

**SONIA MARIA FERNANDES BATISTA**

**SOROPOSITIVIDADE PARA O VÍRUS DA HEPATITE B E  
DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE RESPOSTA VACINAL EM  
CIRURGIÕES-DENTISTAS DE CAMPO GRANDE (MS)**

**GOIÂNIA**

**2006**

**SONIA MARIA FERNANDES BATISTA**

**SOROPOSITIVIDADE PARA O VÍRUS DA HEPATITE B E  
DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE RESPOSTA VACINAL EM  
CIRURGIÕES-DENTISTAS DE CAMPO GRANDE (MS)**

Tese submetida ao Programa Multiinstitucional de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Rede Centro-Oeste, Convênio Universidade de Brasília, Universidade Federal de Goiás e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Divina das Dores de Paula Cardoso

**GOIÂNIA**

**2006**

## DEDICATÓRIA

Ao Ataíde, amor, amigo e companheiro de todas as horas. Pela compreensão, paciência inesgotável, estímulo e entusiasmo sempre presentes, dedico este trabalho. Existem pessoas que não agradecemos pelo que fizeram mas sim por existirem.

*As muitas águas não poderiam apagar este amor nem os rios afogá-lo.*

*CANTARES DE SALOMÃO, 8:7*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À Professora Divina, pelo grande privilégio de tê-la como orientadora. Minha gratidão pelo profissionalismo, dedicação, paciência, estímulo, prontidão, amizade carinhosa e acolhedora e por colocar à minha disposição seus valiosos e admiráveis conhecimentos durante todo o curso de doutorado e elaboração deste trabalho.

*O Senhor te abençoe e te guarde, o Senhor sobre ti levante o seu rosto e te dê a paz.*

*NÚMEROS, 6:24 e 26*

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar a Deus, autor da minha fé, pelo dom da vida, pela sua misericórdia e infinita bondade, pelo seu amor incondicional, demonstrado lá na cruz por meio do seu filho unigênito.

A todos da família FERNANDES, irmã, irmãos, cunhadas, cunhado, sobrinhos, tios, tias e primos, agradeço pelo apoio, motivação e incentivos constantes. Esta conquista também é de vocês!

À família BATISTA, pelo acolhimento que trouxe tranquilidade para maior dedicação a este trabalho.

Aos coordenadores do Programa Multiinstitucional de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Rede Centro-Oeste, convênio UnB/UFG/UMFS, em especial ao Dr. Ricardo Dutra Aydos, que venceram todos os desafios para nos proporcionar esta grande oportunidade de qualificação profissional.

Ao CRO-MS que tem realizado relevantes trabalhos em prol dos cirurgiões-dentistas de Campo Grande, pela importante participação financeira, colaboração na divulgação e conscientização dos profissionais.

À Secretaria de Estado de Saúde do Estado de Mato Grosso do Sul pelo apoio técnico e financeiro indispensáveis na realização deste estudo.

Aos colegas do Laboratório de Virologia do IPTSP-UFG, Fabíola, Rodrigo e Megmar pela disponibilidade, atenção carinhosa e, em especial, à Ana Maria, pela execução da técnica de PCR.

Às médicas Andréa e Ana Maria, às farmacêuticas Ana Rita, Eline e Edí, pela disponibilidade, colaboração na coleta das amostras e realização dos testes sorológicos.

Aos colegas do Departamento de Patologia da UFMS, em especial ao prof. Odair Pimentel pelo estímulo e apoio para a realização do curso de pós-graduação.

À amiga Claudia, pelo estímulo, atenção e carinho sempre demonstrados, independente da minha presença ou retribuição.

À Inês Tozzetti, pela amizade, apoio e incentivo inestimáveis, troca de experiências e pelos conselhos que não me deixaram estar distante da minha família durante a execução deste trabalho.

À Márcia Andreasi, amiga e companheira de viagem, por compartilhar os momentos felizes, as vitórias e também as dificuldades que nos permitiram crescer como pessoas e como profissionais.

Às amigas, Márcia Gorish e Leoni, pelo companheirismo de longos anos, pela dedicação e acolhida carinhosa que proporcionaram, em diversas oportunidades, momentos de descanso e tranquilidade.

À Lúcia, pelo carinho e cuidado com a minha casa que possibilitaram minha ausência das tarefas domésticas.

A todos os cirurgiões-dentistas que participaram deste estudo.

Meus agradecimentos a todos que colaboraram para a realização desta tese.

*Diz o Senhor Deus, porque assim como os céus são mais altos do que a terra, assim são os meus caminhos mais altos do que os vossos caminhos, e os meus pensamentos mais altos do que os vossos pensamentos.*

*Os céus manifestam a glória de Deus e o firmamento anuncia a obra das suas mãos.*

*ISAÍAS, 55:9, SALMOS, 19:1*

## RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) representa um risco ocupacional para os profissionais da área de saúde. Este estudo teve como objetivo determinar a soropositividade para o VHB, o índice de vacinação e o de resposta vacinal em cirurgiões-dentistas de Campo Grande (MS). Foram analisadas 474 amostras de sangue, visando à detecção dos marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total. Nas amostras positivas para HBsAg foram pesquisados também os marcadores anti-HBc IgM, HBeAg e Anti-HBe. A metodologia utilizada foi o ensaio imunoenzimático usando-se *kit* comercial. A análise da soropositividade ao vírus da hepatite B mostrou que 51 (10,8%) profissionais já foram infectados, sendo que três (0,6%) deles foram positivos para os marcadores HBsAg/anti-HBc total/anti-HBe, cinco (1,1%) para o antiHBc total isolado e 43 (9,1%) para o anti-HBc total/anti-HBs. Pela metodologia da reação em cadeia pela polimerase, o DNA viral foi detectado em nove (17,6%) das 51 amostras positivas para o VHB. O índice de vacinação dentre os profissionais estudados foi de 96,6%, embora somente 73,1% desses tenham completado as três doses preconizadas. Excluindo-se 46 indivíduos soropositivos ao VHB dos 458 que relataram vacinação, 412 foram incluídos na análise do índice de resposta imune à vacina. Foi observado que 307 (74,5%) eram positivos para o anti-HBs, sendo que, para os profissionais com esquema vacinal completo, esse índice aumentou para 79,1%. Os resultados do presente estudo mostraram um alto índice de vacinação e um bom índice de resposta vacinal. Entretanto, a ocorrência do VHB nesse grupo populacional e o fato de muitos profissionais não completarem o esquema de três doses demonstram a necessidade de programas de educação continuada e de estratégias mais efetivas para a conscientização sobre as formas de controle e de prevenção da infecção.

**Palavras-chave:** hepatite B, vacina, cirurgião-dentista, soroprevalência.

## ABSTRACT

### SEROPOSITIVITY FOR HEPATITIS B VIRUS, VACCINATION COVERAGE AND VACCINE RESPONSE IN DENTISTS FROM CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL, BRAZIL

Hepatitis B virus infection represents an occupational hazard for health care workers. This study investigated the seropositivity for hepatitis B virus (HBV), the vaccination index, and the vaccine response index in dentists from Campo Grande (MS). Blood samples from 474 dentists were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay to detect the serological markers: HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc. The HBsAg positive samples were tested for anti-HBc IgM, HBeAg, and anti-HBe. A total of 51 (10.8%) dentists showed seropositivity for HBV. Three (0.6%) were HBsAg/anti-HBc/anti-HBe positive, 43 (9.1%) were anti-HBc/anti-HBs positive, and five (1.1%) were only anti-HBc positive. Viral DNA was detected by polymerase chain reaction in nine (17.6%) out of 51 HBV seropositive samples. A vaccination index of 96.6% was observed, although 73.1% completed the three-dose schedule. Excluding 46 HBV seropositive individuals from 458 who reported vaccination, 412 were analyzed for vaccine response index. It was observed that 74.5% were anti-HBs positive; this percentage increased to 79.1% when three doses were administered. The results showed a high vaccination index and a good rate of vaccine response; however, the occurrence of HBV infection and the failure in completing the three-dose schedule demonstrate the need for continual education programs and for more effective prevention strategies.

**Key words:** hepatitis B, dentists, vaccines, seroprevalence.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Microscopia eletrônica mostrando os três tipos de partículas do VHB.... 21
- Figura 2 – Representação esquemática do genoma do VHB demonstrando a sobreposição das 4 RLAs: gene pré-S/S, gene pré-C/C, gene P e gene X ..... 22
- Figura 3 – Representação esquemática do genoma viral e dos tipos de partículas virais do VHB..... 25
- Figura 4 – Distribuição geográfica da infecção pelo vírus da hepatite B ..... 40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características gerais dos 474 cirurgiões-dentistas da cidade de Campo Grande (MS), 2003- 2004 .....	64
Tabela 2 –	Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação aos marcadores sorológicos, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	65
Tabela 3 –	Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	66
Tabela 4 –	Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	67
Tabela 5 –	Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	68
Tabela 6 –	Soropositividade para o DNA viral na primeira reação de amplificação e na reação de <i>semi-nested</i> em amostras de sangue de cirurgiões-dentistas com positividade para o VHB, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	69
Tabela 7 –	Percentual de positividade ao DNA do VHB em amostras de sangue de cirurgiões-dentistas de Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	70
Tabela 8 –	Características dos 474 cirurgiões-dentistas em relação à vacinação contra a hepatite B, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	71
Tabela 9 –	Positividade para o anti-HBs isolado em 412 cirurgiões-dentistas vacinados em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	72
Tabela 10 –	Positividade vacinal em 302 cirurgiões-dentistas com esquema completo de vacinação em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004 .....	73

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Distribuição geográfica dos genótipos do VHB e relação entre genótipos e subtipos sorológicos .....	28
Quadro 2 - Iniciadores utilizados na PCR para detecção do DNA do VHB .....	61
Quadro 3 - Tamanho esperado do fragmento genômico obtido após amplificação pela PCR .....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADA - *American Dental Association*

ALT - Alanina aminotransferase

Anti-HBcAg - Anticorpo contra a proteína C que compõe o capsídeo do VHB

Anti-HBeAg - Anticorpo contra a proteína e que “é sintetizada pelo VHB

Anti-HBsAg - Anticorpo contra a proteína S da superfície do VHB

Anti-IgM - Anticorpo anti-imunoglobulina M

cccDNA - Ácido Desoxirribonucléico na forma circularizada

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CDs - Cirurgiões-dentistas

CRO-MS - Conselho Regional de Odontologia de Mato Grosso do Sul

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

DST - Doença sexualmente transmissível

EDTA - Ácido etilenodiamino tetracético

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EPI - Equipamento de Proteção Individual

FDA - *Food and Drug Administration*

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - Ácido Sulfúrico

HBcAg - Antígeno do capsídeo do vírus da hepatite B

HBeAg - Antígeno e do vírus da hepatite B

HBsAg - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBx - Proteína x do vírus da hepatite B

HCl - Ácido Clorídrico

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

kbp - Quilopares de bases

kDa - Quilodalton

km - Quilômetro

LACEN-MS - Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul

MgCl<sub>2</sub> - Cloreto de Magnésio

M - Molar

mL - Mililitro

mm - Milímetro

mM - Milimolar

mRNA - Ácido ribonucléico mensageiro

mUI/mL - Miliunidades internacionais por mililitro

µg - Micrograma

µL - Microlitro

NaCl - Cloreto de Sódio

nm - Nanômetro

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - *Polymerase chain reaction* (Reação em Cadeia pela Polimerase)

pmol - Picomol

pH - Potencial hidrogeniônico

RLAs - Regiões de Leitura Aberta

RNA - Ácido Ribonucléico

rpm - Rotações por minuto

SDS - Duodecil sulfato de sódio

TMB - Tetrametilbenzidina

TRIS - Tris-Hidróxido Metil Amino Metano

UI - Unidade Internacional

VHB - Vírus da Hepatite B

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

1	INTRODUÇÃO .....	17
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	19
2.1	Hepatite B - Breve histórico .....	19
2.2	Vírus da Hepatite B .....	20
2.2.1	Classificação e morfologia .....	20
2.2.2	Genoma viral e proteínas .....	21
2.2.3	Variabilidade genômica .....	26
2.2.4	Replicação viral .....	30
2.3	Patogenia .....	32
2.4	Métodos de detecção viral .....	36
2.5	Epidemiologia .....	39
2.6	Prevenção e controle .....	46
3	OBJETIVOS .....	52
4	MATERIAL E MÉTODOS .....	53
4.1	Tipo de estudo .....	53
4.2	População estudada .....	53
4.3	Testes sorológicos .....	55
4.3.1	Detecção do HBsAg .....	55
4.3.2	Detecção do anti-HBs .....	56
4.3.3	Detecção do anti-HBc total .....	57
4.3.4	Detecção do anti-HBc IgM .....	57
4.3.5	Detecção do HBeAg .....	58
4.3.6	Detecção do anti-HBe .....	58
4.4	Detecção do DNA viral .....	59
4.4.1	Extração do DNA viral .....	59
4.4.2	Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) .....	60

4.4.2.1 Primeira amplificação .....	60
4.4.2.2 Segunda amplificação ( <i>Semi-nested PCR</i> ) .....	61
4.5 Análise estatística .....	62
5 RESULTADOS .....	63
6 DISCUSSÃO .....	74
7 CONCLUSÕES .....	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	91
REFERÊNCIAS CONSULTADAS .....	108
APÊNDICES	
ANEXOS	

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B é o agente causal de hepatite que se apresenta nas formas aguda, raramente fulminante, ou crônica, considerando que esta última pode evoluir para complicações graves, como cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. A grande ocorrência de infecção assintomática pelo VHB dificulta o diagnóstico precoce e favorece a disseminação da infecção (GANEM; PRINCE, 2004; LIN; KIRCHNER, 2004).

Estima-se que, mundialmente, o número de portadores crônicos do VHB seja superior a 350 milhões de pessoas; que 15 a 40% desses indivíduos desenvolverão cirrose ou carcinoma hepatocelular e; ainda, que o risco de câncer hepático pelo vírus possa ser até 100 vezes maior quando comparado a outras causas. A cada ano, cerca de 500.000 a 1,2 milhões de indivíduos morrem em consequência da infecção/doença pelo VHB, considerada a décima causa de morte no mundo (LAU; WRIGTH, 1993; LAI et al., 2003; LAVANCHY, 2004).

A partir da identificação inicial do VHB, pesquisas foram realizadas com o objetivo de prevenção contra o agente, o que resultou na elaboração de uma vacina segura e altamente efetiva, a qual, atualmente, constitui o principal meio de prevenção (LEE, 1997; MAHONEY, 1999; POLAND, 2005). Não obstante, a despeito da redução significativa na incidência da doença como consequência dos programas de vacinação, a infecção pelo vírus da hepatite B ainda permanece como um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo (ROSMAN; LIEBER, 1999; SOUTO, 1999; BONANNI et al., 2003; CUSTER et al., 2004; LU, et al., 2006).

Estudos realizados na era pré-vacinal mostravam que o índice de infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas era de três a seis vezes maior do que na população em geral

(FELDMAN; SCHIFF, 1975; MOSLEY et al., 1975; SMITH et al., 1976; COTTONE; GOEBEL, 1983).

A partir da comercialização das primeiras vacinas contra o vírus, em 1982, e com o aumento progressivo da cobertura vacinal, a prevalência da doença nessa categoria profissional vem diminuindo, gradativamente (GRUNINGER et al., 1991; CLEVELAND, 1996; CDC, 2003). No entanto, esses profissionais ainda são considerados grupo de risco para a aquisição da infecção pelo VHB em função da exposição continuada ao sangue, saliva ou outros fluidos corpóreos contaminados com o vírus (COTTONE; PUTTAIAH, 1996; BELTRAMI et al., 2000; CLEVELAND; CARDO, 2003).

Considerando os relatos de que a cobertura vacinal nos cirurgiões-dentistas ainda se encontra muito aquém do desejado e que em Campo Grande (MS) não existem informações a respeito da soropositividade da infecção, ou da cobertura vacinal contra o VHB nesses profissionais, pretendeu-se conhecer a soropositividade para o vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas de Campo Grande, bem como a cobertura e o índice de resposta vacinal, correlacionando as características epidemiológicas desse grupo populacional. Diante dos resultados obtidos, pretende-se fornecer subsídios para a implementação de programas de vacinação que têm como principal meta minimizar o risco ocupacional de hepatite B na prática odontológica. Essa condição é factível em função da disponibilidade de uma vacina comprovadamente segura e eficaz para a prevenção da infecção pelo vírus da hepatite B.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Hepatite B - Breve histórico

As primeiras descrições relativas à transmissão de hepatite por via parenteral foram feitas no final do século 19, embora sem qualquer relacionamento com a etiologia viral (LURMAN, 1885<sup>1</sup> apud HOLLINGER; LIANG, 2001).

Estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais realizados durante as décadas de 30 a 60 do século passado permitiram a diferenciação entre dois tipos de hepatite, reconhecidas como hepatite A e hepatite B (MACCALLUM, 1947; KRUGMAN et al., 1967; KRUGMAN; GILES, 1970).

A identificação do “antígeno Austrália”, em 1963, marcou o início da elucidação da etiologia das denominadas hepatites virais. Essa proteína detectada no sangue de um aborígene australiano, como uma linha de precipitação em reação de imunodifusão, permitiu estabelecer a associação entre a presença desse antígeno e os casos de hepatite causados pelo vírus B (BLUMBERG et al., 1965; PRINCE, 1968). Em 1970, Dane et al. definiram a partícula de 42 nm observada por microscopia eletrônica como sendo o VHB, e confirmaram que partículas de 27 nm, esféricas ou alongadas, eram o “antígeno Austrália” que, no vírus, era componente do envelope. Posteriormente, esse passou a ser denominado antígeno de superfície do vírus da hepatite B, ou HBsAg, surgindo como o primeiro marcador sorológico de infecção viral, que estimulou a elaboração de uma vacina para a prevenção da doença (DANE et al., 1970; BLUMBERG, 1977).

---

<sup>1</sup> LURMAN, A. Eine icterusepidemie. Berl Klin Wochenschr 1885;22:20–23.

## 2.2 Vírus da Hepatite B

### 2.2.1 Classificação e morfologia

O VHB pertence à família *Hepadnaviridae*, que apresenta dois gêneros: *Orthohepadnavirus*, englobando os vírus que infectam mamíferos, inclusive o VHB, e *Avihepadnavirus*, que infectam aves. Os vírus incluídos nessa família apresentam tropismo por células hepáticas e possuem o genoma constituído de DNA com tamanho entre 3 e 3,3 kb, organizado em fita parcialmente dupla e frouxamente circular, o qual se replica por transcrição reversa, a partir de um RNA pré-genômico (SEEGER; MASON, 2000; GANEM; SCHNEIDER, 2001).

O VHB possui morfologia esférica e diâmetro de 42 nm (DANE et al., 1970). Esse agente apresenta um envelope lipídico, no qual se inserem proteínas de origem viral, que circunda o capsídeo de simetria icosaédrica e diâmetro de 30-34 nm (TIOLLAIS et al., 1985; VANLANDSCHOOT et al., 2003; BRUSS, 2004). O VHB é considerado incomum entre os vírus que infectam animais, porque as proteínas virais inseridas no envelope podem ser encontradas em fluidos corporais, na forma de partículas menores, esféricas e tubulares, desprovidas de nucleocapsídeo, sendo, portanto, não infecciosas. As partículas esféricas apresentam entre 20 e 22 nm de diâmetro, enquanto as tubulares possuem extensão variável e diâmetro semelhante ao das esféricas. Durante o processo infeccioso, a partícula viral completa, bem como as duas partículas não infecciosas, podem ser detectadas na corrente circulatória do organismo hospedeiro, sendo que a concentração das últimas excede em 1.000 a 10.000 vezes a concentração do vírus (Figura 1) (TIOLLAIS et al., 1985; GANEM, 1992; GANEM; PRINCE, 2004).

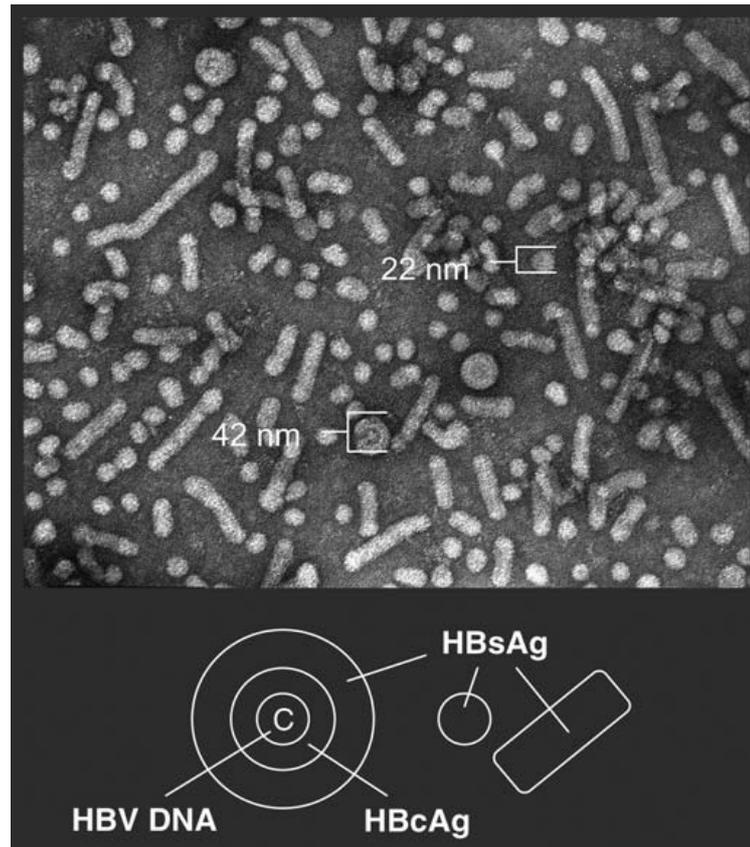


Figura 1 - Microscopia eletrônica mostrando os três tipos de partículas do VHB.  
 Fonte: Blumberg (2006) (Anexos A e B).

### 2.2.2 Genoma viral e proteínas

O genoma do VHB é DNA de fita parcialmente dupla, com 3,2 kb (MOOLLA et al., 2002). A fita de polaridade negativa é completa e contém quatro regiões de leitura aberta (RLAs). A fita positiva possui comprimento variável e compreende de 50% a 90% da extensão da fita negativa complementar. Na extremidade 5' da fita negativa, encontra-se covalentemente ligada uma pequena proteína terminal, com 178 aminoácidos, enquanto na fita positiva encontra-se um oligorribonucleotídeo derivado da extremidade 5' do RNA pré-genômico (CHEN; OON, 1999; GANEM; SCHNEIDER, 2001; SEEGER; MASON, 2000).

A circularidade da molécula de DNA é mantida pela união de extremidades coesivas, representadas por 224 pares de bases situados na extremidade 5' de ambas as fitas (MOOLLA et al., 2002). Observa-se, ainda, próximo da extremidade 5' das duas fitas do DNA viral, uma pequena região constituída por uma curta seqüência de 11 nucleotídeos diretamente repetidos, *direct repeats* (DR), conhecidos como DR1 e DR2. Essas seqüências, assim como a pequena proteína terminal e o oligorribonucleotídeo, são importantes para o início da síntese das respectivas fitas de DNA (LAU; WRIGTH, 1993; GANEM; SCHNEIDER, 2001).

As quatro RLAs do genoma do VHB são denominadas pré-S/S, pré-C/C, P e X. Elas fazem sobreposição parcial entre si, o que tem sido considerado um processo para o aproveitamento máximo de sua capacidade funcional (MOOLLA et al., 2002). Toda extensão do gene pré-S/S, parte da região do gene pré-C/C e da região do gene X encontram-se sobrepostas em relação à região do gene P. Dessa forma, o genoma do vírus da hepatite B codifica 50% a mais de proteínas do que seria esperado para a sua seqüência total de nucleotídeos (Figura 2) (KIDD-LJUNGGREN et al., 2002; TORRESI, 2002).

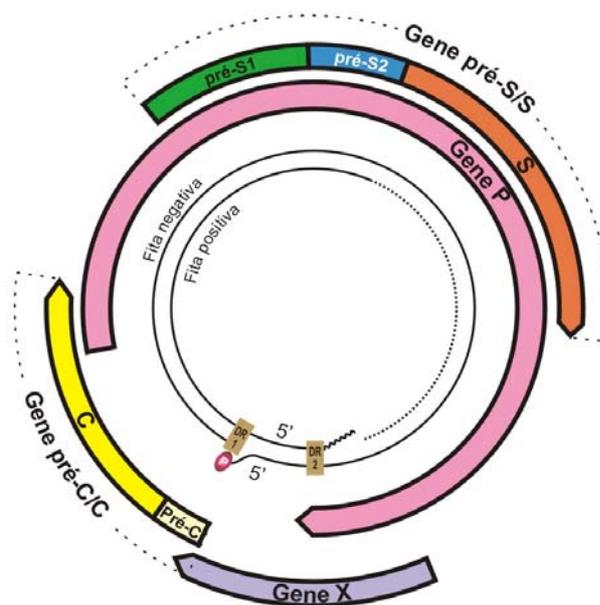


Figura 2 – Representação esquemática do genoma do VHB demonstrando a sobreposição das 4 RLAs: gene pré-S/S, gene pré-C/C, gene P e gene X . Esquema adaptado de Seeger e Mason (2000).

