIMA FW.. **Prevalence of serological markers and risk factors for bloodborne pathogens in Salvador, Bahia state, Brazil** *Epidemiol Infect* 2013; 141:181-187.
- LEADER, B. T., GODORNES, C., VANVOORHIS, W. C., & LUKEHART, S. A. CD4⁺ Lymphocytes and Gamma Interferon Predominate in Local Immune Responses in Early Experimental Syphilis. *Infection and Immunity*, v.75, n.6, p. 3021–3026, 2007.
- LIVRAMENTO, A; CORDOVA, C. M. M; SPADA, C e TREITINGER, A. Seroprevalence of hepatitis B and C infection markers among children and adolescents in the southern Brazilian region. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [online]. 2011, vol.53, n.1, pp.13-17. ISSN 0036-4665.
- MIRANDA, L VG et al. **Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde.** *Rev. Saúde Pública* [online]. 2000, vol.34, n.3, pp.286-291.
- PRECIADO MV, VALVA P, ESCOBAR-GUTIERREZ A, et al. **Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy.** *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014; pp.1592-1601.
- SOUTO, F. J. D. **Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2016, vol.49, n.1, pp.11-23.
- SAEED, U; WAHEED, Y; ASHRAF, M. **Hepatitis B and hepatitis C viruses: a review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology.** *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 2014; pp. 88-96.
- STRAUSS, E. **Hepatite C.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2001, pp. 69-82.
- TREPO, C.; CHAN, H.L.Y.; LOK, A. **Hepatitis B virus infection.** *The Lancet*, 2014; 384, pp. 2053-2063

VELATI, C; FOMIATTI, L; BARUFFI L, et al. **Criteria for hepatitis B virus screening and validation of blood components in Italy: the position of the SIMTI HBV working group.** Blood Transfusion. 2011; pp. 455-461

VILLAR, L.M; CRUZ, H.M; BARBOSA, J.R; BEZERRA, C.S; PORTILHO, M.M; SCALIONI, L de P. **Update on hepatitis B and C virus diagnosis.** World Journal of Virology. 2015; pp.323-342.

YESHI, M; WALELIGN, D; IBRAHIM, A; ANTENEH, A. **Sero-prevalence and associated risk factors of Hepatitis B virus among pregnant women in southern Ethiopia: hospital based cross-sectional study.** Epidemiology and Health. 2016

ZENEBE Y, MULU W, YIMER M, ABERA B. **Sero-prevalence and risk factors of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection among pregnant women in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia: a cross sectional study.** BMC Infectious Diseases. 2014

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificou-se ausência de soroprevalência para hepatite C e de 6,1% (18 mulheres reagentes) para a hepatite B nas amostras testadas. Deste modo, o presente estudo evidenciou que as mulheres atendidas nas unidades básicas de saúde enquadraram-se enquanto população nos níveis baixo para hepatite C e intermediário para hepatite B, e ambos estão de acordo com a classificação do Brasil a nível mundial.

Quanto aos fatores de risco avaliados no presente estudo, obteve-se dois fatores significativamente associados a hepatite B: idade inferior a 30 anos e infecção por *G. vaginalis* confirmada através de PCR. No que concerne as citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF α quantificadas, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos reagentes ou não para o AgHBS. Possivelmente porque a produção das citocinas é transitória, dificultando a detecção no momento da pesquisa.

Os achados apresentados devem ser utilizados para impulsionar ações de saúde pública, fomentando a elaboração de estratégias preventivas e assistenciais, voltadas ao controle desse agravo, tendo em vista minimizar a morbidade nesta população.

Deve-se incluir uma combinação de esforços de prevenção, tais como educação em saúde e intensa promoção do uso de preservativo e a importância da vacinação, em todos os encontros oportunos com os usuários dos serviços de saúde. Sugere-se também que sejam realizadas pesquisas adicionais com populações maiores, a fim de compreender melhor a epidemiologia das hepatites, principalmente acompanhar a evolução e a cronicidade da hepatite B, em indivíduos como os pertencentes a esta população, cujo intervalo de idade não foi contemplado pela obrigatoriedade da vacinação.