O gene pré-S/S possui três códons de iniciação e um códon de terminação, definindo as regiões pré-S1, pré-S2 e S, que codificam as três proteínas estruturais do envelope viral. A proteína *large* (*l*) é a proteína de maior peso molecular e produto da transcrição seqüencial das três regiões, com o códon de iniciação situado no início da pré-S1. O códon de iniciação da proteína *middle* (*m*) é localizado no início da pré-S2, enquanto o da menor proteína, a *small* (*s*), é localizado na região S (SEEGER; MASON, 2000; MOOLLA et al., 2002).

A proteína *l* possui peso molecular de 39 kDa e 400 aminoácidos. A função admitida para essa proteína é a possível interação com receptores celulares (CHEN; OON, 1999; GANEM; SCHNEIDER, 2001; BRUSS, 2004). A proteína *m* tem peso molecular de 31 kDa e 281 aminoácidos e, até o momento, não possui função conhecida (TIOLLAIS et al., 1985; GANEM; PRINCE, 2004). A menor proteína da superfície do VHB, a proteína *s*, tem peso molecular de 24 kDa, com 226 aminoácidos, sendo denominada antígeno de superfície do vírus da hepatite B, ou HBsAg (GANEM, 1992; SEEGER; MASON, 2000). As três proteínas codificadas pela região pré-S/S são imunogênicas, estruturais, glicosiladas e inseridas no envelope viral em proporções variadas nos diferentes tipos de partículas. No vírus, assim como nas partículas tubulares, a proteína *s* é encontrada em quantidade cinco a dez vezes maior do que as proteínas *l* e *m*. Por outro lado, as unidades não infecciosas esféricas são compostas principalmente pela proteína *s* com quantidades variáveis da proteína *m* e nenhuma ou pequena quantidade da proteína *l* (Figura 3) (TIOLLAIS et al., 1985; FRANÇOIS et al., 2001; GANEM; SCHNEIDER, 2001).

O gene pré-C/C também apresenta mais de um códon de iniciação, sendo um deles localizado no início da região pré-C e o outro, no início da C. A região C codifica a proteína *c* (HBcAg), que compõe o capsídeo viral. A partir do códon de iniciação da região pré-C, e estendendo-se até o final da região C, o gene pré-C/C codifica para uma única

proteína de 24 kDa e 214 aminoácidos, que não entra na composição da estrutura da partícula viral. Essa seqüência de aminoácidos é processada no interior do retículo endoplasmático da célula infectada, resultando na formação da proteína não estrutural de 16 kDa e 159 aminoácidos, conhecida como proteína ou antígeno *e* (HBeAg). O HBeAg é secretado pela célula infectada na corrente circulatória do organismo hospedeiro e é considerado um importante marcador sorológico de infecciosidade pelo vírus da hepatite B (GANEM, 1992; GANEM; PRINCE, 2004; TONG et al., 2005).

Embora a função do antígeno HBeAg não tenha sido ainda esclarecida, sua presença na circulação sangüínea durante o processo infeccioso tem sido associada a altos níveis de replicação viral e tolerância do sistema imune ao VHB (LAU; WRIGTH, 1993; LEE, 1997; HILLEMANN, 2001; HOLLINGER; LIANG, 2001; GANEM; SCHNEIDER, 2001). O capsídeo viral é constituído por 180 monômeros da proteína *c*, uma fosfoproteína básica de 21 kDa e 183 aminoácidos. Os monômeros se agrupam espontaneamente para formar a estrutura icosaédrica, com 30-32 nm. A proteína *c* é de natureza antigênica, constitui o antígeno do capsídeo viral conhecido como HBcAg e parece ser mais imunogênico do que as proteínas da superfície do VHB. Na infecção pelo vírus da hepatite B, o HBcAg é encontrado no hepatócito infectado, enquanto os anticorpos contra ele são facilmente detectados na corrente circulatória (VANLANDSCHOOT et al., 2003; BRUSS, 2004; TONG et al., 2005).

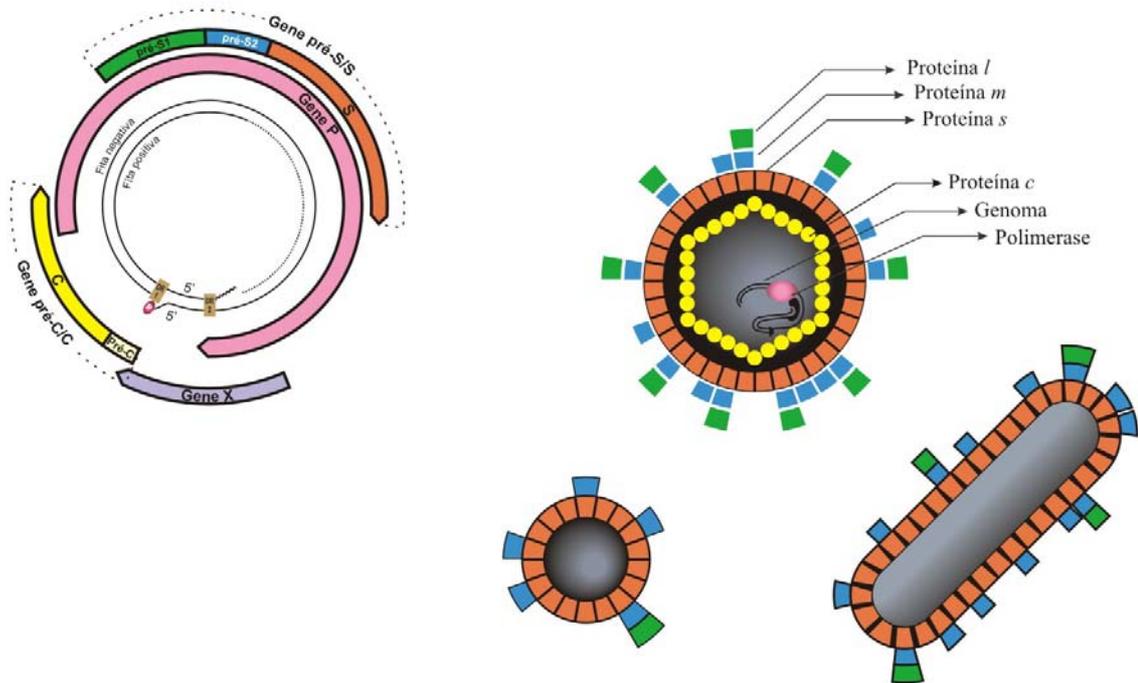


Figura 3 – Representação esquemática do genoma viral e dos tipos de partículas virais do VHB. Esquema adaptado de Mahoney (1999).

O gene P compreende a maior região de leitura aberta, abrangendo praticamente 75% do genoma viral (LOCARNINI, 2004). O produto dessa região é a proteína multifuncional DNA polimerase, envolvida na síntese do DNA e no encapsidamento do RNA durante o processo de replicação viral (GANEM; PRINCE, 2004). Essa proteína de 90 kDa é constituída de 832 aminoácidos e apresenta quatro domínios funcionais. A região amino-terminal, com 178 aminoácidos, designada iniciadora ou proteína terminal participa do início da transcrição da fita de polaridade negativa do DNA viral. Uma região de 158 aminoácidos, denominada de espaçadora, sem função conhecida, separa a região iniciadora do próximo domínio, que possui atividade de DNA polimerase RNA dependente, situação que lhe permite a denominação de transcriptase reversa. O último domínio funcional está localizado na extremidade carboxi-terminal e exibe atividade de RNase H (TIOLLAIS et al., 1985; CHEN; OON, 1999; CHIN; LOCARNINI, 2003).

A quarta RLA é referida como gene X, termo que originalmente refletiu a falta de evidência para a expressão dessa região do genoma viral, que é encontrada somente nos *Orthohepadnavirus* (SEEGER; MASON, 2000; GANEM; SCHNEIDER, 2001). Posteriormente, foi visto que o produto desse gene é a proteína HBx, cuja função é pouco esclarecida, embora tenha sido admitido que seja capaz de ativar uma variedade de genes virais e celulares e que possa influenciar na persistência da infecção e no desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (FRANÇOIS et al., 2001; MOOLLA et al., 2002).

### **2.2.3 Variabilidade genômica**

A implantação de técnicas de biologia molecular tem possibilitado a obtenção de informações que têm levado a uma maior compreensão da variabilidade genética do vírus da hepatite B (MIYAKAWA; MIZOKAMI, 2003). Com base na seqüência total de nucleotídeos, o VHB é classificado em oito genótipos, designados pelas letras A a H, que apresentam 8%, ou mais, de diferença entre si no genoma viral (LOCARNINI, 2004; KRAMVIS et al., 2005). Os genótipos exibem distribuição geográfica distinta e, dessa forma, podem refletir os padrões de migração de uma região (CAMPOS et al., 2005; HOU et al., 2005; SCHAEFER, 2005). São encontrados universalmente os genótipos A e D (KIDD-LJUNGGREN et al., 2002; WEBER, 2005), sendo que os genótipos B e C são prevalentes na China, Taiwan e Japão (LOCARNINI, 2004; HOU et al., 2005), o genótipo E é predominante no oeste e sul da África (PAN; ZHANG, 2005) e o F, considerado de maior divergência, é encontrado principalmente no continente americano (CAMPOS et al., 2005; PARANA; ALMEIDA, 2005). Dados sobre a distribuição do genótipo G têm sido limitados à França e

EUA, e a distribuição geográfica do genótipo H parece ser restrita às Américas Central e do Sul (SCHAEFER, 2005; CAMPOS et al., 2005).

No Brasil, os genótipos isolados com maior frequência são o A, D e F (MORAES et al., 1996; DE CASTRO et al., 2000; TELES et al., 2002; ARAUJO et al., 2004; SITNIK et al. 2004); no entanto, os genótipos B e C foram encontrados por Sitnik et al. (2004) em amostras de soro provenientes de pacientes de origem asiática de diferentes regiões do país.

Com base na heterogeneidade antigênica do HBsAg, quatro subtipos foram inicialmente identificados: adw, adr, ayw e ayr. O determinante “a” é considerado comum para todos os subtipos, que são admitidos como resultantes da substituição dos aminoácidos nas posições 122 e 160 do HBsAg, dependentes das expressões das especificidades de d/y e w/r, respectivamente (KIDD-LJUNGGEN et al., 2002). A descrição de subdeterminantes adicionais aumentou o número de subtipos, tendo sido até o momento identificados os subtipos adw, adw2, adw4, adw4q-, adwr, adr, adrq+, adrq-, ayw1, ayw2, ayw3, ayw4 e ayr. Embora o seqüenciamento da região codificante do HBsAg possa identificar genótipos e subtipos, eles não se correspondem necessariamente. Não obstante, amostras de alguns subtipos correspondem a determinados genótipos, o que leva a literatura a admitir algumas associações epidemiológicas que podem ser diferentes dependendo da região geográfica, conforme é mostrado no Quadro 1 (KRAMVIS et al., 2005; WEBER, 2005).

Quadro 1 - Distribuição geográfica dos genótipos do VHB e relação entre genótipos e subtipos sorológicos

Genótipos	Subtipos sorológicos	Distribuição geográfica
A	<i>adw2, ayw1</i>	Noroeste Europeu, Estados Unidos, África Central, Índia
B1	<i>adw2</i>	Indonésia, China
B2	<i>ayw1</i>	Vietnam
C	<i>adw2</i> <i>adrq+</i> <i>adrq-, ayr, adr</i>	Leste da Ásia Coréia, China, Japão, Taiwan Polinésia, Coréia, China, Japão, Austrália, Estados Unidos, Vietnam
D	<i>ayw2, ayw3</i> <i>ayw4</i>	Área mediterrânea, Centro Leste da Índia, Índia, Rússia, Estados Unidos
E	<i>ayw4</i>	Oeste da África
F	<i>adw4q-</i> <i>adw2, ayw4</i>	Polinésia, Estados Unidos (raro) América Central e América do Sul
G		Europa, Estados Unidos (raro)
H	<i>adw4</i>	América Central e América do Sul

Fonte: Weber, 2005 (Anexo C)

Além das associações epidemiológicas, os diferentes genótipos estão sendo correlacionados com a evolução clínica da infecção pelo VHB, com a resposta à terapia antiviral e com mutações no genoma viral (CHU; LOK, 2002; MIYAKAWA; MIZOKAMI, 2003; SCHAEFER, 2005). O estudo de Kidd-Ljunggren et al. (2004) demonstrou que o genótipo D está associado com doença hepática mais grave em relação aos genótipos A, B e C.

A compacta organização do genoma viral e o processo de transcrição reversa propiciam a ocorrência de mutações durante o processo de replicação viral, tendo sido estimado que a proporção de mutações para o vírus da hepatite B seja dez vezes maior do que para outros vírus DNA, embora menor que para os retrovírus (LOCARNINI, 2004). Considera-se, ainda, que tais mutações podem determinar o surgimento de vírus com vantagens para a sobrevivência no organismo hospedeiro (TORRESI, 2002) e que tenham

também implicações para o diagnóstico, prevenção, tratamento e acompanhamento clínico dos pacientes infectados (TONG, 2000; FRANÇOIS et al., 2001).

A principal consequência de mutação no gene pré-C/C é admitida como sendo o bloqueio da síntese do antígeno HBeAg. Essa foi uma das primeiras mutações identificadas no genoma do VHB e, por gerar vírus capaz de escapar da resposta imune do hospedeiro, prolonga a infecção, inclusive com a manutenção de doença ativa no fígado (CHIN; LOCARNINI, 2003; LOCARNINI, 2004, TONG et al. 2005). Amostras virais com mutações no gene pré-C/C foram detectadas em 27% a 44% dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB nos EUA (CHU et al., 2003). As mutações no gene pré-C/C já foram encontradas em associação com os genótipos B, C e D, mas não com o genótipo A (CHU; LOK, 2002). No Brasil, Sitnik et al. (2004) encontraram mutantes pré-C/C em 31,7% a 63,4% dos pacientes analisados, sendo que maior frequência foi observada naqueles infectados pelos genótipos D e F em relação aos genótipos A, B e C.

As mutações no gene pré-S/S, codificador das proteínas do envelope, resultam na produção de vírus que não são detectados pelos testes sorológicos utilizados no diagnóstico da hepatite B, o que proporciona o aparecimento de situações clínicas com quadro sorológico atípico (FRANÇOIS et al., 2001; WEBER, 2005). Ao mesmo tempo, esses vírus mutantes também não são neutralizados pelos anticorpos induzidos pela vacina e podem causar infecção em indivíduos vacinados (TORRESI, 2002).

Mutações no gene da polimerase podem ocorrer após o tratamento prolongado com o antiviral lamivudina, um análogo de nucleosídeo que inibe a síntese do DNA viral (CHEN; OON, 1999). Mutantes com alterações no gene da polimerase são resistentes ao tratamento com esse tipo de droga antiviral e estão associados com a persistência da infecção (CHIN; LOCARNINI, 2003). Devido à sobreposição das regiões pré-

S/S e polimerase, mutações em um desses genes podem afetar a região correspondente do gene sobreposto (TONG, 2000; TORRESI, 2002).

Recentemente, mutações no gene X têm sido evidenciadas e associadas a alterações nos elementos que controlam o processo de replicação viral. Essas alterações podem reduzir a síntese de proteínas virais e, conseqüentemente, dificultar a detecção de antígenos pelos testes diagnósticos rotineiramente utilizados (FRANÇOIS et al., 2001; LOCARNINI, 2004).

#### **2.2.4 Replicação viral**

O hepatócito é considerado o sítio de replicação do vírus da hepatite B (SEEGER; MASON, 2000) e tem sido admitido que esse tropismo se deve, pelo menos inicialmente, à ligação da proteína *l* a moléculas protéicas da superfície celular. A penetração do vírus na célula também não é totalmente esclarecida, mas se admite que possa ocorrer por fusão e que a liberação do vírus no citoplasma celular seja pH-independente (NASSAL, 1999; GANEM; SCHNEIDER, 2001; GANEM; PRINCE, 2004). Não se sabe tampouco como ocorre o transporte do capsídeo viral até o núcleo da célula, após a sua liberação no citoplasma. Admite-se, entretanto, que o capsídeo sofra um processo de desintegração na membrana nuclear, liberando o DNA viral para o interior do núcleo. Posteriormente, ocorre a complementação da fita positiva de DNA, pela polimerase viral, gerando a fita dupla de DNA circular covalentemente ligada (cccDNA), que constitui o molde original para a transcrição do genoma (LAU; WRIGTH, 1993; NASSAL, 1999; SEEGER; MASON, 2000; LOCARNINI, 2004).

Diferentes RNAs subgenômicos e genômico são transcritos, através da RNA polimerase II celular, a partir da fita negativa do cccDNA. Os transcritos subgenômicos funcionam exclusivamente como RNAs mensageiros (mRNAs) para a síntese das proteínas do envelope e HBx. O transcrito genômico C/P, conhecido como RNA pré-genômico, é bifuncional e serve como molde para transcrição reversa, gerando a fita negativa de DNA, e ainda como mRNA para as proteínas *c* e polimerase. O mRNA pré-C/C funciona apenas para síntese da proteína *e* (GANEM; SCHNEIDER, 2001; GANEM; PRINCE, 2004).

No citoplasma, as proteínas do capsídeo, recém sintetizadas, organizam-se em torno do RNA pré-genômico para a montagem do nucleocapsídeo viral. Essa etapa requer a ligação da polimerase viral na extremidade 5' do RNA pré-genômico tendo início a transcrição reversa no interior do capsídeo viral. No processo, inicialmente, a enzima transcriptase reversa sintetiza a fita de polaridade negativa do DNA a partir do RNA pré-genômico que, na seqüência, é degradado pela atividade RNase H da polimerase viral. Após, a enzima inicia a síntese da fita de polaridade positiva do DNA, que é parcialmente complementar à fita negativa (SEEGER; MASON, 2000; BRUSS, 2004).

As proteínas *l*, *m* e *s* inserem-se na membrana do retículo endoplasmático para formar o envelope viral. À medida que a molécula de DNA está sendo sintetizada, ocorre interação e envolvimento do nucleocapsídeo com a membrana do retículo endoplasmático, o que resulta na maturação e formação da partícula viral completa. Além de vírions, a célula infectada libera também as pequenas partículas não infecciosas. Por outro lado, alguns nucleocapsídeos voltam para o núcleo da célula e novamente há produção das moléculas de cccDNA para manter estável o ciclo replicativo (NASSAL, 1999; SEEGER; MASON, 2000; GANEM; PRINCE, 2004). Admite-se que não há integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira durante o curso normal do processo de replicação do vírus da hepatite B (LAU; WRIGTH, 1993).

### 2.3 Patogenia

O VHB pode ser transmitido por meio de exposição percutânea ou de mucosa ao sangue infectado ou aos fluidos que contêm sangue. Embora o HBsAg tenha sido detectado em vários fluidos corpóreos, somente sangue, sêmen e saliva são considerados importantes na transmissão da infecção. A transmissão do VHB também é influenciada pelo alto índice de viremia que está associado à presença do antígeno HBeAg (COTTONE; PUTTAIAH, 1996; CDC, 2003; VAN DER EIJK et al., 2004; 2005; HOU et al., 2005).

As exposições percutâneas que têm resultado em transmissão do VHB incluem transfusão de sangue ou derivados, acidentes com perfurocortantes, uso de drogas injetáveis, tatuagens e acupuntura, quando realizadas com agulhas não descartáveis (ALTER, 2003). Em função da estabilidade do vírus em temperatura ambiente por uma semana, tem sido postulado que a transmissão do VHB pode ocorrer pela inoculação indireta, por meio de objetos inanimados (BOND et al., 1981). Os acidentes com perfurocortantes contaminados com sangue de paciente infectado representam a forma mais comum de transmissão do VHB em unidades de saúde (BELTRAMI et al., 2000). Analisando o risco de infecção para os cirurgiões-dentistas, Capilouto et al. (1992) concluíram que o risco de aquisição do VHB é 57 vezes maior do que para o HIV. Os autores atribuíram essa diferença à maior prevalência e maior eficiência na transmissão do VHB. Ainda, segundo Araujo e Andreana (2002), os cirurgiões-dentistas, em função da exposição ocupacional, apresentam risco dez vezes maior de contrair o VHB do que a média da população em geral.

Uma forma muito eficiente de transmissão do VHB é a perinatal e, dessa forma, cerca de 70% a 90% dos recém-nascidos de mães HBsAg/HBeAg positivas tornam-se infectados. Se a infecção não ocorre ao nascimento, o risco ainda permanece alto durante toda

a infância pelo contato direto com a mãe infectada (MAHONEY, 1999; GJØRUP; SKINHØJ, 2003; ALTER, 2003).

A despeito do conhecimento das principais formas de transmissão, pelo menos 20% dos casos de infecção aguda pelo VHB não são esclarecidos mesmo após intensa investigação da fonte de infecção e dos contatos (VAN DER EIJK et al., 2005). Com a finalidade de contribuir para uma melhor compreensão das rotas de disseminação do VHB, Van der Eijk et al. (2004) realizaram um estudo demonstrando que a concentração de DNA viral encontrado na saliva pode ser até maior do que no soro; concluíram que a saliva é fonte de DNA do VHB e que a infecciosidade da saliva pode estabelecer novas rotas de transmissão para esse vírus.

A infecção pelo VHB é um processo complexo e dinâmico no qual são identificadas três fases de evolução que dependem da interação entre vírus e hospedeiro, sendo, sobretudo, importante ressaltar que o VHB não é diretamente citopático e que a resposta imune do hospedeiro é considerada o principal mecanismo determinante da lesão hepática (LEE, 1997; FRANCHIS et al., 2003; GANEM; PRINCE, 2004; CHWLA, 2005).

A primeira fase da infecção, caracterizada pelos elevados níveis de HBsAg, HBeAg e VHB-DNA no soro devidos à intensa replicação viral, é conhecida como imunotolerante (FATTOVICH, 2003; PAN; ZHANG, 2005). Admite-se que o HBeAg influencie na tolerância do sistema imune ao VHB (HILLEMANN, 2001; TONG et al., 2005). Nessa fase, o dano hepático é mínimo, com pequena ou nenhuma elevação do nível sanguíneo da alanina aminotransferase (ALT) e, a despeito da ausência de sintomas clínicos, a infecção é facilmente transmissível devido à viremia intensa, quando o título de vírus pode alcançar  $10^9$  a  $10^{10}$  partículas por mL de sangue (GANEM; PRINCE, 2004; PAN; ZHANG, 2005). Em adultos saudáveis, a fase imunotolerante corresponde ao período de incubação da hepatite aguda, que dura aproximadamente de um a quatro meses; por outro lado, em recém-nascidos,

essa fase pode estender-se durante décadas na infecção crônica. O risco de evolução para a infecção crônica depende da idade na qual o indivíduo foi infectado pelo VHB; assim, cerca de 90% dos recém-nascidos, 25% a 50% das crianças entre um e cinco anos de idade e 10% dos adultos, permanecem cronicamente infectados. Aproximadamente de 0,1% a 1% de todos os infectados desenvolvem hepatite fulminante, com índice de mortalidade de 63% a 93% (MAHONEY, 1999; LIN; KIRCHNER, 2004).

A segunda fase, imunoativa, é marcada pelo aperfeiçoamento da resposta imune ao VHB quando são desencadeados mecanismos para a eliminação do vírus, como a produção de citocinas, anticorpos e a ativação de linfócitos T citotóxicos CD8+, sendo que esse último representa a principal forma de destruição das células hepáticas durante a infecção (HILLEMANN, 2001; GANEM; PRINCE, 2004). Essa fase está associada com a redução da quantidade de VHB-DNA no soro, aumento de ALT e lesão hepática em graus variados (CHWLA, 2005; MCMAHON, 2005). Na infecção aguda, a fase imunoativa é o período de sintomas clínicos que tipicamente decorre de três a quatro semanas. Na infecção crônica, essa fase persiste por meses ou anos, o que pode acarretar complicações como a cirrose ou hepatocarcinoma (LEE, 1997; FATTOVICH, 2003).

O HBsAg e o HBeAg, assim como o DNA viral, são detectados na circulação sanguínea durante a primeira e segunda fases da infecção, quando surgem também os anticorpos anti-HBc, classe IgM. Entre um e três meses da infecção aguda, inicia-se o declínio do HBeAg, que vai sendo substituído pelo anticorpo correspondente; ocorre, ainda, a substituição da IgM por IgG em relação aos anticorpos para o antígeno do capsídeo viral, caracterizando, assim, o início da terceira fase da infecção ou não replicativa (CHWLA, 2005; PAN; ZHANG, 2005). Na infecção aguda, o HBsAg inicia também o seu declínio nesse período, sendo que o anti-HBs geralmente só é detectado quando não mais se observa positividade para o HBsAg, o que leva a condição da chamada “janela imunológica”. Essa

resposta imunológica, considerada de imunidade para o indivíduo, geralmente tem sua completude em seis meses, quando o VHB-DNA usualmente não é mais detectável e o nível de ALT retorna ao normal (RAIMONDO et al., 2003; MCMAHON, 2005; HATZAKIS, 2006).

A infecção crônica pelo VHB é definida pela persistência de HBsAg por mais de seis meses (FRANCHIS et al., 2003; LAI, 2003; LIN; KIRCHNER, 2004). Como anteriormente mencionado, a persistência da infecção é inversamente proporcional à idade na qual o indivíduo foi infectado, embora fatores como falha renal, diabetes, imunodeficiência, uso abusivo de álcool e infecções com outros vírus possam aumentar o risco de evolução para a cronicidade (MAHONEY, 1999; GJØRUP, SKINHØJ, 2003). Considerando o nível de viremia como um indicador de replicação viral, três categorias de portadores crônicos podem ser definidas: indivíduos com HBsAg e replicação viral ativa; indivíduos com HBsAg e supressão da replicação viral; e indivíduos sem HBsAg, com infecção oculta (RAIMONDO et al., 2003). Na primeira categoria, a replicação viral ativa é evidenciada pela presença do HBeAg e altos níveis de DNA na circulação (FATTOVICH, 2003; PAN; ZHANG, 2005). Com o passar do tempo, diminuem os níveis de DNA viral, em geral concomitante ao surgimento de anti-HBe, o que sinaliza a supressão da replicação do vírus. Essas condições caracterizam os indivíduos da segunda categoria, conhecidos como portadores crônicos inativos. Essa progressão ocorre numa proporção de 5% a 10% dentre os cronicamente infectados. Eventualmente, os portadores crônicos inativos podem eliminar o HBsAg e desenvolver anti-HBs (GJØRUP, SKINHØJ, 2003; CHWLA, 2005). A presença do DNA viral sem HBsAg define a condição de “hepatite oculta”. Indivíduos com infecção oculta pelo VHB têm sido identificados em casos de hepatite crônica não classificada, ou com carcinoma hepatocelular sem a presença do vírus da hepatite C (TORBENSON; THOMAS, 2002; ALLAIN, 2004). Por outro lado, considera-se também que hepatite B oculta ocorra na

presença de DNA viral, em associação com os anticorpos anti-HBc total e/ou anti-HBs (BRÉCHOT et al., 2001). Baixos níveis de DNA do VHB podem persistir durante anos na corrente circulatória após o surgimento desses anticorpos, embora se admita a possibilidade da não-infecciosidade desse sangue (PRINCE et al., 2001).

Indivíduos com infecção crônica pelo VHB apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de cirrose e/ou câncer hepático. Aproximadamente 25% dos portadores crônicos que adquirem a infecção ao nascimento e 15% dos que a adquirem na adolescência ou idade adulta desenvolvem cirrose ou carcinoma hepatocelular. O risco é gradativamente menor para os casos de supressão da replicação e resolução da infecção (MAHONEY, 1999; GJØRUP, SKINHØJ, 2003; LIN; KIRCHNER, 2004).

## **2.4 Métodos de detecção viral**

A detecção de antígenos e anticorpos relacionados ao VHB no soro de um indivíduo constitui etapa fundamental no processo de diagnóstico e caracterização da infecção pelo vírus da hepatite B, uma vez que os sinais e sintomas clínicos são indistinguíveis dos demais tipos de hepatites virais (MAHONEY, 1999). Uma variedade de testes sorológicos imunoenzimáticos produzida comercialmente e aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) está disponível e permite a distinção entre hepatite aguda, hepatite crônica ou imunidade para o vírus da hepatite B (WOLK et al., 2001).

A infecção aguda é confirmada pela detecção do HBsAg, que surge em média dentro de sete semanas após o contato com o vírus, antes do aparecimento dos sintomas, assim como antes do desenvolvimento de anticorpos para o antígeno do capsídeo viral. Nessa fase, o indivíduo é potencialmente infeccioso e a presença do HBsAg por mais de

20 semanas indica probabilidade de persistência da infecção; após seis meses, caracteriza infecção crônica (BELTRAMI et al., 2000; WOLK et al., 2001). Apesar da maior sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para a detecção do HBsAg, o estudo realizado por Hutse et al. (2005) demonstrou que a saliva também pode ser empregada para a detecção desse antígeno em situações de dificuldades para a obtenção de amostra de sangue e, até mesmo, em levantamentos epidemiológicos.

O antígeno HBeAg também está presente no soro durante a fase aguda e crônica da infecção, correlaciona-se com replicação viral ativa e é usualmente detectado no mesmo período do HBsAg. A positividade para o HBeAg indica uma concentração de  $10^8$  a  $10^9$  partículas de VHB por mL de sangue e, portanto, constitui importante marcador sorológico de infecciosidade (BELTRAMI et al., 2000; HATZAKIS et al., 2006). Na infecção crônica pelo VHB, a soroconversão do HBeAg para anti-HBe é um evento que está associado com a redução da replicação viral e com a regressão da atividade inflamatória (FATTOVICH, 2003; CHWLA, 2005). No entanto, alguns portadores crônicos apresentam níveis elevados de VHB-DNA na presença de anti-HBe, o que sugere infecção por VHB mutante na região pré-C do genoma viral (BADUR; AKGÜN, 2001; FRANCHIS et al., 2003; PAN; ZHANG, 2005; TONG et al., 2005).

O primeiro anticorpo a ser detectado no soro durante a infecção pelo vírus da hepatite B, e que não influencia no nível de viremia, é o produzido para o antígeno do capsídeo viral (TONG et al; 2005). O anti-HBc pode ser pesquisado na forma de anti-HBc total, que inclui os anticorpos das classes IgM e IgG e não distingue a infecção aguda da crônica, ou na forma de anti-HBc IgM, que caracteriza a infecção aguda (MAHONEY, 1999). Recentemente, Amado et al. (2006) concluíram que o anti-HBc IgM presente na saliva pode ser detectado por meio de teste imunoenzimático, disponível comercialmente, constituindo uma alternativa interessante para diagnóstico de infecção aguda. Ainda, o anti-HBc IgM pode

ser detectado no soro em casos de exacerbação aguda da infecção crônica (VANLANDSCHOOT et al., 2003; HATZAKIS, et al. 2006). O anti-HBc total não confere imunidade e pode ser o único marcador sorológico presente durante a “janela imunológica”, período em que não se detecta HBsAg nem anti-HBs. O anti-HBc IgG substitui o anticorpo IgM e persiste durante toda a vida do indivíduo. Da mesma forma, também pode ser o único marcador presente durante a infecção crônica, o que acontece quando o HBsAg está presente em níveis não detectáveis e não há produção do anti-HBs (WOLK et al., 2001).

Estudos recentes demonstraram que a presença do anti-HBc total como o único marcador sorológico é uma condição comum e que muitos desses pacientes apresentam co-infecção com HIV e/ou HCV. Alguns autores sugerem ainda que a condição de anti-HBc total isolado poderia ser utilizada para monitorar a emergência de mutantes do HBsAg em indivíduos vacinados (ALHABABI et al., 2003; COLOMINA-RODRÍGUEZ et al., 2005).

O anticorpo anti-HBe, produzido durante a fase aguda, está associado com a remissão espontânea da infecção; na fase crônica, correlaciona-se com a diminuição da replicação viral e melhora da lesão hepática (FATTOVICH, 2003; BADUR; AKGÜN, 2001).

No período de convalescença da infecção aguda pelo VHB, surge o anti-HBs, que pode permanecer em níveis detectáveis durante anos, indicando recuperação e imunidade contra reinfecção (MAHONEY, 1999). A presença do anti-HBs isoladamente sugere, na maioria das vezes, vacinação contra o VHB. Na ausência de vacinação, entretanto, pode indicar infecção em passado distante, com declínio do anti-HBc total para níveis não detectáveis (BISHARAT et al., 1998); ademais, a possibilidade de transmissão passiva e de imunização natural também devem ser consideradas (BADUR; AKGÜN, 2001). A positividade para o anti-HBs isolado é uma condição que pode ser encontrada em indivíduos infectados por amostras mutantes no gene S do VHB, não neutralizadas pelos anticorpos

induzidos pela vacina e ainda não detectadas pelos testes sorológicos de rotina (TORRESI, 2002; FRANÇOIS et al., 2001).

Procedimentos laboratoriais utilizando técnicas de biologia molecular têm contribuído para aperfeiçoar o diagnóstico e monitorar o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B (VERNET, 2004). Nesse sentido, a reação em cadeia pela polimerase (*PCR - Polymerase Chain Reaction*) tem possibilitado a detecção do DNA do VHB no soro, dentro de aproximadamente 25 dias após a infecção, antes do aparecimento do HBsAg (WOLK et al., 2001, ALMEIDA; CARDOSO, 2006) e, na infecção crônica, tem permitido monitorar a replicação viral (PAWLOTSKY, 2003; HATZAKIS, et al. 2006). O uso da técnica de PCR na infecção pelo vírus da hepatite B tem sido indicado para se verificar a presença de “infecção oculta” em indivíduos negativos para o HBsAg ou com evidência sorológica de infecção resolvida, mas que ainda apresentam baixos níveis de DNA do VHB (BRÉCHOT, et al., 2001; HU, 2002; TORBENSON; THOMAS, 2002; ALLAIN, 2004). Estudos têm demonstrado a presença de infecção oculta pelo vírus da hepatite B com o uso da técnica de PCR (GOMES et al., 1996; MINUK, et al., 2005; SILVA et al., 2005a).

## **2.5 Epidemiologia**

A infecção pelo vírus da hepatite B é de distribuição mundial, com índices variáveis nas diferentes regiões geográficas. É importante, no entanto, ressaltar que 45% da população estão concentrados em áreas de altos índices para o VHB e que em todo o mundo existem grupos populacionais sob risco aumentado de contrair a infecção (LAVANCHY, 2004).

Globalmente são distinguidos três padrões de endemicidade, influenciados principalmente pela idade na qual a infecção ocorre. A Figura 4 apresenta a distribuição geográfica da infecção pelo VHB.

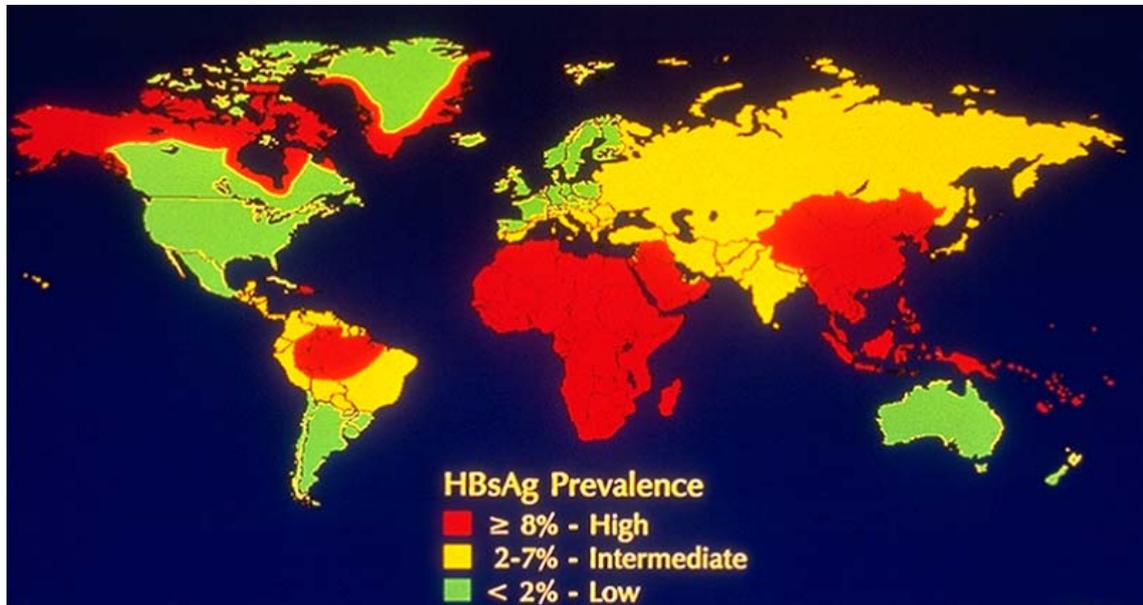


Figura 4 – Distribuição geográfica da infecção pelo vírus da hepatite B.

Fonte: Blumberg (2006) (Anexos A e B).

Nas regiões de alta endemicidade, as principais formas de transmissão são a perinatal ou a horizontal no início da infância. Nessas regiões, o marcador HBsAg é encontrado em 8% da população e ainda 70% a 90% dos indivíduos possuem evidência sorológica de infecção prévia. Em áreas com padrão de endemicidade intermediário, entre 2% e 7% da população apresentam positividade para o HBsAg e entre 10% e 60% apresentam evidência de infecção passada. Nessas áreas, a transmissão do VHB ocorre na infância e na idade adulta. Em regiões com padrão de baixa endemicidade, menos de 2% da população apresenta o HBsAg e entre 5% e 7% já foram infectados pelo VHB, sendo que a transmissão acontece principalmente entre adultos de grupos de risco (ALTER, 2003; HOU et al., 2005).

Segundo estimativa mundial, mais de três quartos dos casos de infecção pelo VHB ocorrem na Ásia, Oriente Médio e África, sendo que a metade dos portadores crônicos do vírus encontra-se na China e na Índia (ANDRÉ, 2000; LAI, 2003). O sudeste da

Ásia e o oeste do Pacífico representam as regiões de maior endemicidade com o número de indivíduos positivos para o HBsAg, podendo alcançar até 31% da população. A África apresenta o segundo maior índice de positividade para o HBsAg, que pode variar de 5% a 19% (CUSTER et al., 2004).

A maior parte da Europa é considerada de endemicidade intermediária, sendo que a região oeste é categorizada como área de baixa endemicidade (MCMAHOM, 2005).

A América do Norte é uma área de baixa endemicidade para a infecção pelo VHB; a soropositividade para o HBsAg varia de 0,2% nos Estados Unidos (GLYNN et al., 2000) e de 0,5% a 1% no Canadá (ZHANG et al., 2001). Já as Américas Central e do Sul apresentam complexo padrão de endemicidade, sendo que a prevalência de HBsAg oscila entre 0,0% em Curaçao a 5,5% no Haiti (CRUZ; PEREZ-ROSALES, 2003). Entretanto, dentre indígenas da Amazônia Brasileira, a prevalência desse marcador pode chegar a 20,6% (BRAGA, 2004).

O Brasil possui, em termos de distribuição geográfica, grande variabilidade no índice de infecção pelo VHB, com tendência de prevalência decrescente no sentido norte-sul. A Região Norte é a principal área de alta endemicidade; no entanto, a mesma situação epidemiológica é também observada em subáreas dos Estados do Paraná, Espírito Santo, Minas Gerais e Mato Grosso (SOUTO, 1999). As Regiões Nordeste, Sudeste e Sul são de baixa endemicidade (CLEMENS et al., 2000; MIRANDA et al., 2000; TANAKA, 2000; ROSINI et al., 2003). Por outro lado, na Região Centro-Oeste, considerada de endemicidade baixa a intermediária, a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B é bastante variável e fatores como condições sanitárias e de higiene, nível sócio-econômico e inclusão em grupos de risco parecem influenciar na distribuição do VHB em diferentes grupos populacionais já estudados (SOUTO, 1999; SOUTO et al., 2001).

Considerando-se indivíduos não vacinados da cidade de Goiânia (GO), a positividade para o HBsAg e/ou anti-HBs em primodoadores de sangue e em prisioneiros foi de 12,8% e 26,4%, respectivamente (MARTELLI et al., 1990). Analisando os mesmos marcadores na população feminina da área urbana, Cardoso et al. (1990) encontraram 6,1% de positividade para o VHB. Em adolescentes de rua, a positividade para o HBsAg foi de 2,0% e para o marcador anti-HBc, associado ou não ao HBsAg e anti-HBs, a positividade foi de 13,5% (PORTO et al., 1994). Os marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total foram detectados em 23,4% dos trabalhadores de três instituições de saúde e, entre os positivos, 2,3% eram portadores do vírus e 21,1% demonstraram infecção prévia (AZEVEDO et al., 1994). Percentuais de positividade de 0,5% e 7,5% para o HBsAg e anti-HBs, respectivamente, foram ainda observados por Cardoso et al. (1996) em gestantes/parturientes.

Estudando pacientes em tratamento de diálise em oito centros de Goiânia, Borges et al. (1997) encontraram 13,7% de positividade para o HBsAg e 63,4% de positividade para o VHB através dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs. Por outro lado, incluindo pacientes em hemodiálise de todas as unidades de Goiânia, Teles et al. (2002) observaram uma redução na prevalência da infecção pelo VHB de 12% para 5,8% durante os anos de 1995 e 1998, respectivamente. Investigando o perfil de infecção pelo VHB em profissionais de hemodiálise de Goiânia, Lopes et al. (2001) encontraram uma prevalência total de 24,4%, sendo 0,7% positivos para o HBsAg e 23,7% positivos para o anti-HBc, associado ou não ao anti-HBs. Ainda em Goiânia, pesquisando HBsAg, anti-HBc total e anti-HBc IgM em indivíduos com evidência clínica de hepatite, Silva et al. (2002) constataram positividade em 50,7% dos indivíduos, sendo que, do total estudado, 14,5% eram positivos para o HBsAg. Estudo realizado em profissionais de laboratório visando à detecção dos marcadores HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total mostrou 24,1% de positividade, sendo que 0,7% dos profissionais eram portadores do vírus (SILVA et al., 2005b).

No Estado de Mato Grosso, que engloba o sul da bacia Amazônica, os marcadores de infecção pelo VHB estavam presentes em 20% da população no sul do Estado, e em índice mais elevado (54%) nos indivíduos da parte amazônica (SOUTO et al., 1997; SOUTO et al., 1998). Mais recentemente, os marcadores HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs foram pesquisados em indivíduos na região limítrofe entre o cerrado e a bacia amazônica, onde foi observado que 3% da população era portadora do HBsAg e que 31% já havia sido infectada pelo VHB (SOUTO et al., 2001).

Em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, a positividade global para os marcadores HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs em primodoadores de sangue foi de 9,4% e a positividade para o HBsAg foi de 0,7% (AGUIAR et al., 2001). Ainda no mesmo Estado, em comunidades de afro-descendentes, de Campo Grande e regiões próximas, a prevalência de marcadores sorológicos do VHB variou de 5,5% a 42,7%, destacando-se que em Furnas do Dionísio, a 65 km de Campo Grande, a prevalência do HBsAg foi de 7,4% (MOTTA-CASTRO et al., 2005).

Em função da exposição ocupacional, os cirurgiões-dentistas estão incluídos nos grupos populacionais de risco aumentado para a aquisição da infecção pelo vírus da hepatite B (COTTONE; PUTTAIAH, 1996; BELTRAMI et al., 2000; ARAUJO; ANDREANA, 2002; CLEVELAND; CARDO, 2003). Estudando o risco ocupacional de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas, Thomas et al. (1996) encontraram 21,2% de positividade ao VHB em CDs que atuam na área de cirurgia e 7,8% em CDs que atuam como clínicos gerais. Esses percentuais foram significativamente maiores do que a positividade para o VHC, de 2,0% e 0,7%, respectivamente.

Levantamentos soroepidemiológicos realizados antes da disponibilidade da vacina demonstraram maior prevalência da infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas do que

na população em geral (MOSLEY et al., 1975; FELDMAN; SCHIFF, 1975; SMITH et al., 1976; COTTONE; GOEBEL, 1983; ECHEVERRIA et al., 1988). Pela detecção dos marcadores sorológicos HBsAg e anti-HBs, Mosley et al. (1975) evidenciaram que 13,6% dos CDs pesquisados apresentavam positividade para o VHB, sendo que 0,9% eram positivos para o HBsAg e 12,7% para o anti-HBs. Esses índices de positividade foram maiores do que os percentuais de 0,1% e 4,2% para os respectivos marcadores observados em doadores de sangue. Estudando a prevalência de infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas, Feldman e Schiff, (1975) encontraram 18% de positividade para os marcadores HBsAg e anti-HBs. No mesmo estudo, 6,7% dos CDs entrevistados relataram história de hepatite em comparação com 2,4% dos advogados que participaram como grupo controle. Comparando o índice de infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas, médicos e doadores de sangue, Smith et al. (1976) demonstraram a presença dos marcadores HBsAg e anti-HBs em 14,4%, 16,0% e 4,4% do total de indivíduos estudados em cada categoria, respectivamente. Echeverria et al. (1988) constataram, por meio da detecção do anti-HBc total, um índice de infecção significativamente maior em cirurgiões-dentistas (9,6%) do que em doadores de sangue (5,8%).

Com a comercialização da vacina, em 1982, o índice de infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas dos Estados Unidos começou a declinar. Durante a sessão anual da *American Dental Association (ADA)*, nos anos de 1983, 1984 e 1985, foi verificada, por meio dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total, uma redução na prevalência de infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas de 15%, em 1983, para 12%, em 1985. Nesse período, o número de CDs que receberam a vacina aumentou de 17% para 36%, respectivamente (SIEW et al., 1987). Em anos subsequentes, a prevalência da infecção alcançou o percentual de 8,8% em 1989. Concomitantemente, o número de profissionais vacinados aumentou para 71% (GRUNINGER et al., 1991). Cleveland (1996) analisou o

índice de infecção e de vacinação para o VHB em cirurgiões-dentistas participantes da sessão anual da ADA, no período de 1983 a 1992, e constatou um aumento de 74% na frequência de vacinação que atingiu o percentual de 85% em 1992. Durante o período estudado, houve redução de 15% para 9% na porcentagem de profissionais com evidência sorológica de infecção.

Um estudo realizado no encontro da Sociedade Odontológica de Berlim, na Alemanha, em 1997 revelou que 7% dos CDs participantes tinham evidência sorológica, de infecção prévia ou atual pelo VHB e que apenas 74% relataram vacinação. A cobertura vacinal foi considerada insatisfatória e o risco de aquisição do VHB tão alto quanto antes da existência da vacina, pois em indivíduos não vacinados, ou que não responderam à vacina, 16% apresentaram evidência sorológica de infecção (AMMON et al., 2000).

No Brasil, alguns levantamentos soroepidemiológicos foram realizados em cirurgiões-dentistas. Na cidade de Botucatu (SP), antes da disponibilidade da vacina contra o VHB, o HBsAg foi detectado em 2,9% dos CDs investigados (CAMPOS et al., 1985). Em Belo Horizonte (MG), no período de outubro de 1987 a março de 1989, pesquisou-se os marcadores sorológicos HBsAg e/ou anti-HBs, em CDs e outros profissionais não vacinados, sendo a proporção de positividade de 23,3% e 14,9%, respectivamente (OTTONI et al., 1995). Baldy (1995) avaliou a infecção pelo VHB, por intermédio dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total, em CDs não vacinados do norte do Paraná. O autor constatou que 31,2% dos profissionais já haviam sido infectados pelo vírus da hepatite B e que 1,6% eram portadores do HBsAg. O índice de infecção foi maior do que em doadores de sangue (18,2%) e outros profissionais de saúde (12,8%) da mesma região. Em Cuiabá e Várzea Grande (MT), Ozaki et al. (1998) investigaram a infecção pelo vírus da hepatite B em CDs, por meio dos marcadores HBsAg e anti-HBs. Os pesquisadores não identificaram portadores do vírus; no entanto, evidência de infecção prévia foi constatada em 50% dos

indivíduos que apresentaram o anti-HBs, o que representou 17,9% da população estudada. Camilo (1998) determinou o índice de infecção pelo VHB em cirurgiões-dentistas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pesquisando os marcadores HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total. O índice de infecção foi de 10,4%, significativamente maior do que para o grupo controle, com índice de 5,9%. Dentre esses CDs, apenas um era portador do vírus e a cobertura vacinal foi de 72,7%. Mais recentemente, Rodrigues (2002) encontrou um índice de 10% de positividade ao anti-HBc total, associado ou não ao HBsAg e/ou anti-HBs, e 80,6% de cobertura vacinal em cirurgiões-dentistas do município de Ribeirão Preto (SP).

## **2.6 Prevenção e controle**

Nas últimas décadas, a compreensão das formas de disseminação e das conseqüências da infecção pelo vírus da hepatite B em crianças e adultos, assim como as mudanças de comportamento para impedir a transmissão e a introdução de medidas de saúde pública, contribuíram para a reduzir a circulação do VHB (RIZZETTO, 1998; HOU et al., 2005). Aliado a esses fatores, a seleção de doadores de sangue para identificação de indivíduos infectados resultou na significativa redução do risco de transmissão da infecção por meio de transfusão sanguínea (BLUMBERG, 1997; BRÉCHOT et al., 2001).

O controle efetivo da infecção pelo vírus da hepatite B depende ainda da maior divulgação de programas de orientação sobre práticas de sexo seguro e de medidas para a conscientização de usuários de drogas ilícitas (FRANCHIS et al., 2003). Dentre os profissionais de saúde, faz-se também necessária a implementação das normas de biossegurança, como o uso de equipamentos de proteção individual e coletiva, procedimentos

de desinfecção e de esterilização adequados e cuidados no manuseio de perfurocortantes, além de profilaxia pós-exposição a sangue potencialmente infectado (COTTONE; GOEBEL, 1983; BELTRAMI et al., 2000; ARAUJO; ANDREANA, 2002; POOVORAWAN et al., 2002; CDC, 2003; CLEVELAND; CARDO, 2003).

Embora as ações de controle tenham influenciado na redução do risco de transmissão do VHB, a imunização ativa representa a principal e a mais efetiva medida para prevenir e, até mesmo, eliminar a infecção (ALTER, 2003). A vacina contra o vírus da hepatite B foi uma grande descoberta na história da Medicina moderna, pois constitui a primeira vacina que pode oferecer proteção para algum tipo de câncer (BLUMBERG, 1997; KAO; CHEN, 2002).

Após a descoberta do “antígeno Austrália”, em 1963, a vacina contra o vírus da hepatite B foi produzida a partir do plasma de portadores crônicos e, após o estudo clínico que comprovou a sua eficácia, foi licenciada nos Estados Unidos em novembro de 1981, tornando-se disponível para o uso em julho de 1982 (SZMUNESS et al., 1980; KRUGMAN, 1982).

A despeito da eficácia e segurança constatadas em adultos e recém-nascidos, a aceitação dessa vacina foi comprometida pelo receio da transmissão do VHB, bem como do HIV. Essa condição, aliada ao alto custo, ao tempo prolongado para a produção e às dificuldades enfrentadas na obtenção de quantidades adequadas de plasma humano, resultou em pesquisas de métodos alternativos para a produção de outro tipo de vacina (MCALEER et al., 1984; TIOLLAIS et al., 1985). Por intermédio da tecnologia do DNA recombinante, nova vacina foi produzida pela expressão do antígeno HBsAg em leveduras *Saccharomyces cerevisiae*. Essa vacina foi a primeira recombinante e efetiva contra uma doença viral humana (MCALEER et al., 1984).

A vacina recombinante substituiu a derivada de plasma e encontra-se disponível há mais de 15 anos em alguns países, com muitas publicações sobre a segurança e imunogenicidade (TURCHI et al., 1997; AVERHOFF et al., 1998; FAUSTINI et al., 2001; HSU et al., 2001; BONANNI et al., 2003; FLOREANI, et al., 2004). Essa vacina deve ser administrada por via intramuscular, no músculo anterolateral da coxa em recém-nascidos e no deltóide em crianças maiores e adultos, seguindo o esquema de três doses com intervalos de zero, um e seis meses (RODRIGUES, 1996; BONANNI; BONACCORSI, 2001; LEROUX-ROELS et al., 2001; POLAND, 2005).

No final da década de 80 do século passado, evidências indicaram que os programas de imunização direcionados apenas para grupos de risco não resultariam no controle da infecção e, em 1991, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que todos os países incluíssem a vacina contra o VHB no seu calendário de imunização. Há registro de que 154 países já incorporaram essa vacina na rotina de imunização infantil e que o custo benefício dessa prática tem sido um incentivo para a manutenção da imunização universal de recém-nascidos (LEROUX-ROELS et al., 2001; NAMGYAL, 2003; SHOUVAL, 2003; LAVANCHY, 2004). No Brasil, a vacina contra a hepatite B foi implantada como parte do calendário básico, gradativamente por estado, a partir de 1992 e, atualmente, é oferecida a menores de 20 anos em todo o país. Grupos de risco, que incluem os profissionais de saúde, também são priorizados para a vacinação. Novas campanhas ainda devem ser implantadas e mantidas para alcançar populações marginalizadas que têm dificuldade de acesso a unidades de saúde ou constrangimento pelo tipo de comportamento social (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001; BRASIL, 2004).

Os programas nacionais de imunização têm demonstrado uma redução significativa no índice de infecção pelo vírus da hepatite B, com grande impacto na

interrupção da transmissão perinatal (HSU et al., 2001; KAO; CHEN, 2002; POOVORAWAN et al., 2002; BLUMBERG, 2006; LU et al., 2006).

A vacina contra o VHB tem sido amplamente divulgada e utilizada pelos profissionais de saúde, principalmente nos grupos mais jovens, embora ainda existam problemas com a cobertura vacinal em todas as faixas etárias (BONANNI; BONACCORSI, 2001; BONANNI et al., 2003; DUFFY, et al., 2004; VRANCKX, et al., 2004; PANHOTRA et al., 2005). Dentre os trabalhadores de saúde dos Estados Unidos, no período de 1983 a 1995, foi demonstrado que a incidência da infecção pelo VHB chegou a ser menor do que na população em geral, a despeito de a cobertura vacinal não ter sido considerada satisfatória (MAHONEY et al., 1997). Outros estudos, também realizados nos Estados Unidos, constataram queda na prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas na medida em que se observou um aumento progressivo da cobertura vacinal (GRUNINGER et al., 1991; CLEVELAND, 1996; CDC, 2003). No Brasil, os dados sobre a cobertura vacinal em cirurgiões-dentistas, são bastante variáveis e ainda não estão compatíveis com a possibilidade de eliminação do risco ocupacional de infecção pelo VHB (JORGE et al., 1996; COSTA et al., 1997; CAMILO, 1998; OZAKI et al., 1998; RODRIGUES, 2002; MARTINS; BARRETO, 2003; SILVA et al., 2003).

Conforme já mencionado, estudos com indivíduos vacinados confirmaram a segurança e a imunogenicidade da vacina contra a hepatite B; no entanto, a resposta imune é individual. Admite-se que aproximadamente 90% dos adultos imunocompetentes, após tomarem as três doses, produzirão anticorpos (anti-HBs) em níveis acima dos considerados protetores ( $\geq 10$  mUI/mL). Os níveis de anticorpos diminuem com o passar do tempo e também são influenciados por fatores como aumento da idade, gênero masculino, obesidade, alcoolismo, uso de cigarro, doenças crônicas e características genéticas (CLEVELAND et al.,

1994; ROSMAN; LIEBER, 1999; BONANNI; BONACCORSI 2001; KAO; CHEN, 2002; RIZZETTO; ZANETTI, 2002; SJOGREN, 2005).

Diferentes índices de resposta imune à vacina contra a hepatite B têm sido relatados na literatura a partir de estudos com profissionais de saúde que tomaram as três doses preconizadas. Nos Estados Unidos, Averhoff et al. (1998) observaram 88% de trabalhadores de saúde com soropositividade à vacina. Cleveland et al (1994) encontraram o mesmo percentual em CDs. Por outro lado, na Índia, Prakash et al. (2000) constataram 78% de soropositividade em adultos saudáveis e relacionados à área da saúde. No Brasil, em São Paulo, capital, verificou-se que 94,2% dos profissionais de saúde estudados produziram anticorpos induzidos pela vacina (FERRAZ et al., 1992). Já em Ribeirão Preto, o estudo de Rodrigues (2002), realizado com cirurgiões-dentistas, revelou 84,6% de soropositividade à vacina. Em Goiânia, a resposta imune à vacina foi evidenciada em 89,9% dos profissionais de laboratório (SILVA. et al., 2005b).

O teste para a detecção de anti-HBs, após as três doses da vacina, é importante para a identificação dos indivíduos não respondedores, os quais mantêm a condição de susceptibilidade à infecção pelo vírus da hepatite B. Esse teste deve ser realizado dentro de no máximo seis meses após a última dose, pois o nível de anticorpos tende a diminuir gradualmente e até cerca de 60% daqueles que respondem inicialmente à vacina poderão alcançar níveis não detectáveis com o decorrer dos anos. Os indivíduos não respondedores devem receber nova série de três doses da vacina e novamente conferir a soroconversão. Doses de reforço e testes sorológicos periódicos não têm sido recomendados para aqueles que responderam adequadamente à vacina (COTTONE; PUTTAIAH, 1996; RODRIGUES et al., 1996; ÁLVAREZ et al., 2000; BONANNI; BONACCORSI, 2001; CDC, 2003; SJOGREN, 2005).

O tempo de proteção oferecido pela vacina contra a hepatite B é questionado; no entanto, a manutenção da presença de anticorpos em níveis considerados protetores ( $\geq 10$  mUI/mL) está diretamente relacionada com a resposta imune obtida logo após o término do esquema completo de vacinação (RODRIGUES et al., 1996; BONANNI; BONACCORSI, 2001; POOVORAWAN et al., 2002). Por outro lado, considera-se que a memória imunológica seja eficiente para conferir proteção mesmo quando o anti-HBs atinge níveis não detectáveis. Reforçando essa hipótese, infecções clinicamente importantes e portadores crônicos do VHB têm sido identificados com frequência muito baixa dentre aqueles adequadamente vacinados (WHITTLE, et al., 2002; BANATVALA; VAN DAMME, 2003; LU et al., 2006).

Estudo realizado por Floreani et al. (2004) avaliou a persistência de anti-HBs em profissionais de saúde, dez anos após a administração da vacina derivada de plasma, e comparou com a vacina recombinante. Os pesquisadores encontraram 87,7% de soroconversão para a vacina derivada de plasma e 81,6% para a recombinante e concluíram que doses de reforço são desnecessárias em indivíduos adultos saudáveis por, pelo menos, dez anos. No entanto, admite-se que a questão da necessidade de doses de reforço, principalmente para grupos de risco de áreas de alta endemicidade, deve ser analisada pelas autoridades de saúde local e que pesquisas devem ser realizadas para maiores esclarecimentos sobre a memória imunológica (JOHN; COOKSLEY, 2005).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar as características epidemiológicas da infecção pelo vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas de Campo Grande, bem como avaliar a situação vacinal destes profissionais.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Verificar a soropositividade para o vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas da cidade de Campo Grande (MS).
- 2) Analisar os fatores associados a soropositividade ao VHB na população estudada.
- 3) Detectar o DNA viral nas amostras soropositivas para o HBsAg ou anti-HBc total associado ou não ao anti-HBs.
- 4) Determinar o índice de vacinados contra a hepatite B dentre os participantes do estudo.
- 5) Identificar o índice de resposta imune à vacina na população estudada.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Para a realização do estudo, empregou-se o método descritivo analítico observacional do tipo transversal.

### **4.2 População estudada**

Entre agosto de 2003 e novembro de 2004, foram colhidas amostras de sangue de cirurgiões-dentistas da cidade de Campo Grande (MS), com a finalidade de detectar marcadores sorológicos do vírus da hepatite B. Para cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se o programa Epi Info 2002, sendo determinado que 438 participantes seriam suficientes para detectar uma soropositividade de 20%, com margem de erro de 3%, considerando o total de 1.222 cirurgiões-dentistas atuantes em Campo Grande e inscritos no Conselho Regional de Odontologia (CRO-MS).

A coleta das amostras foi precedida de divulgação através de correspondência individual, jornais, eventos científicos e palestras, objetivando sensibilização dos profissionais para a participação no estudo. O estudo contou com o apoio da Secretaria de Saúde de Estado do Mato Grosso do Sul e do Conselho Regional de Odontologia (MS) (CRO-MS). A amostragem foi procedida aleatoriamente, por meio de adesão espontânea durante eventos científicos, palestras, eleição do CRO-MS além de chamadas específicas para a coleta de sangue. O processo de coleta levou em consideração os profissionais das diferentes regiões

de Campo Grande de maneira a se obter uma distribuição homogênea referente ao endereço de atuação do profissional, visando abranger toda a cidade. De todos os profissionais convidados a entrarem no estudo, apenas três recusaram-se a participar.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pelo protocolo no 206, em 26 de março de 2003 (Anexo D). A participação do profissional foi voluntária e com anuência por escrito (Apêndice A).

Todos os cirurgiões-dentistas responderam a um questionário padrão (Apêndice B), aplicado pelo mesmo entrevistador, para a obtenção de informações pessoais e possíveis fatores associados à infecção, bem como informações relativas à vacinação para o VHB.

A amostra de sangue foi obtida por meio de punção venosa normal, utilizando-se tubo de coleta a vácuo com gel separador, capacidade de 8,5 mL e agulha para coleta múltipla de sangue a vácuo, 25 x 7 mm. Sem ultrapassar o tempo máximo de cinco horas, as amostras sanguíneas foram centrifugadas a 3.000 rpm, durante dez minutos. Após a separação, o soro foi fracionado em três alíquotas, as quais foram acondicionadas em tubos de polipropileno estéril (capacidade de 2 mL com tampa de rosca e anel de vedação) e estocadas em freezer a -20°C. Mantendo-se a condição de congelamento, uma alíquota de cada soro foi transportada para o Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul (LACEN-MS), onde foram realizados os testes sorológicos. Sob acondicionamento em gelo seco, uma outra alíquota, das amostras positivas para HBsAg, anti-HBc total/anti-HBs ou anti-HBc total isolado, foi enviada ao Laboratório de Virologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para detecção do DNA viral.

### 4.3 Testes sorológicos

Todas as amostras de soro foram analisadas visando à detecção dos seguintes marcadores sorológicos do VHB: HBsAg, anti-HBs, e anti-HBc total. Amostras que apresentaram positividade para o marcador HBsAg foram testadas também para os marcadores anti-HBc IgM, HBeAg e anti-HBe. A metodologia utilizada foi o ensaio imunoenzimático - ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), usando-se *kits* comerciais (DiaSorin, Italy) e seguindo-se as instruções do fabricante. As amostras que apresentaram resultados dentro da zona cinza (maior ou menor do que 15% do valor do ponto de corte - *cut off* - da reação) foram submetidas à repetição da reação para a confirmação do resultado.

Foram classificados como soropositivos ao vírus, aqueles profissionais que apresentaram positividade para os marcadores HBsAg e/ou anti-HBc total acompanhada ou não do anti-HBs.

Foram considerados como imunes ao vírus por vacina, aqueles profissionais que admitiram vacinação prévia e que tinham como resultado sorológico apenas a positividade para o marcador anti-HBs, em título maior do que 10 mUI/mL, independente do número de doses da vacina recebido.

#### 4.3.1 Detecção do HBsAg

A detecção do HBsAg foi realizada por meio de teste direto, não competitivo, utilizando placas de poliestireno cujos poços eram revestidos com anticorpos monoclonais anti-HBs (preparados em camundongo), para os subtipos virais *ad* e *ay*. Para cada placa, utilizaram-se dois controles positivos e três negativos. Após a adição das amostras

e controles, seguida de incubação e lavagem, foi adicionado o conjugado enzimático (anticorpo anti-HBs (carneiro)/peroxidase de rábano). Procedeu-se a nova incubação e lavagem e, a seguir, adicionou-se o substrato da enzima, juntamente com o cromógeno (peróxido de hidrogênio/tetrametilbenzidina - TMB). Após incubação, a reação era interrompida com  $H_2SO_4$  1 N. A leitura da reação era feita em espectrofotômetro com filtro de 450/620 nm (TECAN – *SPECTRA*). O *cut off* foi determinado de acordo com as instruções do fabricante e considerou-se como positiva a amostra que apresentou densidade óptica 15% maior do que o valor do *cut off*.

#### 4.3.2 Detecção do anti-HBs

A detecção do anti-HBs foi feita também por método direto, não competitivo, em placas de poliestireno, utilizando como captura HBsAg humano, subtipos *ad* e *ay*. Para cada placa de reação, foram utilizados quatro controles positivos (1, 2, 3 e 4) e dois negativos. Os controles positivos 1, 2, 3 e 4 continham o anticorpo anti-HBs em concentrações padronizadas de 10, 100, 500 e 1000 mUI/mL, respectivamente. Após a distribuição do tampão de incubação em todos os poços, amostras testes e controles, o desenvolvimento da reação foi feito como para o HBsAg, usando o conjugado enzimático HBsAg humano *ad* e *ay*/peroxidase de rábano. O substrato da enzima, o cromógeno e a solução bloqueadora foram os mesmos da reação para o HBsAg. A leitura da reação foi também feita como para o HBsAg. Uma amostra foi considerada positiva quando apresentava densidade óptica com valor de 15% acima do *cut off* em relação ao controle positivo 1, o que correspondia a uma concentração de anti-HBs maior do que 10 mUI/mL.

### 4.3.3 Detecção do anti-HBc total

O princípio do teste para a detecção do anti-HBc total foi do tipo competitivo indireto. Para o procedimento, foram também utilizadas placas de poliestireno tendo sido empregados, como captura, anticorpos monoclonais anti-HBc (camundongo). Inicialmente, adicionou-se, simultaneamente aos poços da placa, o tampão de incubação, as amostras, os controles positivos (dois) e negativos (dois) e o HBcAg (recombinante em *E. coli*) em todos os orifícios da placa. Após incubação e lavagem, adicionou-se o conjugado enzimático (anticorpo anti-HBc humano/peroxidase de rábano) e, a seguir, o substrato da enzima e o cromógeno, como nos itens anteriores. A parada da reação foi feita usando, como solução bloqueadora, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,4 N. Igualmente, as etapas de incubação e lavagem, foram feitas como no procedimento para o HBsAg. A leitura da reação foi feita como nos itens anteriores, tendo sido considerada positiva a amostra com densidade óptica 15% menor do que o valor do *cut off*.

### 4.3.4 Detecção do anti-HBc IgM

A detecção do anti-HBc IgM foi feita também por método direto e com procedimentos semelhantes aos utilizados para a detecção do HBsAg, sendo utilizados, como captura, anticorpos monoclonais anti-IgM humanos (camundongo). Como conjugado, foi empregado o anti-HBc total (humano) conjugado à peroxidase de rábano, o qual foi diluído em tampão contendo HBcAg (recombinante em *E. coli*). O substrato da enzima e o cromógeno foram os mesmos usados para o HBsAg, e a parada da reação foi feita com o uso

da solução bloqueadora, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,4 N. Foi considerada positiva a amostra com densidade óptica maior que 15% do valor do *cut off*.

#### **4.3.5 Detecção do HBeAg**

A detecção do marcador sorológico HBeAg foi feita também por método direto e com procedimentos semelhantes aos utilizados para a detecção do HBsAg, sendo empregados, como captura, anticorpos monoclonais anti-HBe (camundongo). Como conjugado, foi utilizado o anti-HBe (monoclonal de camundongo)/peroxidase de rábano, sendo que o substrato da enzima e o cromógeno eram os mesmos usados para o HBsAg. A parada da reação foi feita com o uso da solução bloqueadora, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,4 N. Foi considerada positiva a amostra com densidade óptica maior que 15% do valor do *cut off*.

#### **4.3.6 Detecção do anti-HBe**

A detecção do anti-HBe foi feita com princípio competitivo indireto e também com a utilização de placas de poliestireno. Foi utilizado como captura o anticorpo monoclonal anti-HBe (camundongo). O processo teve início com a adição simultânea do tampão de incubação, das amostras-teste, dos controles e do HBeAg (recombinante em *E. coli*) em todos os orifícios da placa. Após, adicionou-se o conjugado enzimático (anticorpo anti-HBe (monoclonal de camundongo)/peroxidase de rábano e, a seguir, o substrato da enzima e o cromógeno, como nos itens anteriores. A parada da reação foi feita com a mesma solução usada para o HBeAg. A leitura da reação foi feita como nos itens anteriores, tendo

sido considerada positiva a amostra com densidade óptica 15% menor do que o valor do *cut off*.

#### **4.4 Detecção do DNA viral**

Todas as amostras positivas para o anti-HBc total isolado ou anti-HBc total/anti-HBs, bem como as positivas para HBsAg, foram analisadas visando à detecção do DNA viral utilizando a reação em cadeia pela polimerase (PCR). Essa reação amplifica o DNA originando 100 cópias por genoma (Gomes S.A., comunicação pessoal). As amostras negativas na primeira reação de amplificação foram submetidas ao *semi nested-PCR* (NIEL et al., 1994; GOMES et al., 1996).

##### **4.4.1 Extração do DNA viral**

A extração do DNA viral foi feita a partir de 250 µL de soro, ao qual foi adicionado 80 µL da solução de lise, constituída de solução A (0,2M TRIS, SDS 10%, 0,75M NaCl e 0,02M EDTA, H<sub>2</sub>O bidestilada) e solução B (Proteinase K 10 mg/mL), seguida de incubação a 37<sup>0</sup>C, em banho-maria, por quatro horas. Posteriormente, em seguida foi adicionado fenol tamponado (TRIS/HCl 1M pH 8,0/TRIS/HCl 0,1M pH 8,0/β-mercaptoetanol 2,0%). Após homogeneização, centrifugou-se por 10 minutos/9.000 rpm (micro centrifuga *Eppendorf Spin I*). O sobrenadante foi coletado e acrescentado de clorofórmio, seguido de nova homogeneização e igual centrifugação por cinco minutos. Após nova coleta do sobrenadante, a este foi adicionado do dobro do volume de etanol e incubado a -20<sup>0</sup>C, por no mínimo 18 horas. Ao final desse período, as amostras foram centrifugadas por 30

minutos/9.000 rpm (*Micro High Refrigerated centrifuge VS – 15000 CFN II*), o sobrenadante foi descartado e ao sedimento foi acrescentado etanol a 70%, seguido de igual centrifugação por 30 minutos. O sobrenadante foi novamente descartado e o sedimento incubado a 56°C, durante 15 minutos. A seguir adicionou-se 30 µL de água *Milli-Q* estéril para re-suspensão do sedimento.

#### **4.4.2 Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR)**

##### **4.4.2.1 Primeira amplificação:**

Para a primeira reação de amplificação, eram utilizados 2 µL do DNA extraído, aos quais eram adicionados 48 µL da mistura de reação (0,2 mM de desoxirribonucleotídeos trifosfatados, 3 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10 pmol de cada iniciador, 1 U de *Taq* DNA polimerase e 1X tampão da enzima). Cada amostra foi testada inicialmente frente a cinco pares de iniciadores específicos de regiões genômicas conservadas do VHB (Quadro 2). Em cada reação, foram incluídos um controle positivo (amostra de soro positiva para o DNA-VHB) e um negativo (água bi-destilada estéril). As amostras eram colocadas em termociclador (*Eppendorf Mastercycler Personal*), com o seguinte programa: 1 ciclo a 94°C por 3 minutos, 35 ciclos de 95°C por 30 segundos; 52°C por 30 segundos e 72°C por um minuto, seguido de um período de alongamento de sete minutos a 72°C. O produto de amplificação era submetido à eletroforese em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídeo (0,5 µg/mL) e visualizado em transluminador de luz ultravioleta (*Macrovue UV-20 Hoefler*). Para análise dos produtos amplificados, utilizou-se o padrão de peso molecular  $\text{Øx}$

174 (RF -DNA, Hae III Digest – *Amersham Pharmacia Biotech Inc*). Os tamanhos esperados dos produtos amplificados são mostrados no Quadro 3.

#### 4.4.2.2 Segunda amplificação (*Semi-nested PCR*):

As amostras que se apresentavam negativas na primeira reação de amplificação eram submetidas a uma nova amplificação, numa reação de *semi-nested PCR*, utilizando-se os pares de iniciadores PS1-PS2 para o produto de C1-PS2 e PS4-S2 para o produto de PS1-S2. A reação foi realizada nas mesmas condições da primeira amplificação, utilizando-se 2 µL do produto da primeira amplificação. O produto da amplificação foi igualmente submetido à eletroforese em gel de agarose.

Todas as etapas da PCR, incluindo a extração do DNA viral, o preparo das misturas de reação, a aplicação do produto no gel de agarose e a corrida eletroforética, foram realizadas em ambientes separados para evitar contaminação.

Quadro 2 - Iniciadores utilizados na PCR para detecção do DNA do VHB.

Iniciador	Seqüência	Posição no genoma
PS1	5'CCATATTCTTGGGAACAAGA3'	2826-2845
PS2	5'GGTCCCCAGTCCTCGAGAAG3'	124-143
X1	5'ACCTCCTTTCCATGGCTGCT3'	1363-1382
X2	5'TAGGCAGAGGTGAAAAGTT3'	1818-1837
C1	5'CTGTGGAGTTACTCTCGTTTTTGC3'	1935-1958
C2	5'CTAACATTGAGATTCCCGAGATTG3'	2432-2458
S2	5'GGGTTTAAATGTATACCAAAGA3'	841-819
PS4	5'ACACTCATCCTCAGGCCATGCAGTG3'	3194-3218

Fonte: Niel et al. (1994); Gomes et al. (1996).

Quadro 3 - Tamanho esperado do fragmento genômico obtido após amplificação pela PCR.

<b>Pares de Oligonucleotídeos</b>	<b>Tamanho (pb)</b>
PS1-PS2	539
X1-X2	475
C1-C2	524
C1-PS2	1430
PS1-S2	1235
PS1-PS2 ( <i>Semi-Nested</i> )	539
PS4-S2 ( <i>Semi-Nested</i> )	867

Fonte: Niel et al. (1994); Gomes et al. (1996).

#### 4.5 Análise estatística

Os dados obtidos, como também os resultados dos testes sorológicos e moleculares, foram analisados no programa “Epi Info 6” versão 6.04 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA). Para análise estatística, foram utilizados, quando apropriados, os testes de qui-quadrado, qui-quadrado de tendência e exato de Fisher com intervalos de confiança de 95%, sendo considerados estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

Participaram do estudo 474 profissionais, o que correspondeu a 38,8% dos cirurgiões-dentistas de Campo Grande (MS). Dentre os envolvidos no estudo, 302 (63,7%) eram do gênero feminino e a idade variou de 21 a 69 anos (média de 38,5 anos - desvio padrão de 10,5). Do total de participantes, 285 (60,7%) eram casados, 342 (72,1%) tinham até 20 anos de profissão, 272 (57,4%) tinham formação em algum tipo de especialidade e 309 (65,5%) exerciam suas atividades profissionais tanto em consultório particular quanto em serviço público. Ainda, 458 (96,6%) relataram vacinação prévia, sendo que 335 (73,1%), 74 (16,2%) e 21 (4,6%) tomaram três, duas e uma dose da vacina, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos 474 cirurgiões-dentistas da cidade de Campo Grande (MS), 2003-2004

Características	N	%
<b>Gênero</b>		
Feminino	302	63,7
Masculino	172	36,3
<b>Idade (anos)</b>		
21-30	126	26,6
31-40	164	34,6
41-50	125	26,4
> 50	59	12,4
<b>Estado civil<sup>1</sup></b>		
Solteiro	149	31,7
Casado	285	60,7
Outro	36	7,6
<b>Tempo de profissão (anos)</b>		
1-10	177	37,3
11-20	165	34,8
21-30	108	22,8
> 30	24	5,1
<b>Especialidade profissional</b>		
Sim	272	57,4
Não	202	42,6
<b>Tipo de atendimento<sup>2</sup></b>		
Consultório particular	142	30,1
Serviço público	21	4,4
Consultório e serviço público	309	65,5
<b>Vacina contra a hepatite B</b>		
Sim	458	96,6
Não	16	3,4
<b>Doses da vacina</b>		
Uma	21	4,6
Duas	74	16,2
Três	335	73,1
Não sabe	28	6,1

<sup>1</sup>Quatro indivíduos não informaram o estado civil. <sup>2</sup>Dois indivíduos não informaram o tipo de atendimento.

A Tabela 2 apresenta a soropositividade global para os marcadores sorológicos do vírus da hepatite B. Foi observado que 51 (10,8%) apresentaram marcador de infecção para o VHB e, dentre esses, três (0,6%) eram positivos para o HBsAg, cinco (1,1%) para o anti-HBc total isolado, 43 (9,1%) para o marcadores anti-HBc total e anti-HBs, e 307 (64,8%) para o anti-HBs isolado.

Tabela 2 – Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação aos marcadores sorológicos, Campo Grande (MS), 2003-2004

Marcadores sorológicos	Positivos		IC 95%
	N	%	
<b>Marcadores de infecção</b>			
HBsAg/anti-HBc total/anti-HBe	3	0,6	0,2 - 2,0
Anti-HBc total isolado	5	1,1	0,4 - 2,6
Anti-HBc total /anti-HBs	43	9,1	6,7 - 12,1
Total	51	10,8	8,2 - 14,0
<b>Soropositividade para a vacina</b>			
Anti-HBs isolado	307	64,8	60,3 - 69,0

IC: intervalo de confiança.

A análise da soropositividade ao vírus, considerando as características da população estudada, é mostrada nas Tabelas 3, 4 e 5. Embora não estatisticamente significativo, foi observado maior percentual de positividade para o VHB dentre os indivíduos do gênero masculino (14,5%), quando comparados com o do feminino (8,6%) ( $p=0,06$ ). Houve maior positividade ao VHB com o aumento da faixa etária e do tempo de profissão ( $p<0,01$ ) e, quando se considerou a positividade ao vírus em relação ao número de pacientes atendidos por dia, tipo de atendimento e formação em alguma especialidade profissional, não foi observado diferença significante ( $p>0,05$ ). Por outro lado, soropositividade significativamente maior foi observada para os indivíduos que relataram não-vacinação ( $p=0,02$ ) (Tabela 3).

Tabela 3 – Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004

Variáveis	N	Positivos		RP (IC)	p
		N	%		
<b>Gênero</b>					
Masculino	172	25	14,5	1,69 (1,01-2,83)	0,06
Feminino	302	26	8,6		
<b>Idade (anos)</b>					
21-30	126	6	4,8		#<0,01
31-40	164	16	9,8		
41-50	125	15	12,0		
> 50	59	14	23,7		
<b>Tempo de profissão (anos)</b>					
1-10	177	10	5,6		#<0,01
11-20	165	18	10,9		
21-30	108	17	15,7		
> 30	24	6	25,0		
<b>Número de pacientes por dia <sup>1</sup></b>					
Até 10	285	33	11,6	1,50 (0,82-2,72)	0,23
> 10	181	14	7,7		
<b>Tipo de atendimento<sup>2</sup></b>					
Serviço público	330	36	10,9	1,03 (0,58-1,82)	0,95
Consultório particular	142	15	10,6		
<b>Especialidade profissional</b>					
Sim	272	34	12,5	1,49(0,85-2,58)	0,20
Não	202	17	8,4		
<b>Vacina contra a hepatite B</b>					
Não	16	5	31,3	3,11(1,43-6,77)	0,02
Sim	458	46	10,0		

<sup>1</sup> Oito indivíduos não informaram o número de pacientes por dia. <sup>2</sup> Dois indivíduos não informaram o tipo de atendimento. # Qui-quadrado de tendência.

RP (IC): razão de prevalência (intervalo de confiança).

Ao se comparar a soropositividade para o VHB em relação ao uso de equipamentos de proteção individual (EPIs), não foi observada diferença significativa em termos da frequência e do tempo de utilização de EPIs ( $p > 0,05$ ). Por outro lado, percentual de positividade significativamente maior foi observado para aqueles que não utilizavam jaleco de mangas longas e óculos de proteção ( $p = 0,01$ ) (Tabela 4).

Tabela 4 – Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004

Variáveis	N	Positivos		RP (IC)	p
		N	%		
Frequência de uso EPIs <sup>1</sup>					
Ocasionalmente	16	3	18,8	1,7(0,62-5,10)	*0,39
Sempre	455	48	10,5		
Tempo de uso de EPIs <sup>2</sup>					
Depois da faculdade	189	27	14,3	1,69(1,01-2,84)	0,06
Faculdade	284	24	8,4		
Uso de EPI					
Luva					
Não	2	1	50,0	4,72(1,15-19,34)	*0,20
Sim	472	50	10,6		
Máscara					
Não	5	0	0		*1,00
Sim	469	51	10,9		
Jaleco de mangas					
Não	93	17	18,3	2,05(1,20-3,50)	0,01
Sim	381	34	8,9		
Óculos de proteção					
Não	86	16	18,6	2,06(1,20-3,55)	0,01
Sim	388	35	9,0		
Sapatos fechados <sup>3</sup>					
Não	117	14	12,0	1,15(0,65-2,05)	0,76
Sim	356	37	10,4		

<sup>1</sup> Três indivíduos não informaram a frequência de uso dos EPIs. <sup>2</sup> Um indivíduo não informou desde quando usa EPI. <sup>3</sup> Um indivíduo não informou o tipo de sapatos. \* Teste exato de Fisher.

RP (IC): razão de prevalência (intervalo de confiança).

Observa-se que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ), considerando-se a positividade ao vírus e as variáveis analisadas: acidente de trabalho, história de hepatite pessoal e familiar, compartilhamento de perfurocortantes, transfusão sanguínea, uso de tatuagem ou *piercing*, acupuntura, múltiplos parceiros sexuais, doenças sexualmente transmissíveis e uso de preservativos (Tabela 5).

Tabela 5 – Soropositividade para o VHB dentre os 474 cirurgiões-dentistas em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004

Variáveis	N	Positivos		RP (IC)	p
		N	%		
Acidente de trabalho <sup>1</sup>					
Não	214	26	12,1	1,25 (0,74-2,10)	0,48
Sim	257	25	9,7		
Hepatite na família					
Sim	119	12	10,1	0,92 (0,50-1,69)	0,91
Não	355	39	11,0		
Antecedente de hepatite <sup>2</sup>					
Sim	69	12	17,4	1,78(0,98-3,22)	0,09
Não	399	39	9,8		
Compartilhamento de objetos <sup>3</sup>					
Sim	290	31	10,7	0,95(0,56-1,62)	0,97
Não	178	20	11,2		
Transfusão sanguínea <sup>4</sup>					
Sim	29	4	13,8	1,29(0,50-3,32)	*0,54
Não	438	47	10,7		
Tatuagem ou <i>piercing</i> <sup>5</sup>					
Sim	31	2	6,5	0,57(0,15-2,25)	*0,55
Não	436	49	11,2		
Acupuntura <sup>6</sup>					
Sim	141	18	12,8	1,26(0,74-2,16)	0,49
Não	326	33	10,1		
Múltiplos parceiros sexuais <sup>7</sup>					
Sim	257	30	11,7	1,16(0,68-1,96)	0,69
Não	208	21	10,1		
Doença sex. transmis. (DST) <sup>8</sup>					
Sim	45	9	20,0	2,0(1,04-3,83)	*0,07
Não	419	42	10,0		
Preservativo para DST <sup>9</sup>					
Ocasionalmente	144	21	14,6	1,50(0,79-2,83)	0,27
Não	144	14	9,7		
Sempre	167	14	8,4	1,16(0,57-2,35)	0,83

<sup>1</sup> Três indivíduos não informaram sobre acidente de trabalho. <sup>2, 3</sup> Seis indivíduos não informaram sobre antecedente de hepatite e compartilhamento de objetos cortantes. <sup>4, 5, 6</sup> Sete indivíduos não informaram sobre transfusão sanguínea, tatuagem ou *piercing* e acupuntura. <sup>7</sup> Nove indivíduos não informaram o número de parceiros sexuais. <sup>8</sup> Dez indivíduos não informaram sobre DST. <sup>9</sup> 19 indivíduos não informaram sobre uso de preservativos. \* Teste exato de Fisher.

RP (IC): razão de prevalência (intervalo de confiança).

Pela aplicação dos questionários, obteve-se a informação de que os fatores hemodiálise e uso de drogas injetáveis ilícitas são inexistentes na população estudada.

Todas as amostras que apresentaram positividade para o VHB foram submetidas à PCR e *semi-nested PCR* para a detecção do DNA viral. Foi observado que, das amostras soropositivas ao HBsAg, uma foi positiva para os pares de iniciadores X1-X2 e PS1-PS2 e duas apresentaram positividade para os pares C1-C2, C1-PS2, PS1-PS2, PS4-S2. Das amostras positivas para o anti-HBc total e/ou anti-HBs, seis amostras apresentaram positividade para o iniciador PS1-PS2 e uma amostra foi também positiva para o X1-X2 (Tabela 6).

Tabela 6 - Soropositividade para o DNA viral na primeira reação de amplificação e na reação de *semi-nested PCR* em amostras de sangue de cirurgiões-dentistas com positividade para o VHB, Campo Grande (MS), 2003-2004

Amostra (Marcador sorológico) <sup>1</sup>	Primeira reação de amplificação					<i>semi-nested</i>	
	PS1-PS2	X1-X2	C1-C2	C1-PS2	PS1-S2	PS1-PS2	PS4-S2
1(HBsAg)		(+)				(+)	
2(HBsAg)			(+)	(+)		(+)	(+)
3(HBsAg)			(+)	(+)		(+)	(+)
4(anti-HBc)						(+)	
5(anti-HBc)		(+)				(+)	
6(anti-HBc)						(+)	
7(anti-HBc)						(+)	
8(anti-HBc)						(+)	
9(anti-HBc)						(+)	

<sup>1</sup> as amostras 1-3 eram HBsAg/anti-HBc/anti-HBe positivas. As amostras 5-9 eram anti-HBc/anti-HBs positivas.

A Tabela 7 apresenta o percentual de positividade para o DNA viral em amostras soropositivas para o VHB. Observa-se que o DNA viral foi detectado em 100% das amostras positivas para o HBsAg, em 11,6% das amostras positivas para o anti-HBc total/anti-HBs e em 20% das amostras positivas para o anti-HBc total isolado.

Tabela 7 – Percentual de positividade ao DNA do VHB em amostras de sangue de cirurgiões-dentistas de Campo Grande (MS), 2003-2004

Marcadores sorológicos	N	VHB DNA Positivo	
		N	%
HBsAg/anti-HBc total/anti-HBe	3	3	100,0
Anti-HBc total/anti-HBs	43	5	11,6
Anti-HBc total	5	1	20,0
Total	51	9	17,6

A Tabela 8 apresenta as características dos profissionais estudados em relação ao processo de vacinação para o VHB. Não foi observada diferença significativa em termos de vacinação em relação a gênero ( $p=0,05$ ). Dentre os indivíduos vacinados, a análise em relação à especialidade profissional, tipo de atendimento, número de pacientes atendidos por dia e tempo de utilização de EPI não mostrou diferença estatisticamente significativa em termos do índice de vacinação ( $p>0,05$ ). No entanto, considerando a idade do profissional e o tempo de exercício da profissão, observou-se um índice decrescente de vacinação em relação ao aumento da idade ( $p=0,01$ ) e ao tempo de profissão exercido ( $p<0,05$ ).

Tabela 8 – Características dos 474 cirurgiões-dentistas em relação à vacinação contra a hepatite B, Campo Grande (MS), 2003-2004

Características	N	Vacinação		RP(IC)	p
		N	%		
<b>Gênero</b>					
Feminino	302	296	98,0	1,04(1,00-1,08)	0,05
Masculino	172	162	94,2		
<b>Idade (anos)</b>					
21-30	126	125	99,2	1,01(0,97-1,05)	#0,00
31-40	164	161	98,2		
41-50	125	118	94,4		
> 50	59	54	91,5		
<b>Especialidade profissional</b>					
Não	202	196	97,0	1,01(0,97-1,04)	0,86
Sim	272	262	96,3		
<b>Tipo de atendimento<sup>1</sup></b>					
Serviço público	330	320	97,0	1,01(0,97-1,05)	*0,58
Consultório particular	142	136	95,8		
<b>Tempo de profissão (anos)</b>					
1-10	177	176	99,4	1,00(0,97-1,04)	#0,00
11-20	165	158	95,8		
21-30	108	102	94,4		
> 30	24	22	91,7		
<b>Nº de pacientes por dia<sup>2</sup></b>					
Mais de 10	181	175	96,7	1,00(0,97-1,04)	0,88
Até 10	285	275	96,5		
<b>Tempo de uso de EPI<sup>3</sup></b>					
Graduação	284	278	97,9	1,03(1,00-1,07)	0,10
Após a graduação	189	179	94,7		

<sup>1</sup> Dois indivíduos não informaram o tipo de atendimento e 21 atendiam somente em serviço público; destes, um não era vacinado. <sup>2</sup> Oito indivíduos não informaram o número de pacientes. <sup>3</sup> Um indivíduo não informou desde quando usam EPI. \*Teste exato de Fisher. # qui-quadrado de tendência.

RP (IC): razão de prevalência (intervalo de confiança).

Dentre os 458 indivíduos que relataram vacinação, 46 apresentaram positividade para algum marcador sorológico de infecção pelo VHB e foram excluídos da análise de positividade à vacina. Nesse sentido, a resposta vacinal foi avaliada considerando 412 profissionais. Dentre esses, foi observado que 307 (74,5%) CDs mostraram positividade à vacina e, quando se considerou as três doses recebidas, esse índice aumentou para 79,1%. Trata-se de um índice significativo em relação àqueles que receberam uma ou duas doses da

vacina ( $p < 0,05$ ). A análise da positividade à vacina em relação a gênero, esquema de vacinação, via de administração e local de aplicação da vacina não mostrou diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ). Por outro lado, os profissionais com mais de 50 anos de idade mostraram menor positividade à vacina ( $p < 0,05$ ) (Tabela 9).

Para os 458 profissionais que relataram vacinação, foi observado que 316 (69,0%) não sabiam da necessidade de realização do teste para a verificação de soroconversão vacinal, e somente 26 (5,7%) já haviam realizado o teste antes deste estudo.

Tabela 9 – Positividade para o anti-HBs isolado em 412 cirurgiões-dentistas vacinados em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004

Variáveis	N	Positivos		RP (IC)	p
		N	%		
<b>Gênero</b>					
Feminino	272	209	76,8	1,10 (0,97–1,25)	0,16
Masculino	140	98	70,0		
<b>Idade (anos)</b>					
21-30	119	97	81,5		#0,00
31-40	147	115	78,2		
41-50	104	74	71,2		
> 50	42	21	50,0		
<b>Número de doses<sup>1</sup></b>					
Três	302	239	79,1	1,41 (1,13–1,76)	*0,00
Duas	66	37	56,1		
Uma	19	11	57,9		
<b>Esquema vacinal<sup>2</sup></b>					
0, 1 e 6 meses	174	132	75,9	1,10 (0,92–1,31)	0,34
0, 1 e 2 meses	71	49	69,0		
<b>Via de administração<sup>3</sup></b>					
Intradérmica	19	16	84,2	1,15 (0,94–1,42)	0,41
Intramuscular	325	237	72,9		
<b>Local de aplicação<sup>4</sup></b>					
Braço	398	297	74,6	1,24 (0,61–2,55)	*0,60
Glúteo	5	3	60,0		

<sup>1</sup> 25 indivíduos não informaram o número de doses, sendo 20 positivos. <sup>2</sup> 167 indivíduos não informaram o esquema vacinal, sendo 126 positivos. <sup>3</sup> 68 indivíduos não informaram a via de administração, sendo 54 positivos. <sup>4</sup> Nove indivíduos não informaram o local da vacina; sendo 7 positivos. \* Teste exato de Fisher. # Qui-quadrado de tendência.

RP (IC): razão de prevalência (intervalo de confiança).

Considerando os 302 profissionais que tomaram as três doses da vacina, não foi constatada diferença significativa em termos da positividade em relação ao gênero e ao hábito de fumar. Entretanto, quando se considerou a idade e o tempo do recebimento da última dose da vacina, observou-se menor índice de resposta vacinal para os profissionais com mais de cinquenta anos e que terminaram o esquema vacinal em período maior do que um ano antes da participação no estudo ( $p < 0,05$ ) (Tabela 10).

Tabela 10 – Positividade vacinal em 302 cirurgiões-dentistas com esquema completo de vacinação em relação às variáveis estudadas, Campo Grande (MS), 2003-2004

Variáveis	N	Positivos		RP (IC)	p
		N	%		
<b>Gênero</b>					
Feminino	205	166	81,0	1,08 (0,94-1,23)	0,32
Masculino	97	73	75,3		
<b>Idade (anos)</b>					
21-30	100	81	81,0	1,49(1,05-2,12)	#0,77
31-40	105	85	81,0		
41-50	70	58	82,9		
> 50	27	15	55,6		
<b>Tempo da última dose<sup>1</sup></b>					
Até um ano	46	44	95,6	1,26(1,15-1,38)	0,00
Mais de um ano	255	194	76,1		
<b>Fumante<sup>2</sup></b>					
Não	279	222	79,6	1,08 (0,82-1,42)	*0,56
Sim	19	14	73,7		

<sup>1</sup> Um indivíduo (positivo) não informou o tempo da última dose. <sup>2</sup> Quatro indivíduos não informaram sobre o cigarro. \* Teste exato de Fisher. # Qui-quadrado de tendência.

RP (IC): razão de prevalência (intervalo de confiança).

## 6 DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos revelam a ocorrência hodierna da infecção pelo vírus da hepatite B dentre os cirurgiões-dentistas e que a cobertura vacinal desses profissionais é ainda insatisfatória, mesmo diante da orientação e da disponibilidade de uma vacina segura e eficaz, há mais de 20 anos nos Estados Unidos e de dez anos no Brasil (CLEVELAND, 1996; CAMILO, 1998; OZAKI et al., 1998; AMMON, et al., 2000; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001; RODRIGUES, 2002; CDC, 2003; DUFFY et al., 2004; POLAND, 2005). Considerando que informações atualizadas sobre a ocorrência dessa infecção são essenciais para a elaboração de estratégias de saúde pública direcionadas para grupos populacionais específicos, o presente estudo investigou a soropositividade para o vírus da hepatite B, os índices de vacinação e de resposta sorológica à vacina em cirurgiões-dentistas de Campo Grande (MS).

Neste estudo, mais da metade da população constituiu-se de indivíduos do gênero feminino (63,7%), o que, segundo o CRO-MS (MATO GROSSO DO SUL, 2005; 2006), reflete uma tendência atual da Odontologia na capital, no Estado de Mato Grosso do Sul e no Brasil, com índices de 58,1%, 53,3% e 54,7% de cirurgiãs-dentistas, respectivamente. Estudos realizados com cirurgiões-dentistas de outros estados brasileiros também revelam maior percentual de participantes do gênero feminino (CAMILO, 1998; RODRIGUES, 2002). Ainda, a maioria dos participantes tinha até 40 anos de idade, era casada, tinha menos de 20 anos de profissão e atuava em alguma especialidade da Odontologia no consultório particular e no serviço público, caracterizando uma população relativamente jovem em busca de aperfeiçoamento profissional.

A análise da soropositividade para a infecção pelo vírus da hepatite B, no presente estudo, mostrou que 51 (10,8%) profissionais já foram infectados pelo vírus da hepatite B. Esse percentual de positividade ao VHB foi maior do que o registrado para doadores de sangue (9,4%) em Campo Grande (MS) (AGUIAR et al., 2001). Por outro lado, estudos em comunidades de afro-descendentes registraram índices elevados de infecção pelo VHB em Campo Grande (16,1%) e em regiões próximas (42,7%) (MOTTA-CASTRO et al., 2003, 2005).

Nos Estados Unidos, Cleveland (1996) observou, dentre os cirurgiões-dentistas participantes do programa de saúde realizado nas sessões anuais da ADA (*American Dental Association*), uma soropositividade ao VHB de 9,0%. No mesmo sentido, índice de 7,0% foi constatado em CDs inscritos no encontro anual da Sociedade Odontológica de Berlim, na Alemanha (AMMON et al., 2000).

No Brasil, estudando cirurgiões-dentistas da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ), Camilo (1998) encontrou 10,4%, de soropositividade para o VHB, índice significativamente maior quando comparado com doadores de sangue (5,9%) da mesma cidade. Em Cuiabá e Várzea Grande (MT), a soropositividade para o VHB em CDs foi de 17,9%, também considerada alta em relação à população geral da região (OZAKI et al., 1998). Mais recentemente, Rodrigues (2002) constatou 10% de soropositividade ao VHB em cirurgiões-dentistas do município de Ribeirão Preto (SP), o que foi considerado próximo do índice de infecção na população.

Da mesma forma, estudos realizados com cirurgiões-dentistas antes da disponibilidade da vacina contra a hepatite B mostraram maior soropositividade ao VHB em comparação com a população em geral. O percentual de positividade variou de 13,6% a 18% nos Estados Unidos (FELDMAN; SCHIFF, 1975; MOSLEY et al., 1975; SMITH et al., 1976;

GRUNINGER et al., 1991) e de 23,3% a 31,2% no Brasil (BALDY, 1995; OTTONI et al., 1995).

Comparando os resultados deste estudo com os demais apresentados pela literatura, é possível observar que no Brasil a soropositividade para o VHB em cirurgiões-dentistas varia de acordo com a região estudada e, considerando-se a disponibilidade da vacina, houve uma redução no percentual de CDs soropositivos tanto no Brasil como nos Estados Unidos.

No presente estudo, dentre os 51 CDs soropositivos ao VHB, três (0,6%) apresentaram o HBsAg, associado ao anti-HBc total e anti-HBe, o que sugere estado de portador do vírus. Os três indivíduos pertenciam ao gênero masculino, dois tinham menos de 40 anos de idade e todos relataram vacinação, sendo que dois completaram o esquema vacinal e um não soube informar quantas doses recebeu. Apenas um deles conhecia o estado de portador do VHB, que também foi detectado casualmente.

Investigações sobre a infecção pelo VHB em profissionais de saúde revelaram que o HBsAg foi um marcador detectado com uma frequência de 2,3% a 2,9% antes das campanhas de vacinação (AZEVEDO et al., 1994; FERNANDES et al., 1999) e com uma frequência de 0,7% a 0,8% após divulgações sobre a importância da vacina para grupos de risco (LOPES et al., 2001; CIORLIA; ZANETTA, 2005; SILVA et al., 2005b). Da mesma forma, estudos realizados com cirurgiões-dentistas não vacinados demonstraram que a ocorrência do HBsAg variou de 1,1% a 1,7% nos Estados Unidos (FELDMAN; SCHIFF, 1975; SMITH et al., 1976; SIEW et al., 1987) e de 1% a 2,9% no Brasil (CAMPOS et al., 1985; BALDY, 1995; OTTONI et al., 1995). Já em CDs vacinados, o percentual de positividade para o HBsAg foi de 0,25% nos Estados Unidos (CLEVELAND, 1996) e de 0,4% a 0,5% no Brasil (CAMILO, 1998; RODRIGUES, 2002). No entanto, em Cuiabá (MT), Ozaki et al. (1998) não detectaram o marcador HBsAg nos CDs estudados. Os autores

justificaram que a não detecção aconteceu mais provavelmente em função do critério de seleção da amostra do que da ausência de infecção. Os dados apresentados reforçam mais uma vez a redução no índice de infecção pelo vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas com os programas de vacinação.

O anti-HBc total foi o marcador de maior representatividade para avaliar a exposição ao VHB, sendo detectado nos 51 profissionais que apresentaram soropositividade ao vírus. Correlacionando-se o anti-HBc total com os demais marcadores investigados, verificou-se positividade concomitante ao HBsAg para os três indivíduos já mencionados e ao anti-HBs para 43 indivíduos. O anti-HBc total, como o único marcador detectado, foi encontrado em cinco participantes. Dos 51 indivíduos soropositivos ao vírus, 46 relataram vacinação; dentre esses, 13 (28%) não completaram o esquema de três doses; dos 33 que seguiram corretamente o esquema vacinal, dez (22%) tomaram a vacina mais de um ano antes da participação neste estudo e 16 (35%) há mais de cinco anos. Esses resultados evidenciam a natureza silenciosa da infecção e a importância de se constatar a imunidade vacinal, pois esses profissionais tomaram a vacina e já estavam infectados pelo vírus, ou não responderam à vacina e, permanecendo susceptíveis, contraíram a infecção. Além disso, é importante destacar que os indivíduos não imunes após a vacina, incluindo os não respondedores e aqueles que não seguem as recomendações quanto ao processo vacinal, continuam sob risco elevado de infecção pelo VHB.

Analisando-se as características associadas à infecção pelo vírus da hepatite B, observou-se neste estudo um aumento significativo da soropositividade para o VHB em relação à idade e ao tempo de exercício da profissão. Esses achados estão de acordo com os registrados por vários autores (MOSLEY et al., 1975; SMITH et al., 1976; CAMPOS et al., 1985; BALDY, 1995; OTTONI et al., 1995; CLEVELAND, 1996; THOMAS et al., 1996; CAMILO, 1998; RODRIGUES, 2002). Entretanto, estudando cirurgiões-dentistas de Buenos

Aires, Argentina, Echeverria et al. (1988) não encontraram diferença na positividade ao VHB para essas variáveis.

Corroborando outros estudos realizados com cirurgiões-dentistas, um percentual maior de soropositividade ao VHB foi observado em indivíduos do gênero masculino em comparação com o feminino, não sendo a diferença, todavia, estatisticamente significativa (BALDY, 1995; CLEVELAND, 1996; CAMILO, 1998; RODRIGUES, 2002).

Quanto a soropositividade ao VHB em relação à utilização de equipamentos de proteção individual, os cirurgiões-dentistas deste estudo que não utilizavam óculos de proteção e jalecos de mangas longas apresentaram positividade significativamente maior em comparação àqueles que utilizavam. Confirmando a importância da utilização de EPIs para prevenir a infecção cruzada durante a prática da Odontologia, Baldy (1995) constatou maior soropositividade ao VHB em CDs que não utilizavam luvas ou máscara facial e Ammon et al., (2000) em CDs que não utilizavam máscara facial. Por outro lado, outros autores não encontraram diferença na soropositividade ao VHB em relação ao uso de EPIs (OTTONI et al., 1995; CAMILO, 1998).

Em concordância com os resultados de vários estudos (GRUNINGER et al., 1991; CLEVELAND, 1996; CAMILO, 1998; OZAKI et al. 1998), foi observada diferença significativa no índice de soropositividade ao VHB dentre os cirurgiões-dentistas que relataram vacinação e aqueles que informaram não terem sido vacinados, o que reforça a importância da vacina contra a hepatite B para o profissional da área da saúde.

No presente estudo, das 51 amostras submetidas à reação em cadeia pela polimerase (PCR), nove (17,6%) apresentaram positividade para o DNA viral. As três (100%) amostras soropositivas para o HBsAg/anti-HBc total/anti-HBe foram também positivas para o DNA do VHB. Esse resultado está de acordo com o registrado por Silva et al. (2005b) e resultado semelhante foi obtido por Kuhns et al. (2004) quando analisou 200 amostras de soro

provenientes de doadores de sangue com positividade para o HBsAg e constatou que 194 (97%) foram positivas para o DNA viral. Por outro lado, Teles et al. (1998) encontraram 88,2% de positividade para o DNA viral em amostras positivas para o HBsAg de pacientes sob hemodiálise. Ainda, a partir do soro de indivíduos com suspeita clínica de hepatite, o DNA viral foi detectado em 32,6% das amostras positivas para o HBsAg (SILVA et al., 2002). Uma possível explicação para a diferença no percentual de positividade ao DNA viral entre os diferentes autores aqui apresentados é que, a concentração de DNA do VHB encontrado no soro de indivíduos com positividade para o HBsAg varia de acordo com o estágio da infecção (TELES, et al. 1998; PAWLOTSKY, 2003).

A técnica de PCR é considerada sensível também para investigar a ocorrência de hepatite oculta pelo VHB em pacientes com marcadores sorológicos sugestivos de recuperação e imunidade (anti-HBc total+/anti-HBs+) (TORBENSON; THOMAS, 2002), inclusive pela admissão de que a quantidade de vírus existente no soro desses indivíduos é extremamente baixa (SAITO et al., 1999). Neste estudo, das 43 amostras com positividade para o anti-HBc total e anti-HBs e das cinco amostras com positividade para o anti-HBc isolado, cinco (11,6%) e uma (20,0%) foram positivas para o DNA viral, respectivamente. Segundo a literatura consultada, o índice de positividade para DNA do VHB em amostras de soro com a presença dos marcadores anti-HBc e anti-HBs varia de 0 a 17% e, em amostras com o marcador anti-HBc isolado, varia de 7% a 60% (BRÉCHOT et al., 2001). Sugere-se que essa variabilidade depende da sensibilidade e da padronização da técnica de PCR, da epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B na região estudada, bem como de co-infecção com os vírus HCV e HIV (HU, 2002; TORBENSON; THOMAS, 2002). Índices de positividade para o DNA viral inferiores aos do presente estudo foram encontrados por autores de outros países, que analisaram amostras de soro com positividade para o anti-HBc. Estudos realizados em dois hospitais de Londres mostraram detecção do DNA do VHB em

seis (4,0%) das 151 amostras testadas (ALHABABI et al., 2003). Ainda, estudo realizado com doadores de sangue da Espanha detectou o DNA viral em cinco (4,2%) das 120 amostras analisadas (COLOMINA-RODRÍGUEZ et al., 2005). Por outro lado, o DNA do VHB não foi detectado em amostras provenientes de 33 doadores e de 30 receptores de transplante de fígado do hospital universitário de Kyoto, no Japão (KATSURADA et al., 2003).

No Brasil, dentre as 150 amostras de doadores de sangue da Região Sul com positividade para o anti-HBc, o DNA viral foi detectado em cinco (3,3%) amostras, sendo que duas eram positivas também para o anti-HBs (Silva et al., 2005a). Em estudo com profissionais de laboratório em Goiânia, não foi encontrado o DNA viral em 69 amostras de soro com positividade para o anti-HBc total, associado ou não ao anti-HBs (SILVA et al., 2005b); bem como em 43 pacientes com hepatite C e 62 com hepatite não A não E em São Paulo (SOUZA et al., 2004). Todavia, oito dos pacientes com HCV eram positivos para o anti-HBc.

Por outro lado, índices superiores aos do presente estudo foram registrados por vários grupos de pesquisa. Na Alemanha, Jilg et al. (1995) observaram 32,9% de positividade para o DNA do VHB dentre amostras que apresentavam o anti-HBc. No Canadá, das 80 amostras com evidência sorológica de infecção pelo VHB, provenientes de uma comunidade de esquimós, 18% revelaram positividade para o DNA viral (MINUK et al., 2005). No Brasil, o DNA do VHB foi detectado em 50% das amostras de doadores de sangue positivas para o anti-HBc total (GOMES, et al., 1996).

Como se pode observar pelos dados apresentados, não há um consenso na literatura sobre os índices de positividade para o DNA do VHB em amostras de soro, sendo que o real significado clínico da persistência do DNA viral, na ausência do marcador HBsAg, ainda não foi totalmente esclarecido (BRÉCHOT et al., 2001; TORBENSON; THOMAS, 2002; ALLAIN, 2004). A identificação de indivíduos com infecção oculta pelo VHB foi

inicialmente associada a casos de carcinoma hepatocelular, hepatite fulminante, infecção pelo HCV ou HIV e hepatite crônica sem a presença de marcadores sorológicos. A persistência do VHB, entretanto, não está restrita a situações de doença hepática e tem sido constatada em indivíduos sem evidência de comprometimento do fígado, como doadores saudáveis de sangue e de órgãos (BRÉCHOT et al., 2001, HU, 2002). Em estudo sobre a infectividade do soro de pacientes negativos para o HBsAg e com positividade para anti-HBc total e anti-HBs, pesquisadores demonstraram a presença de DNA viral 23 anos após a recuperação da infecção, embora esses soros não tenham sido considerados infecciosos (PRINCE et al., 2001). Por outro lado, há registros da possibilidade de transmissão da hepatite B oculta pela via vertical e por meio de transfusão (BRÉCHOT et al., 2001; HU, 2002).

A vacina contra o vírus da hepatite B representa o principal meio de prevenção para a infecção viral e suas conseqüências (LEROUX; ROELS et al., 2001; ARAUJO; ANDREANA, 2002; CLEVELAND; CARDO, 2003; GUNSON et al., 2003). Dos cirurgiões-dentistas participantes deste estudo, 458 (96,6%) relataram vacinação prévia ao VHB, sendo que 335 (73,1%) tomaram as três doses preconizadas. Esses índices de vacinação foram superiores aos observados em estudos com outros profissionais de saúde. Costa et al. (1997) mostraram 60,6% de vacinados e 39,3% de indivíduos com esquema vacinal completo, em trabalhadores de saúde do Hospital Universitário de Santa Maria (RS). Índice global de vacinação de 75,4% e, para o esquema de três doses, de 56% foram demonstrados pelo inquérito epidemiológico realizado com profissionais de saúde do Hospital Pró-Matre do Rio de Janeiro (RJ) (SILVA et al., 2003). Dentre profissionais de laboratório da cidade de Goiânia, 74,5% informaram ter sido vacinados e 62,3% ter tomado as três doses da vacina (Silva et al., 2005b). Analisando a cobertura vacinal de profissionais de saúde na Coreia, Shin et al. (2006) encontraram 74,1% de vacinados e 51% de indivíduos com esquema completo.

O índice global de cobertura vacinal deste estudo também foi superior aos índices de vacinação observados para os cirurgiões-dentistas participantes do programa de saúde realizado nas sessões anuais da ADA (*American Dental Association*), nos Estados Unidos, sendo de 22% em 1983, de 85% em 1992 e de 91% em 2004 (CLEVELAND, 1996; ADA, 2005). No mesmo sentido, índice de 74% foi constatado dentre cirurgiões-dentistas inscritos no encontro anual da Sociedade Odontológica de Berlim, Alemanha (AMMON et al., 2000). Em Valcea, na Romênia, Duff et al. (2004) encontraram 30% de vacinados e 26% de CDs com esquema vacinal completo. Segundo esses autores, esses baixos percentuais de adesão à vacina refletem a falta de recursos e de conhecimento dos profissionais sobre as práticas de controle de infecção, em especial sobre a prevenção de infecções transmitidas pelo sangue.

Índices de vacinação menores do que o observado neste estudo foram registrados por vários autores que investigaram cirurgiões-dentistas no Brasil. Jorge et al. (1996) encontraram 35% de vacinados dentre profissionais que participaram do Congresso Nacional de Odontologia em São Paulo, no ano de 1994. Camilo (1998) constatou que 72,7% dos profissionais da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro haviam recebido uma ou mais doses da vacina. Ozaki et al. (1998), em Cuiabá (MT), verificaram que 51% dos CDs investigados tinham sido vacinados, seguindo ou não o esquema completo.

Por outro lado, índices de vacinação semelhantes ao do presente estudo foram encontrados em cirurgiões-dentistas do município de Ribeirão Preto (SP) (96,5%), em profissionais de Unidades de Cuidado Intensivo de Goiânia (GO) (95,5%) e no inquérito epidemiológico com cirurgiões-dentistas de Montes Claros (MG) (90%), porém com maiores percentuais de indivíduos que completaram as três doses, 80,6%, 80,7% e 74,9%, respectivamente (RODRIGUES, 2002; MANSO et al., 2003; MARTINS; BARRETO, 2003).

Avaliando o conjunto de dados da literatura referentes à cobertura vacinal dos cirurgiões-dentistas, em termos cronológicos, observou-se um aumento progressivo no índice de vacinação nos últimos 15 anos, ressaltando que o maior índice global foi registrado no presente estudo. Possivelmente, o aumento da cobertura vacinal deve-se ao maior acesso dos CDs às informações sobre a segurança e a eficácia da vacina contra a hepatite B.

Outro destaque deve ser feito para a constatação de que, no presente estudo, bem como nos demais artigos analisados, o índice de indivíduos que completaram o esquema vacinal foi inferior ao índice global de vacinação, o que reforça a necessidade de um controle mais rigoroso durante o processo de vacinação e talvez alguma forma de “exigência” para que todos possam completar as três doses recomendadas pelas autoridades de saúde. De acordo com Gunson et al. (2003) e também com Saffar et al. (2005), a vacinação voluntária é ineficiente para alcançar uma ótima cobertura vacinal.

Dentre os 16 indivíduos deste estudo que relataram não vacinação, cinco (31,3%) apresentaram soropositividade ao VHB. Da mesma forma, a literatura registra índice elevado de infecção para cirurgiões-dentistas não vacinados, tanto no Brasil, como em outros países (FELDMAN; SCHIFF, 1975; COTTONE; GOEBEL, 1983; ECHEVERRIA et al., 1988; BALDY, 1995; OTTONI, et al., 1995; AMMON et al., 2000).

Quanto às características dos profissionais vacinados, verificou-se, neste estudo, que o índice de vacinação diminuiu com o aumento da idade e do tempo de profissão, o que confirma dados da literatura no sentido de que a vacina contra a hepatite B tem maior aceitação pelos mais jovens e com menos tempo de graduado (BELTRAMI et al., 2000; BONANNI; BONACCORSI, 2001). Considerando esses aspectos, as justificativas podem ser a disponibilidade da vacina a partir da década de 90 do século passado, especialmente para os grupos de risco, e a intensa divulgação e esclarecimentos sobre as medidas de biossegurança, dentro dos cursos de graduação, nos últimos anos. Esses resultados estão de acordo com os

reportados por Cleveland (1996), Camilo (1998), Rodrigues (2002), Martins e Barreto (2003), que realizaram levantamentos com cirurgiões-dentistas.

No presente estudo, dos 458 profissionais que relataram vacinação, mais da metade (69,0%) não havia sido informada sobre a necessidade de realização do teste pós-vacinal para a detecção do anti-HBs, e somente 26 (5,7%) haviam realizado o teste antes da participação neste estudo. Percentual inferior (4,3%) foi observado em trabalhadores da área de saúde de um hospital do Irã (SAFFAR et al., 2005) e resultado semelhante (6,4%) foi encontrado em médicos residentes de um hospital da Índia (SORABJEE; GARJE, 2004). Por outro lado, analisando os fatores associados ao processo de vacinação em cirurgiões-dentistas participantes da sessão anual da ADA, Cleveland et al. (1994) constataram que 20,0% dos profissionais haviam realizado o teste para verificar a imunidade vacinal. Durante uma investigação epidemiológica de exposição ocupacional ao sangue em trabalhadores de cuidado à saúde de um hospital universitário da Coreia, 36,9% conheciam a resposta vacinal (OH et al., 2005).

Nos últimos anos, vários autores têm recomendado que, após um a dois meses da terceira dose da vacina contra a hepatite B, todo profissional de saúde realize o teste para a detecção do anti-HBs. Os indivíduos que apresentarem anticorpos em título menor do que 10 mUI/mL devem receber uma segunda série de três doses e novamente testar o anti-HBs. Aqueles que ainda não apresentarem a concentração de anticorpos adequada serão considerados não respondedores à vacina (ÁLVAREZ et al., 2000; CDC, 2003; GUNSON et al., 2003; CIORLIA; ZANETTA, 2005; POLAND, 2005). Esses autores preconizam a necessidade de recomendação do teste pós-vacinal para grupos de risco por parte das autoridades de saúde. Ainda, os resultados do presente estudo, em conjunto com os demais dados apresentados, evidenciam falta de conhecimento e de conscientização dos profissionais

de saúde sobre o processo vacinal, além de demonstrarem a importância da realização de programas de educação continuada direcionados para esse grupo de risco em particular.

Regularmente, o índice de positividade à vacina contra a hepatite B, em indivíduos jovens, saudáveis e que receberam as três doses, é de 90% a 95% e, de acordo com literatura revisada, fatores como tempo, idade, gênero, obesidade, doenças crônicas, fumo, imunodepressão e características genéticas parecem influenciar na resposta imune. Apesar da eficácia da vacina, o baixo percentual de não-respondedores é ainda considerado significativo, principalmente para indivíduos pertencentes aos grupos de risco (BONANNI; BONACCORSI, 2001; LEROUX-ROELS et al., 2001; KAO; CHEN, 2002; SHOUVAL, 2003; JOHN; COOKSLEY, 2005; SJOGREN, 2005).

O índice de soropositividade à vacina para os indivíduos que tomaram a terceira dose até um ano antes da participação neste estudo foi de 95,7%, significativamente maior do que aquele referente aos que tomaram a terceira dose há mais de um ano (76,1%). Índice de resposta vacinal igual ou maior de 90% foi encontrado por vários autores que avaliaram a imunidade vacinal em profissionais de saúde com aproximadamente um ano após o término do esquema vacinal (FERRAZ et al., 1992; ZUMAETA et al., 1995; CUEVAS et al., 1997; OLIVEIRA, 1997; TURCHI et al., 1997; ARCA et al., 1998; LOPES et al., 2001; VRANCKX et al., 2004). Considerando o tempo de até dez meses da última dose, Cleveland et al. (1994) observaram 88% de soropositividade à vacina em cirurgiões-dentistas participantes da sessão anual da ADA. Da mesma forma, Averhoff et al. (1998) constataram que 88% dos profissionais de saúde recém-vacinados apresentaram soropositividade à vacina. No entanto, vale ressaltar que, nesses dois últimos estudos, a idade média dos participantes era maior do que a do presente estudo e a dos demais que encontraram índice de resposta vacinal superior a 90%. Contrariando a maioria dos resultados obtidos na avaliação da resposta vacinal, Prakash et al. (2000) encontraram baixo percentual de soropositividade à

vacina (78%) em estudo com profissionais de saúde na Índia. Os autores não apresentaram justificativas para esse índice de positividade, destacaram, porém, que as condições de estocagem da vacina podem influenciar na imunogenicidade.

Admite-se que há uma tendência para a redução dos níveis de anticorpos induzidos pela vacina com o decorrer do tempo (BANATVALA; VAN DAMME, 2003; CDC, 2003; FLOREANI et al., 2004; JOHN; COOKSLEY, 2005). Assim, o índice geral de soropositividade à vacina na população deste estudo foi de 74,5% e, para aqueles que receberam as três doses, o índice aumentou para 79,1%. Levantamentos soroepidemiológicos que também avaliaram o índice de resposta à vacina em profissionais de saúde encontraram índices globais que variaram de 70,3% a 87% (CAMILO, 1998; RODRIGUES, 2002; CIORLIA; ZANETA, 2005; OH et al., 2005; PANHOTRA et al., 2005; SAFFAR et al., 2005; SILVA et al., 2005b). A variação nos índices de soropositividade à vacina apresentada pelos diferentes estudos pode ser explicada pela possibilidade de interferência dos diversos fatores que influenciam na resposta imune à vacina contra a hepatite B, como já mencionados acima.

Dentre os participantes deste estudo, observou-se também que o índice de soropositividade à vacina diminuiu significativamente com o aumento da idade do profissional e foi significativamente maior para aqueles que completaram o esquema de três doses. Estes resultados estão em concordância com os registrados por autores que realizaram estudos semelhantes (RODRIGUES, 2002; CIORLIA; ZANETTA, 2005; SILVA et al., 2005b).

A literatura apresenta dois esquemas com intervalos diferentes para a aplicação das três doses da vacina contra a hepatite B: o esquema clássico, de zero, um e seis meses, e o esquema curto, de zero, um e dois meses, com dose de reforço aos 12 meses, que é recomendado apenas para situações de profilaxia pós-exposição a sangue ou fluidos corpóreos potencialmente infectados com o vírus (BONANNI; BONACCORSI, 2001; LEROUX-

ROELS et al., 2001; BANATVALA; VAN DAMME, 2003; POLAND, 2005). Quanto à forma de administração, a via intradérmica é geralmente associada à menor proporção de soropositividade à vacina (GONZÁLES et al., 1990; COLEMAN et al., 1991). Considera-se que esse índice menor pode estar relacionado com a quantidade de antígeno utilizada para essa via (BALDY et al., 2003) e também com a dificuldade de padronização na administração (BONANNI; BONACCORSI, 2001). Nesse sentido, pesquisas sobre a resposta vacinal revelaram que o índice de positividade à vacina foi significativamente maior para a via intramuscular (OLIVEIRA, 1997; TURCHI et al., 1997). De acordo com recomendações das autoridades de saúde, a vacina contra a hepatite B em adultos deve sempre ser administrada no músculo deltóide (CDC, 1997; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001; POLAND, 2005). Quando aplicada no músculo glúteo, a vacina resulta em menor proporção de resposta imune (ZUMAETA, 1995; RODRIGUES et al., 1996). Neste estudo, não foi observada diferença significativa no índice de resposta à vacina considerando as variáveis gênero, esquema vacinal, via e local de administração da vacina.

Discordando dos resultados do presente estudo, índices de soropositividade à vacina significativamente maiores para indivíduos do gênero feminino foram encontrados por autores que também realizaram estudos do tipo transversal (PANHOTRA et al., 2005; SILVA et al., 2005b). No entanto, considerando-se os estudos de seguimento para avaliação da imunidade vacinal, pesquisadores não constataram diferença significativa no índice de resposta à vacina em relação ao gênero (FERRAZ et al., 1992; ZUMAETA et al., 1995; CUEVAS et al., 1997; PRAKASH et al., 2000), enquanto que outros já registraram índice de soropositividade à vacina significativamente maior para indivíduos do gênero feminino (CLEVELAND et al., 1994; AVERHOFF et al., 1998; FLOREANI et al., 2004). Como se observa, há divergência na literatura sobre o índice de resposta vacinal em relação ao gênero,

o que, segundo alguns autores, pode ser determinado, principalmente, pela diferença no índice de massa corporal (FERRAZ et al., 1992; ZUMAETA et al., 1995).

De acordo com a literatura, os indivíduos fumantes apresentam menor índice de resposta à vacina (ROSMAN; LIEBER, 1999; SJOGREN, 2005). Neste estudo, não foi observada diferença significativa no índice de resposta à vacina em relação ao uso do cigarro. Corroborando esse resultado, vários autores não encontraram diferença no índice de resposta à vacina em relação a essa variável (FERRAZ, et al., 1992; CUEVAS et al., 1997; TURCHI et al., 1997). Por outro lado, em pesquisa com pessoas sob risco ocupacional para a hepatite B, Averhoff et al. (1998) demonstraram índice de resposta vacinal significativamente maior para indivíduos não-fumantes. Da mesma forma, as variações encontradas na análise do hábito de fumar podem ter sido influenciadas por fatores como frequência do hábito e quantidade de cigarros, que também não foram considerados em todos os artigos revisados.

Dos participantes deste estudo que informaram o esquema vacinal, a via e o local de aplicação da vacina, 71% relataram o esquema de zero, um e seis meses, 94,5% a via intramuscular e 98,8% o músculo deltóide. Embora a maioria dos profissionais tenha seguido a indicação correta para esquema vacinal, via e local de administração da vacina é importante considerar que 167 cirurgiões-dentistas não informaram o esquema vacinal adotado, 68 não informaram a via de administração e nove não informaram o local de aplicação da vacina, o que evidencia falta de conhecimento sobre o processo vacinal.

Neste estudo, 105 profissionais que relataram vacinação não apresentaram resposta imune à vacina, e desses, 63 informaram ter recebido as três doses, dois haviam recebido a terceira dose até um ano antes da inclusão no estudo e 61 há mais de um ano. Embora pesquisas confirmem a persistência da resposta vacinal por mais de cinco anos (OLIVEIRA, 1997; FAUSTINI et al., 2001; WHITTLE, et al., 2002; FLOREANI, et al., 2004), vale ressaltar que este estudo ateve-se apenas ao relato dos participantes, e não ao

controle rigoroso que acontece nas pesquisas de seguimento para avaliação da resposta vacinal. Dessa forma, esses profissionais que apresentaram resultado negativo para o anti-HBs foram encaminhados para orientação médica e acompanhamento do processo vacinal.

Frente aos grandes desafios que a infecção pelo vírus da hepatite B impõe como problema de saúde pública, em especial para os grupos considerados de maior risco, pesquisas sobre a epidemiologia do VHB, por meio de métodos sorológicos e moleculares, são ainda necessárias para avaliação das estratégias empregadas nos programas de prevenção e para a validação e melhor definição do quadro de hepatite oculta e de suas conseqüências.

## 7 CONCLUSÕES

- 1) O índice global de soropositividade ao vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas de Campo Grande (MS) mostra a circulação do VHB nesse grupo populacional mesmo diante da disponibilidade de uma vacina segura e eficaz.
- 2) O índice de soropositividade ao VHB aumentou com a idade e com o tempo de profissão; sendo ainda maior dentre os profissionais não vacinados, que não utilizavam óculos de proteção e jalecos de mangas longas, demonstrando a relevância da vacina e da utilização de EPIs durante a prática da Odontologia.
- 3) O DNA viral foi encontrado em amostras soropositivas ao VHB sugerindo a possibilidade de infecção oculta pelo vírus da hepatite B.
- 4) O índice de profissionais vacinados demonstra uma excelente aceitação da vacina entre os cirurgiões-dentistas de Campo Grande; entretanto, evidenciou-se a necessidade de maior controle no processo da vacinação desse grupo populacional e, talvez, de alguma forma de exigência para a completude do esquema vacinal.
- 5) A cobertura vacinal diminuiu com o aumento da idade e do tempo de profissão, enfatizando maior aceitação da vacina entre os mais jovens e reforçando a importância da vacinação durante o período de formação do profissional.
- 6) O índice global de resposta imune à vacina para os indivíduos que tomaram a terceira dose um ano antes do estudo, foi satisfatório, o que confirma a eficácia da vacina e reforça a proposta de realização do teste para detecção do anti-HBs dentro de, no máximo, seis meses após a última dose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA - AMERICAN DENTAL ASSOCIATION. **ADAF Health screening program.**

Disponível em: <[http://www.ada.org/ada/prod/adaf/prog\\_research\\_screening.asp](http://www.ada.org/ada/prod/adaf/prog_research_screening.asp)>. Acesso em: 10 jun. 2005.

AGUIAR, J.I.; AGUIAR, E.; PANIAGO, A.; CUNHA, R.; GALVÃO, L.; DAHER.

Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors in the middle west region of Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.96, n.2, p.185-187, 2001.

ALHABABI, F.; SALLAM, T.A.; TONG, W.C.Y. The significance of “anti-HBc only” in the clinical virology laboratory. **J. Clin. Virol.**, v.27, p.162-169, 2003.

ALLAIN, J.P. Occult hepatitis B virus infection. **Transf. Clin. Biol.**, v.11, p.18-25, 2004.

ALMEIDA, R.P.A.; CARDOSO, D.D.P. Detection of HBV DNA by nested-PCR in a HBsAg and Anti-HBc negative blood bank donor. **J. Clin. Virol.**, article in press.

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **J. Hepatol.**, v.39, p.s64-s69, 2003.

ÁLVAREZ, J.R.P.; HOLGADO, M.S.G.; DÍAZ, J.L.; RODRÍGUEZ, M.D. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. **Rev. Esp. Salud Publica**, v.74, p.475-482, 2000.

AMADO, L.A.; VILLAR, L.M.; PAULA, V.S.; ALMEIDA, A.J.; GASPAS, A.M. Detection of hepatitis A, B, and C virus-specific antibodies using oral fluid for epidemiological studies. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.101, n.2, p.149-155, 2006.

AMMON, A.; REICHAERT, P.A.; PAULI, G.; PETERSEN, L.R. Hepatitis B and C among Berlin dental personnel: incidence, risk factors, and effectiveness of barrier prevention measures. **Epidemiol. Infect.**, v.125, p.407-413, 2000.

ANDRÉ, F. Hepatitis B Epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. **Vaccine**, v.18, p.S20-S22, 2000.

ARAÚJO, M.W.B.; ANDREANA, S. Risk and prevention of transmission of infectious diseases in dentistry. **Quintessence Int.**, v.33, n.5, p.376-382, 2002.

ARAUJO, N.M.; MELLO, F.C.A.; YOSHIDA, C.F.T.; NIEL, C.; GOMES, S.A. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates Hepatitis B virus. **Arch. Virol.**, v.149, p.1383-1395, 2004.

ARCA, M.; GADEA, F.A.; GABJOUND, J.C.; LABALTA, C.R.; OERTLINGER, S.; SANCHEZ, L.M. Tamizaje de marcadores para hepatitis B pre y post-vacunación en el hospital de C. Del Uruguay, Argentina. **Acta Biochim. Clin. Latinoam.**, v.32, n.3, p.377-382, 1998.

AVERHOFF, F.; MAHONEY, F.; COLEMAN, P.; SCHATZ, G.; HURWITZ, E.; MARGOLIS, H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines - implications for persons at occupational risk of hepatitis b virus infection. **Am. J. Prev. Med.**, v.15, n.1, p.1-8, 1998.

AZEVEDO, M.S.P.; CARDOSO, D.D.P.; MARTINS, R.M.B.; DAHER, R.R.; CAMAROTA, C.T.; BARBOSA, A.J. Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia-Goiás. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.27, n.3, p.157-162, 1994.

BADUR, S.; AKGÜN, A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. **J. Clin. Virol.**, v.21, p.229-237, 2001.

BALDY, J.L.S. **Hepatite B em 250 dentistas do Norte do Paraná:** prevalência da infecção, medidas preventivas adotadas e resposta imune, de 135 suscetíveis, à vacina recombinante belga administrada em esquema de três doses (2mcg) por via intradérmica. 1995. 285p. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1995.

BALDY, J.L.S.; ELISBÃO, M.C.M.; ANZAI, E.T.; PONTELLO, R.; REICHE, E.M.V.; ZAHA-INOUE, M.M.; MATSUO, T.; TONANI P.C.F.; FERELLE, A.; HENRIQUES, J.N.; NEVES, J. Intra-dermal vaccination of adults with three low doses (2µg) of recombinant hepatitis B vaccine. Seroconversion rate and adverse effects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.98, n. 8, p.1101-1107, 2003.

BANATVALA, J.E.; VAN DAMME, P. Hepatitis B vaccine – do we need boosters? **J. Viral. Hepat.**, v.10, p.1-6, 2003.

BELTRAMI, E.M.; WILLIAMS, I.T.; SHAPIRO, C.N.; CHAMBERLAND, M.E. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.13, n.3, p.385-407, 2000.

BISHARAT, N.; SEGOL, O.; RAZ, R.; FLATAU, E. Isolated hepatitis B surface antibody as sole marker for past HBV infection. **J. Infect.**, v.37, n.2, p.201-202, 1998.

BLUMBERG, B.S. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.94, n.14, p.7121-7125, 1997.

BLUMBERG, B.S. Australia antigen and the biology of hepatitis B. **Science**, v.197, p.17-25, 1977.

BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VIMICH, S. A “new” antigen in leukemia sera. **J. Am. Med. Assoc.**, v.191, n.7, p.542-546, 1965.

BLUMBERG, B.S. The curiosities of hepatitis B virus. **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v.3, p. 14-20, 2006.

BONANNI, P.; BONACCORSI, G. Vaccination against hepatitis B in health care workers. **Vaccine**, v.19, p.2389-2394, 2001.

BONANNI, P.; PESAVENTO, G.; BOCCALINI, S.; BECHINI, A. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. **J. Hepatol.**, v. 39, p.s224-s229, 2003.

BOND, W.W.; FAVERO, M.S.; PETERSEN, N.J.; GRAVELLE, A.R.; EBERT, J.W.; MAYNARD, J.E. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. **Lancet**, p.550-551, 1981.

BORGES, A.M.T.; AZEVEDO, M.S.P.; MARTINS, R.M.B.; CARNEIRO, M.A.S.; NAGHETTINI, A.; DAHER, R.R.; CARDOSO, D.D.P. Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia - Goiás. **Rev. Pathol. Trop.**, v.26, n.1, p.09-16, 1997.

BRAGA, W.S.M. Infecção pelos vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: aspectos epidemiológicos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.37, p.9-13, 2004.

BRASIL. Portaria nº 597, de 8 de abril de 2004. **Diário Oficial da União**. Brasília-DF, 12 abr. 2004. Seção 1, n.69, p. 47.

BRÉCHOT, C.; THIERS, V.; KREMSDORF, D.; NALPAS, B.; POL, S.; PATERLINI-BRÉCHOT, P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? **Hepatology**, v.34, n.1, p.194-203, 2001.

BRUSS, V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. **Virus Res.**, v.106, p.199-209, 2004.

CAMILO, R.S. **Prevalência das hepatites B e C nos cirurgiões-dentistas da Faculdade de Odontologia da UFRJ**. 1998. 96p. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998.

CAMPOS, E.P.D.E.; COLAUTO, E.M.R.; CURI, P.R.; SILVA, M.I.P.G. Hepatite B. Investigação em farmacêuticos, barbeiros-manicures e dentistas da cidade de Botucatu. **A Folha Médica**, v.90, n.3, p.93-96, 1985.

CAMPOS, R.H.; MBAYED, V.A.; LEONE, F.G.P. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. **J. Clin. Virol.**, v.2, suppl 34, p.S8-S13, 2005.

CAPILOUTO, E.I.; WEINSTEIN, M.C.; HEMENWAY, D.; COTTON, D. What is the dentist's occupational risk of becoming infected with hepatitis B or the human immunodeficiency virus? **Am. J. Public Health**, v.82, n.4, p.587-589, 1992.

CARDOSO, D.D.P.; AZEVEDO, M.S.P.; MARTINS, R.M.B.; BARBOSA, A.J.; CAMAROTA, S.C.T. Soroprevalência para infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em população feminina de área urbana de Goiânia-GO. **Rev. Pathol. Trop.**, v.19, n.2, p.135-141, 1990.

CARDOSO, D.D.P.; FARIA, E.L.; AZEVEDO, M.S.P.; QUEIROZ, D.A.O.; MARTINS, R.M.B.; SOUZA, T.T.; DAHER, R.R.; MARTELLI, C.M.T. Soroepidemiologia para o vírus da hepatite B (VHB) em gestantes/parturientes e sua transmissão para recém-nascidos em Goiânia – GO. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.20, n.4, p.349-353, 1996.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). **MMRW**, 46(RR-18), p.1-42, 1997.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for infection control in Dental Health Care Settings. Recommendations and Reports. **MMWR**, 52(RR17), p.1-61, 2003.

CHEN, W.N.; OON, C.J. Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. **FEBS Lett.**, v.453, p.237-242, 1999.

CHIN, R.; LOCARNINI, S. Treatment of chronic hepatitis B: current challenges and future directions. **Rev. Med. Virol.**, v.13, p.255-272, 2003.

CHU, C.J.; LOK, A.S.F. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. **Hepatology**, v.35, n.5, p.1274-1276, 2002.

CHU, C.J.; KEEFFE, E.B.; HAN, S.H.; PERRILLO, R.P.; MIN, A.D.; SOLDEVILA-PICO, C.; CAREY, W.; BROWN, R.S.; LUKETIC, V.A.; TERRAULT, N.; LOK, A.S.F. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. **Hepatology**, v.38, n.3, p.619-628, 2003.

CHWLA, Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. **Viol. J.**, v.2, p.82-86, 2005.

CIORLIA, L.A.S.; ZANETTA, D.M.T. Hepatitis B in healthcare workers: prevalence, vaccination and relation to occupational factors. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.9, n.5, p.384-389, 2005.

CLEMENS, S.A.C.; FONSECA, J.C.; AZAVEDO, T.; CAVALCANTI, A.; SILVEIRA T.R.; CASTILHO, M.C.; CLEMENS, R. Soroprevalência para hepatite A e B em quatro centros do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.33, p.1-10, n.1, 2000.

CLEVELAND, J.L. Hepatitis B vaccination and infection among U.S. dentists, 1983-1992. **J. Am. Dent. Assoc.**, v.127, p.1385-1390, 1996.

CLEVELAND, J.L.; CARDO, D. Occupational exposures to human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus: risk, prevention, and management. **Dent. Clin. North Am.**, v.47, p.681-696, 2003.

CLEVELAND, J.L.; SIEW, C.; LOCKWOOD, S.A.; GRUNINGER, S.E.; CHANG, S.B.; NEIDLE, E.A.; RUSSELL, C.M. Factors associated with hepatitis B vaccine response among dentists. **J. Dent. Res.**, v.73, n.5, p.1029-1035, 1994.

COLEMAN, P.J.; SHAW, F.E.; SEROVICH, J.; HADLER, S.C.; MARGOLIS, H.S. Intradermal vaccination in a large hospital employee population. **Vaccine**, v.9, p.723-727, 1991.

COLOMINA-RODRÍGUEZ, J.; GONZÁLEZ-GARCIA, D.; BURGOS-TERUEL, A.; FERNÁNDEZ-LORENZ, N.; GUERRERO-ESPEJO, A. Significado de la reactividad aislada anti-HBc como único marcador de infección de la hepatitis B. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, v.23, p.80-85, 2005.

COSTA, J.M.; PASQUALOTTO, A.C.; SEGAT, F.M.; SANTOS, R.P.; GUILLANDE, S.; COPETTE, F.R. Hepatitis B vaccination of health care workers is not yet a reality. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.1, n.5, p.248-255, 1997.

COTTONE, J.A.; PUTTAIAH, R. Hepatitis B Virus Infection. **Dent. Clin. North Am.**, v.40, n.2, p.293-307, 1996.

COTTONE, J.A.; GOEBEL, W.M. Hepatitis B: the clinical detection of the chronic carrier dental patient and the effects of immunization via vaccine. **Oral Surg.**, v.56, p.449-454, 1983.

CRUZ, J.R.; PEREZ-ROSALES, M.D. Availability, safety, and quality of blood for transfusion in the Americas. **Rev. Panam. Salud Publica**, v.13, n. 2/3, p.103-109, 2003.

CUEVAS, H.; FAJARDO, H.; MEJÍA, G.; NEIRA, M.; GUTIÉRREZ, M.; DE LA HOZ, F.; RAAD, J. Respuesta a la vacunación contra la hepatitis B en trabajadores de la salud del Hospital San Juan de Dios de Santa Fé de Bogotá. **Acta Med. Colomb.**, v.22, n.2, p.61-66, 1997.

CUSTER, B.; SULLIVAN, S.D.; HAZLET, T.K.; ILOEJE, U.; VEENSTRA, D.L.; KOWDLEY, K.V. Global epidemiology of hepatitis B virus. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.38, supp.3, p.58-68, 2004.

DANE, D.S.; CAMERON, C.H.; BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with australia-antigen-associated hepatitis. **Lancet**, p.695-698, 1970.

DE CASTRO, L.; ARAUJO, N.M.; SABINO, R.R.; ALVARENGA, F.; YOSHIDA, C.F.T.; GOMES, S.A. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units, investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.19, p.531-537, 2000.

DUFFY, R.E.; CLEVELAND, J.L.; HUTIN, Y.J.; CARDO, D. Evaluating infection control practices among dentists in Vâlcea, Romania, in 1998. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v.25, n.7, p.570-575, 2004.

ECHEVERRIA, R.F.; CURCIARELLO, J.O.; BASUALDO, J.A.; GÓMEZ, J.C.; CORALLINI, O.; PEREZ, C.A.; PICINELLI, G.; GARCIA, C. Prevalencia de infección por virus B em odontólogos del distrito de la provincia de BS. AS. **Acta Gastroenterol. Latinoam.**, v.19, n.4, p.253-262, 1988.

FATTOVICH, G. Natural history of hepatitis B. **J. Hepatol.**, v.39, p.s50-s58, 2003.

FAUSTINI, A.; FRANCO, E.; SANGALLI, M.; SPADEA, T.; CALABRESE, R.M.; CAULETTI, M.; PERUCCI, C.A. Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. **Vaccine**, v.19, n.2001, p.2812-2818, 2001.

FELDMAN, R.E.; SCHIFF, E.R. Hepatitis in Dental Professionals. **J. Am. Méd. Assoc.**, v.232, n.12, p.1228-1230, 1975.

FERNANDES, J.V.; BRAZ, R.F.S.; NETO, F.V.A.; SILVA, M.A.; COSTA, N.F.; FERREIRA, A.M. Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em trabalhadores do serviço hospitalar. **Rev. Saude Publica**, v.33, n.2, p.122-128, 1999.

FERRAZ, M.L.; SILVA, A.E.; YAMAMOTO, M.; GUIMARÃES, R.X. Hepatitis B vaccine – proposal for a standardized assessment of immune response. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v.34, n.2, p.137-140, 1992.

FLOREANI, A.; BALDO, V.; CRISTOFOLETTI, M.; RENZULLI, G.; VALERI, A.; ZANETTI, C.; TRIVELLO, R. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against workers. **Vaccine**, v.22, p. 607-610, 2004.

FRANCHIS, R.; HADENGUE, A.; LAU, G.K.K.; LAVANCHY, D.; LOK, A.S.; McINTYRE, N.; MELE, A.; PAUMGARTNER, G.; PIETRANGELO, A.; ROSENBERG, W.; RODÉS, J.; VALLA, D. EASL international consensus conference on hepatitis B. **J. Hepatol.**, v.38, p.533-540, 2003.

FRANÇOIS, G.; KEW, M.; VAN DAMME, P.; MPHABLELE, M.J.; MEHEUS, A. Mutant hepatitis B: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications? **Vaccine**, v.19, p.3799-3815, 2001.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA). Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde. **Manual de normas de vacinação**. 3. ed., Brasília, 2001.

GANEM, D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v.168, p.61-82, 1992.

GANEM, D.; PRINCE, A.M. Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences. **N. Engl. J. Med.**, v.350, p.1118-1129, 2004.

GANEM, D.; SCHNEIDER, R.J. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE, D.M.; HOLEY, P.M.; GRIFFIN, D.E.; LAMB, R.A.; MARTIN, M.A.; ROIZMAN, B.; STRAUS, S.E. **Fields Virol.**, ed. 4. Lippincott-Williams & Wilkins, 2001. cap.86.

GJØRUP, I.E.; SKINHØJ, P. New aspects on the natural history of chronic hepatitis B infection: implication for therapy. **Scand. J. Infect. Dis.**, v.35, p.808-813, 2003.

GLYNN, S.A.; KLEINMAN, S.H.; SCHREIBER, G.B.; BUSCH, M.P.; WRIGTH, D.J.; SMITH, J.W.; NASS, C.C.; WILLIAMS, A.E. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. **J. Am. Med. Assoc.**, v.284, n.2, p.229-235, 2000.

GOMES, S.A.; YOSHIDA, C.T.F.; NIEL, C. Direction of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: elevation of different primer pairs and conditions. **Acta Virol.**, v.40, p.133-138, 1996.

GONZÁLEZ, M.L.; USANDIZAGA, M.; ALOMAR, P.; SALVÁ, F.; MARTÍN, F.; ERROZ, M.J.; LARDINOIS, R. Intradermal and intramuscular route for vaccination against hepatitis B. **Vaccine**, v.8, n.4, p.402-405, 1990.

GRUNINGER, S.E.; SIEW, C.; CHANG, S.B.; CLAYTON, R.; KUO, G.; VERRUSIO, A.C.; NEIDLE, E.A. Hepatitis B, C and HIV infection among dentists. **J. Dent. Res.**, v.70, p.532, 1991.

GUNSON, R.N.; SHOUVAL, D.; ROGGENDORF, M.; ZAAIJER, H.; NICHOLAS, H.; HOLZMANN, H.; SCHRYVER, A.; REYNDERS, D.; CONNELL, J.; GERLICH, W.H.; MARINHO, R.T.; TSANTOULAS, D.; RIGOPOULOU, E.; ROSENHEIM, M.; VALLA, D.; PURO, V.; STRUWE, J.; TEDDER, R.; AITKEN, C.; ALTER, M.; SCHALM, S.W.; CARMAN, W.F. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. **J. Clin. Virol.**, v.27, p.213-230, 2003.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E.; HAIDA, C. HBV virological assessment. **J. Hepatol.**, v.44, p.S71-S76, 2006.

HILLEMANN, M.R. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeutics of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. **Vaccine**, v.19, p. 1837-1848, 2001.

HOLLINGER, F.B.; LIANG, T.J. Hepatitis B virus. In: KNIPE, D.M.; HOLEY, P.M.; GRIFFIN, D.E.; LAMB, R.A.; MARTIN, M.A.; ROIZMAN, B.; STRAUS, S.E. **Fields Virol.**, ed. 4. Lippincott-Williams & Wilkins, 2001. cap.87.

HOU, J.; LIU, Z. GU, F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Int. J. Med. Sci.**, v.2, n.1, p.50-57, 2005.

HSU, H.M.; LEE, S.; WANG, M.; LIN, S.; CHEN, D. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching of recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. **Vaccine**, v.19, p.2825-2829, 2001.

HU, K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. **J. Viral Hepat.**, v.9, p.243-257, 2002.

HUTSE, V.; VERHAEGEN, E.; COCK, L.; QUOILIN, S.; VANDENBERGHE, H.; HORMANS, Y.; MICHIELSEN, P.; VAN-DAMME, P.; VLIERBERGHE, H.V.; CLAEYS,

F.; VRANCKX, R.; OYEN, V. Oral fluid as a medium for the detection of hepatitis B surface antigen. **J. Med. Virol.**, v.77, p.53-56, 2005.

JILG, W.; SIEGER, E.; ZACHOVAL, R.; SCHÄTZL, H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. **J. Hepatol.**, v.23, p.14-20, 1995.

JOHN, T.J.; COOKSLEY, A.G. Hepatitis B vaccine boosters: is there a clinical need in high endemicity populations? **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.20, p. 5-10, 2005.

JORGE, J.; JORGE, R.; ALMEIDA, O.P.; SCULLY, C. Knowledge of and attitudes about blood-borne viruses and infection control in Brazilian dental practice. **Oral Dis.**, v.2, p.41-44, 1996.

KAO, J.H.; CHEN, D.S. Global control of hepatitis B virus infection. **Lancet Infect. Dis.**, v. 2, p.395-403, 2002.

KATSURADA, A.; MARUSAWA, H.; UEMOTO, S.; KABURAGI, A.; TANAKA, K.; CHIBA, T. Circulating antibody to hepatitis B core antigen does not always reflect the latent hepatitis B virus infection in the liver tissue. **Hepatol. Res.**, v.25, p.105-114, 2003.

KIDD-LJUNGGREN, K.; MIYAKAWA, Y.; KIDD, A.H. Genetic variability in hepatitis B. **J. Gen. Virol.**, v.83, p.1267-1280, 2002.

KIDD-LJUNGGREN, K.; MYHRE, E.; BLÄCKBERG, J. Clinical and serological variation between patients infected with different hepatitis B virus genotypes. **J. Clin. Microbiol.**, v.42, n.12, p.5837-5841, 2004.

KRAMVIS, A.; KEW, M.; FRANÇOIS, G. Hepatitis B virus genotypes. **Vaccine**, v.23, p.2409-2423, 2005.

KRUGMAN, S. Hepatitis virus vaccines: present status. **Yale J. Biol. Med.**, v.55, p.375-381, 1982.

KRUGMAN, S.; GILES, J.P. Viral hepatitis: new light on an old disease. **J. Am. Med. Assoc.**, v.212, n.6, p.1019-1029, 1970.

KRUGMAN, S.; GILES, J.P.; HAMMOND, J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 200, n.5, p.365-373, 1967.

KUHNS, M.C.; KLEINMAN, S.H.; McNAMARA, A.L.; RAWAL, B.; GLYNN, S.; BUSCH, M.P. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. **Transfusion**, v.44, p.1332-1339, 2004.

LAI, C.L.; RATZIU, V.; YUEN, M.F.; POYNARD, T. Viral hepatitis B. **Lancet**, v.362, p.2089-2094, 2003.

LAU, J.Y.N.; WRIGHT, T.L. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. **Lancet**, v.342, p. 1335-1339, 1993.

LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control. **J. Viral Hepat.**, v.11, p.97-107, 2004.

LEE, W.M. Hepatitis B virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v.337, n.24, p.1733-1742, 1997.

LEROUX-ROELS, G.; CAO, T.; KNIBBER, A.D.; MEULEMAN, P.; ROOBROUCK A.; FARHOUDI, A.; VANLANDSCHOOT, P.; DESOMBERE, I. Prevention of hepatitis B infections: vaccination and its limitations. **Acta Clin. Belg.**, p. 56-54, 2001.

LIN, K.W.; KIRCHNER, J.T. Hepatitis B. **Am. Fam. Physician**, v.69, n.1, p.75-82, 2004.

LOCARNINI, S. Molecular virology of hepatitis B virus. **Semin. Liver Dis.**, v.24, Supp.1, p.3-10, 2004.

LOPES, C.L.R.; MARTINS, R.M.B.; TELES, S.A.; SILVA, S.A.; MAGGI, P.S.; YOSHIDA, C.F.T. Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia – Goiás, Brasil Central. **Rev. Soc. Brás. Méd. Trop.**, v.34, n.6, p.543-548, 2001.

LU, S.N.; CHEN, C.H.; CHEN, T.M.; LEE, P.L.; WANG, J.H.; TUNG, H.D.; HUNG, C.H.; LEE, C.M.; CHANGCHIEN, C.S. Hepatitis B virus infection in adolescents in rural township – 15 years subsequent to mass hepatitis B vaccination in Taiwan. **Vaccine**, v.24, p.759-765, 2006.

MACCALLUM, FO. Homologous serum jaundice. **Lancet**, v.2, p.691–692, 1947.

MAHONEY, F.J. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.12, n.2, p.351-366, 1999.

MAHONEY, F.J.; STEWART, K.; HU, H.; COLEMAN, P.; ALTER, M.J. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. **Arch. Intern. Méd.**, v.157, p.2601-5, 1997.

MANSO, V.F.C.; CASTRO, K.F.; MATOS, S.M.; JUNQUEIRA, A.L.N.; SOUZA, S.B.; SOUZA, M.M.; MARTINS, R.M.B.; TELES, S.A. Compliance with hepatitis B virus vaccination and risk of occupational exposure to blood and another body fluids in intensive care department personnel in Brazil. **Am. J. Infect. Control**, v.31, n.7, p.431-434, 2003.

MARTELLI, C.M.T.; ANDRADE, A.L.S.S.; CARDOSO, D.D.P.; SOUSA, L.C.S.; SILVA, S.A.; SOUSA, M.A.; ZICKER, F. Soroprevalência e fatores de risco para infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em prisioneiros e primodoadores de sangue. **Rev. Saude Publica**, v.24, n.4, p.270-276, 1990.

MARTINS, A.M.E.B.L.; BARRETO, S.M. Vacinação contra a hepatite B entre cirurgiões-dentistas. **Rev. Saude Publica**, v.37, n.3 p.333-338, 2003.

MATO GROSSO DO SUL. Conselho Regional de Odontologia (CRO-MS). **Ofício/CROMS/113/2005**, Campo Grande, MS, 15 de fevereiro, 2005.

MATO GROSSO DO SUL. Conselho Regional de Odontologia (CRO-MS). **Ofício/CROMS/243/2006**, Campo Grande, MS, 22 de maio, 2006.

MCALEER, W.J.; BUYNAK, E.B.; MAIGETTER, R.Z.; WAMPLER, D.E.; MILLER, W.J.; HILLEMANN, M.R. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. **Nature**, v.307, p.178-180, 1984.

MCMAHON, B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. **Semin. Liver Dis.**, v. 25, p. 3-8, 2005.

MINUK, G.Y.; SUN, D.; UHANOVA, J.; ZHANG, M.; CAOQUETTE, S.; NICOLLE, L.E.; GUTKIN, A.; DOUCETTE, K.; MARTIN, B.; GIULIVI, A. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. **J. Hepatol.**, v.42, p.480-485, 2005.

MIRANDA, L.V.G.; PASSOS, A.D. C.; FIGUEIREDO, J. F. C.; GASPAR, A.M.C.; YOSHIDA, C.F.T. Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde. **Rev. Saude Publica**, v.34, n.3 p.286-291, 2000.

MIYAKAWA, Y.; MIZOKAMI, M. Classifying hepatitis B virus genotypes. **Intervirol.**, v.46, p.329-338, 2003.

MOOLLA, N.; KEW, M.; ARBUTHNOT, P. Regulatory elements of hepatitis B virus transcription. **J. Viral Hepat.**, v.9, p.323-331, 2002.

MORAES, M.T.B.; GOMES, S.A.; NIEL, C. Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D and F isolated in Brazil. **Arch. Virol.**, v.141, p.1767-1773, 1996.

MOSLEY, J.W.; EDWARDS, V.M.; CASEY, G.; REDEKER, A.G.; WHITE, E. Hepatitis B virus infection in dentists. **N. Engl. J. Med.**, v.293, n.15, p.729-734, 1975.

MOTTA-CASTRO, A.R.C.; YOSHIDA, C.F.T.; LEMOS, E.R.S.; OLIVEIRA, J.M.; CUNHA, R.V.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; CABELLO, P.H.; LIMA, K.M.B.; MARTINS, R.M.B. Seroprevalence of hepatitis B virus infection among an afro-descendant community in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.98, n.1, p.13-17, 2003.

MOTTA-CASTRO, A.R.C.; MARTINS, R.M.B.; YOSHIDA, C.F.T.; TELES, S.A.; PANIAGO, A. M.; LIMA, K.M.B.; GOMES, S.A. Hepatitis B virus infection in isolated Afro-Brazilian communities. **J. Med. Virol.**, v.77, p.188-193, 2005.

NAMGYAL, P. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. **J. Hepatol.**, v.39, p.s77-s82, 2003.

NASSAL, M. Hepatitis B virus replication: novel roles for virus-host interactions. **Intervirolology**, v.42, p.100-116, 1999.

NIEL, C.; MORAES, M.T.B.; GASPAR, A.M.C.; YOSHIDA, C.F.T.; GOMES, S.A. Genetic diversity of hepatitis B virus strains isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Med. Virol.**, v.44, p.180-186, 1994.

OH, H.S.; YI, S.E.; CHOE, K.W. Epidemiological characteristics of occupational blood exposures of healthcare workers in a university hospital in South Korea for ten years. **J. Infect.**, v.60, p.269-275, 2005.

OLIVEIRA, P.M.C. **Segmento após 5 anos de três diferentes esquemas de vacinação contra a hepatite B em profissionais da área de saúde.** 1997. 85p. Tese (Doutorado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.

OTTONI, C.M.C.; PENNA, F.J.; OLIVEIRA, C.G.; SOUZA, C.J.C.G. Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em estudantes de odontologia e dentistas em Belo Horizonte, Brasil. **Bol. Oficina Sanit. Panam.**, v.118, n.2, p.108-114, 1995.

- OZAKI, K.S.; FONTES, C. J. F.; FORTES, H. M.; SOUTO, F.J.D. Infecção pelos vírus das hepatites B e C entre odontólogos de Cuiabá e Várzea Grande, estado de Mato Grosso. **Rev. Pathol. Trop.**, v.27, n.2, p.177-184, 1998.
- PAN, C.Q.; ZHANG, J.X. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. **Int. J. Med. Sci.**, v.2, n.1, p.36-40, 2005.
- PANHOTRA, B.R.; SAXENA, A.K.; AL-MULHIM, A.S. Hepatitis B virus vaccination compliance among health care workers in intensive care unit: necessity to improve protection of attending physicians. **Intensive Care Med.**, v.3, n.11, p.1586, 2005.
- PARANA, R.; AMEIDA, D. HBV epidemiology in Latin America. **J. Clin. Virol.**, v.1, suppl 34, p.S130-S133, 2005.
- PAWLOTSKY, J.M. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. **J. Hepatol.**, v.39, p.s31-s35, 2003.
- POLAND, G.A. Evaluating existing recommendations for hepatitis A and B vaccination. **Am. J. Med.**, v.118, n.10A, p.16S-20S, 2005.
- POOVORAWAN, Y.; CHATCHATEE, P.; CHONGSRISAWAT, V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: a global perspective. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.17, p.s-155-s166, 2002.
- PORTO, S.O.B.; CARDOSO, D.D.P.; QUEIRÓZ, D.A.O.; ROSA, H.; ANDRADE, A.L.S.S.; ZICKER, F.; MARTELLI, C.M.T. Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in central Brazil. **J. Adolesc. Health.**, v.15, p.577-581, 1994.
- PRAKASH, C.; BHATIA, R.; KUMARI, S.; VERGHESE, T.; DATTA, K.K. Response to hepatitis B vaccination in high risk population. **J. Commun. Dis.**, v.32, n.1, p.17-32, 2000.
- PRINCE, A.M. Relation of Australia and SH antigens. **Lancet**, v.2, p.462-463, 1968.
- PRINCE, A.M.; LEE, D.; BROTMAN, B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. **Transfusion**, v.41, p.329-331, 2001.
- RAIMONDO, G.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. **J. Hepatol.**, v.39, p.s26-s30, 2003.
- RIZZETTO, M. Viral hepatitis en the third millennium. **Res. Virol.**, v.149, p.251-256, 1998.

RIZZETTO, M.; ZANETTI, A.R. Progress in the prevention and control of viral hepatitis type B: closing remarks. **J. Med. Virol.**, v.67, p.463-466, 2002.

RODRIGUES, D.; BRICKS, L.F.; RESEGUE, R. Hepatite B: imunização universal. **Pediatria**, v.18, n.2, p.82-90, 1996.

RODRIGUES, V.C. **Hepatite B no município de Ribeirão Preto (SP): um estudo envolvendo cirurgiões-dentistas e auxiliares odontológicos.** 2002. 84p. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

ROSINI, N.; MOUSSE, D.; SPADA, C.; TREITINGER, A. Seroprevalence of HbsAg, anti-HBc and anti-HCv in southern Brazil, 1999-2001. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.7, n.4, p.262-267, 2003.

ROSMAN, A.S.; LIEBER, C.S. Improving the response to hepatitis B vaccine. **Infect. Med.**, v.16, n.3, p.205-210, 1999.

SAFFAR, M.J.; JOOYAN, A.R.; MAHDAVI, M.R.; KHALILIAN, A.R. Hepatitis B vaccination status in health-care workers. **Indian J. Gastroenterol.**, v.24, n.2, p.82-83, 2005.

SAITO, T.; SHINZAWA, H.; UCHIDA, T.; KAWAMATA, O.; HONMA, S.; WATANABE, H.; SHAO, L.; SAITO, K.; TOGASHI, H.; TAKAHASHI, T. Quantitative DNA analysis of low-level hepatitis B viremia in two patients with serologically negative chronic hepatitis B. **J. Med. Virol.**, v.58, p.325-331, 1999.

SCHAEFER, S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. **J. Viral Hepat.**, v.12, p.111-124, 2005.

SHIN, B.M.; YOO, H.M.; LEE, A.S.; PARK, S.K. Seroprevalence of hepatitis B virus among health care workers in Korea. **J. Korean Med. Sci.**, v.21, p.58-62, 2006.

SEEGER, C.; MASON, W.S. Hepatitis B virus Biology. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.**, v.64, n.1, p.51-68, 2000.

SHOUVAL, D. Hepatitis B vaccine. **J. Hepatol.**, v.39, p.s70-s76, 2003.

SIEW, C.; GRUNINGER, S.E.; MITCHELL, E.W.; BURREL, K.H. Survey of hepatitis B exposure and vaccination in volunteer dentists. **J. Am. Dent. Assoc.**, v.114, n.4, p.4579, 1987.

- SILVA, C.M.D.; COSTI, C.; COSTA, C.; MICHELON, C.; ORAVEC, R.; RAMOS, A.B.; NIEL, C.; ROSSETTI, M.L. Low rate of occult hepatitis B virus infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. **J. Infect.**, v.51, n.1, p. 24-29, 2005a.
- SILVA, C.O.; AZEVEDO, M.S.P.; SOARES, C.M.A.; MARTINS, R.M.B.; RAMOS, C.H.; DAHER, R.R.; CARDOSO, D.D.P. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in individuals with clinical evidence of hepatitis in Goiânia, Goiás. Detection of viral DNA and determination of subtypes. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v.44, n.6, p.331-334, 2002.
- SILVA, P.A.; FIACCADORI, F.S.; BORGES, A.M.T.; SILVA, S.A.; DAHER, R.R.; MARTINS, R.M.B.; CARDOSO, D.D.P. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiânia, Goiás. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.38, n.2, p.153-156, 2005b.
- SILVA, R.J.O.; ATHAYDE, M.J.P.M.; SILVA, L.G.P.; BRAGA, E.A.; GIORDANO, M.V.; PEDROSA, M.L. Vacinação anti-hepatite B em profissionais de saúde. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, v.15, n.3, p.51-55, 2003.
- SITNIK, R.; PINHO, J.R.R.; BERTOLINI, D.A.; BERNARDINI, A.P.; SILVA, L.C.; CARRILHO, F.J. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. **J. Clin. Microbiol.**, v.42, n.6, p.2455-2460, 2004.
- SJOGREN, M.H. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. **Am. J. Med.**, v.118, n.10A, p. 345-395, 2005.
- SMITH, J.L.; MAYNARD, J.E.; BERQUIST, K.R.; DOTO, I.L.; WEBSTER, H.M.; SHELLER, M.J. Comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists. **J. Infect. Dis.**, v.133, n.6, p.705-706, 1976.
- SORABJEE, J.S.; GARJE, R. Vaccinated but not immunized: protection against hepatitis B in medical staff in the developing world. **J. Hosp. Infect.**, v.58, n.2, p.164-165, 2004.
- SOUTO, F.J.D. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para o seu controle. **Gastroenterol. Endosc. Dig.**, v.18, n.14, p.143-150, 1999.
- SOUTO, F.J.D.; FONTES, C.J.F.; GASPAR, A.M.C.; LYRA, L.G.C. Hepatitis B virus infection in immigrants to the southern Brazilian Amazon. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.92, p.282-284, 1998.
- SOUTO, F.J.D.; FONTES, C.J.F.; OLIVEIRA, J.M.; GASPAR, A.M.C.; LYRA, L.G.C. Epidemiological survey of infection with hepatitis B virus in the savannah and wetlands (Pantanal) of central Brazil. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v.91, n.4, p.411-416, 1997.

SOUTO, F.J.D.; SANTO, G.A.E.; PHILIPPI, J.C.; PIETRO, B.R.C.; AZEVEDO, R.B.; GASPAR, A.M.C. Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil central. **Rev. Panam. Salud Publica**, v.10, n.6, p. 388-394, 2001.

SOUZA, L.O.; PINHO, J.R.R.; CARRILHO, F.J.; SILVA, L.C. Absence of hepatitis B vírus DNA in patients with hepatitis C and non-A-E hepatitis in the State of São Paulo, Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.37, p.1665-1668, 2004.

SZMUNESS, W.; STEVENS, C.E.; HARLEY, E.J.; ZANG, E.A.; OLESZKO, W.R.; WILLIAN, D.C.; SADOVSKY, R.; MORRISON, J.M.; KELLNER, A. Hepatitis B vaccine. **N. Engl. J. Méd.**, v.303, n.15, p. 833-841, 1980.

TANAKA, J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. **Vaccine**, v.18, p.S17-S19, 2000.

TELES, S.A.; MARTINS, R.M.; GOMES, S.A.; GASPAR, A.M.; ARAUJO, N.M.; SOUZA, K.P.; CARNEIRO, M.A.; YOSHIDA, C.F. Hepatitis B virus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up. **J. Med. Virol.**, v.68, n.1, p.41-49, 2002.

TELES, S.A.; MARTINS, R.M.; SILVA, S.A.; GOMES, D.M.F.; CARDOSO, D.D.P.; VANDERBORGHT, B.O.M.; YOSHIDA, C.F.T. Hepatitis B virus infection profile in central Brazilian hemodialysis population. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v.40, n.5, p.281-286, 1998.

TIOLLAIS, P.; POURCEL, C.; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. **Nature**, v.317, p.489-495, 1985.

THOMAS, D.L.; GRUNINGER, S.E.; SIEW, C.; JOY, E.D.; QUINN, T.C. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. **Am. J. Med.**, v.100, p.41-45, 1996.

TONG, C.Y.W. Genetic variations of hepatitis B virus. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v.13, p.481-487, 2000.

TONG, S.; KIM, K.; CHANTE, C.; WANDS, J.; LI, J. Hepatitis B virus e antigen variants. **Int. J. Med. Sci.**, v.2, n.1, p.2-7, 2005.

TORBENSON, M.; THOMAS, D.L. Occult hepatitis B. **Lancet Infect. Dis.**, v.2, p.479-486, 2002.

TORRESI, J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. **J. Clin. Virol.**, v.25, p.97-106, 2002.

TURCHI, M.D.; MARTELLI, C.M.T.; FERRAZ, M.L.; SILVA, A.E.; CARDOSO, D.D.P.; MARTELLI, P.; OLIVEIRA, L.J.W.A. Immunogenicity of low-dose intramuscular and intradermal vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v.39, n.1, p.15-20, 1997.

VRANCKX, R.; JACQUES, P.; SCHRIJVER, A.; MOENS, G. Hepatitis B vaccination coverage in Belgian health care workers. **Infection**, v.32, n.5, p. 278-281, 2004.

VAN DER EIJK, A.A.; NIESTERS, H.G.M.; GÖTZ, H.M.; JANSSEN, H.L.A.; SCHALM, S.W.; OSTERHAUS, A.D.M.E.; MAN. R.A. Paired measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent. **J. Clin. Virol.**, v.29, p.92-94, 2004.

VAN DER EIJK, A.A.; NIESTERS, H.G.M.; HANSEN, B.E.; PAS, S.D.; RICHARDUS, J.H.; MOSTERT, M.; JANSSEN, H.L.A.; SCHALM, S.W.; MAN. R.A. Paired quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 17, n.11, p. 1173-1179, 2005.

VANLANDSCHOOT, P; CAO, T; LEROUX-ROELS, G. The nucleocapsid of the hepatitis B virus: a remarkable immunogenic structure. **Antiviral Res.**, v.60, p.67-74, 2003.

VERNET, G. Molecular diagnostics in virology. **J. Clin. Virol.**, v.31, p.239-247, 2004.

WEBER, B. Genetic variability of the gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. **J. Clin. Virol.**, v.32, p.102-112, 2005.

WHITTLE, H.; JAFFAR, S.; WANSBROUGH, M.; MENDEY, M.; DUMPIS, U.; COLLINSON, A.; HALL, A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. **B.M.J.**, v. 325, p.569-572, 2002.

WOLK, D.M.; JONES, M.F.; ROSENBLATT, J.E. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v.15, p.1109-1125, 2001.

ZHANG, J.; ZOU, S.; GIULIVI, A. Epidemiology of hepatitis B in Canada. **Can. J. Infect. Dis.**, v.12, n.6, p. 345-350, 2001.

ZUMAETA V.E.; FIGUEROA, B.R.; FERRÁNDIZ, Q.J.; GRIEGO, A.G.; ALBAJÉS, V.R. Vacuna recombinante contra la hepatitis viral B en trabajadores de la salud del Instituto Peruano de la Seguridad Nacional. **Rev. Gastroenterol. Peru**, v.15, n.2, p.135-139, 1995.

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 10520**: Informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

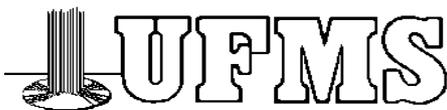
ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 14724**: Informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6024**: Informação e documentação: Numeração progressiva das seções de um documento escrito: Apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2003.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

REGISTRO: \_\_\_\_\_

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O(A) Senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de um projeto de pesquisa intitulado: “Soroprevalência da infecção para o vírus da hepatite B e determinação do índice da imunidade vacinal em Cirurgiões-dentistas de Campo Grande – MS”, de responsabilidade da Prof<sup>a</sup>. Sonia Maria Fernandes Batista do Departamento de Patologia da UFMS.

Atualmente a hepatite B constitui um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Uma das formas de transmissão da doença é a via parenteral e portanto o contato com sangue e hemoderivados representa um risco potencial de contaminação. Este risco é muito importante para o Cirurgião-Dentista pela manipulação constante de objetos perfurocortantes. A infecção pelo vírus da hepatite B pode evoluir na forma de doença grave, como cirrose e até carcinoma hepatocelular. Considerando que as estratégias de controle dependem primariamente do conhecimento da epidemiologia da infecção, a proposta deste trabalho é conhecer a soroprevalência da infecção para o vírus da hepatite B e determinar o índice da imunidade vacinal em Cirurgiões-Dentistas de Campo Grande - MS. Os resultados obtidos com a execução deste projeto fornecerão importantes subsídios para o delineamento de programas de prevenção local e nacional e contribuirão significativamente para o conhecimento da eficiência da vacinação contra a hepatite B nesta população.

É importante que o(a) senhor(a) leia atentamente este documento sobre os princípios gerais que se aplicam a todos os participantes:

- a)- Sua participação é inteiramente voluntária e o senhor(a) possui total liberdade para retirar o seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo sem nenhum prejuízo para a sua pessoa.
- b)- Não há nenhum risco ou prejuízo para a sua saúde e integridade física.
- c)- Será mantido o caráter confidencial das informações e dos resultados dos testes sorológicos. A amostra será codificada e somente terão acesso aos dados de identificação do sujeito, o pesquisador responsável, o médico infectologista que acompanhará o projeto e o Comitê de Ética em Pesquisa, independente da UFMS.
- d)- O material clínico terá destinação exclusiva para esta pesquisa e para possível estudo sorológico posterior referente à hepatite C em Cirurgiões-Dentistas.

Serão convidados a participar desta pesquisa todos os Cirurgiões-Dentistas de Campo Grande Inscritos no Conselho regional de Odontologia de MS. O(a) senhor(a) será solicitado(a) a fornecer uma amostra de seu sangue para a pesquisa de marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B e a responder um questionário para a identificação dos fatores de risco relacionados à aquisição da hepatite B e dos fatores que interferem na imunidade vacinal.

Como benefício pessoal, o(a) senhor(a) receberá o resultado dos exames sorológicos, além de esclarecimentos de dúvidas sobre a infecção pelo vírus da hepatite B.

Eu....., abaixo assinado, tendo recebido as informações acima e ciente dos meus direitos, concordo em participar do estudo. Campo Grande – MS, .....de .....de 200.....

Assinatura do entrevistado

Em caso de dúvidas sobre a sua participação na pesquisa entrar em contato com a Prof<sup>a</sup>. Sonia M. Fernandes Batista pelo telefone 383-5108, 345-7393.

Em caso de dúvidas sobre os seus direitos entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS pelo telefone 345-7187.

Campo Grande 30 de junho de 2003

## APÊNDICE B - FICHA EPIDEMIOLÓGICA

Registro N<sup>o</sup>: \_\_\_\_\_

1. Gênero: Masc.(  ) Fem.(  )

2. Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3. Peso corporal: \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_

4. Estado civil: Solt.(  ) Casado(  ) Viuv.(  ) Outro(  )

5. Especialidade profissional \_\_\_\_\_

6. Tempo de profissão \_\_\_\_\_ na especialidade \_\_\_\_\_

7. Exerceu atividade ligada à área de saúde antes da Odontologia? Sim(  ) Não(  )  
Qual? \_\_\_\_\_

8. Atende ou já atendeu: Somente consultório(  ) Somente serviço público(  )  
Consultório e serviço público(  )

9. Número aproximado de pacientes por dia: 0 a 5(  ) 5 a 10(  ) 10 a 20(  ) > de 20(  )

10. Equipamentos de Proteção Individual utilizados:

Luvas(  ) Máscara(  ) Jaleco de mangas longas(  ) Óculos de proteção(  )

Sapatos fechados(  ) Nenhum(  ) Outro \_\_\_\_\_

11. Com que frequência utiliza os equipamentos de proteção individual?

Sempre(  ) Ocasionalmente(  )

12. Desde quando utiliza os equipamentos de proteção individual?

Antes da graduação(  ) Desde a graduação(  )

Depois de algum tempo de formado(  )

13. Já sofreu algum acidente de trabalho envolvendo contato com sangue ou outro fluido corpóreo?

Sim(  ) Não(  ) Caso afirmativo quantificar? \_\_\_\_\_

14. Já tomou vacina contra hepatite B?

Sim(  ) Não(  ) Não sabe(  )

15. Quantas doses? \_\_\_\_\_

16. Há quanto tempo tomou a última dose?

Menos de um mês(  ) Menos de 1 ano(  ) Entre 1 e 5 anos(  )

Mais de 5 anos(  ) Mais de 10 anos(  )

17. Qual o esquema vacinal adotado?

0, 1 e 6 meses(  ) 0, 1 e 2 meses(  ) Não sabe(  )

18. Qual a via de administração da vacina?

Intradérmica(  ) Intramuscular(  ) Não sabe(  )

19. Qual o local de administração da vacina?

Braço(  ) Glúteo(  ) Não sabe(  )

20. Recebeu orientação sobre a necessidade de se fazer o teste para verificar se realmente houve a produção de anticorpos após a vacina?

Sim(  ) Não(  )

21. Fez algum teste para saber se a vacina induziu a produção de anticorpos protetores?

Sim(  ) Não(  )

22. Tem algum caso de hepatite na família?

Sim(  ) Não(  ) Não sabe(  )

Caso afirmativo informar o tipo e o grau de parentesco? \_\_\_\_\_

23. Já teve hepatite ou icterícia?

Sim(  ) Não(  ) Não sabe(  )

Caso afirmativo informar quando: \_\_\_\_\_

Até os 5 anos( ) de 5 a 12 anos( ) de 12 aos 21 anos( ) Mais de 21 anos( )  
Sabe informar qual o tipo de hepatite? \_\_\_\_\_

**24. Compartilha objetos cortantes de uso pessoal?**

Sim sempre( ) Sim ocasionalmente( ) Não( )  
Caso afirmativo informar qual: Lâmina de barbear( ) Alicate de cutícula( )  
Lixa de unha( ) Escova de dentes( ) Outro( )

**25. Utiliza alicate de cutícula ou lâmina de barbear do salão?**

Sim sempre( ) Sim ocasionalmente( ) Não( )

**26. Já fez hemodiálise?**

Sim( ) Não( ) Caso afirmativo informar quando? \_\_\_\_\_

**27. Já recebeu transfusão de sangue?**

Sim( ) Não( )  
Caso afirmativo informar o número de transfusões e o ano \_\_\_\_\_

**28. Tem alguma tatuagem ou *peercing*?**

Sim( ) Não( )

**29. Já fez uso de drogas injetáveis ilícitas em alguma ocasião de sua vida?**

Sim( ) Não( )

**30. Já fez tratamento com acupuntura?**

Sim( ) Não( )

**31. Já teve contato sexual com mais de um parceiro?**

Sim( ) Não( )  
Em caso afirmativo informar: Até 3( ) de 3 a 5( ) de 5 a 10( ) mais de 10( )

**32. Qual o tipo de relacionamento sexual que já teve?**

Heterossexual( ) Bissexual( ) Homossexual( ) Nenhum( )

**33. Já contraiu alguma doença sexualmente transmissível – (DST)?**

Sim( ) Não( ) Caso afirmativo informar qual e quantas vezes \_\_\_\_\_

**34. Faz uso de preservativos para prevenção de DST?**

sempre( ) Ocasionalmente( ) Nunca( )

**35. Tem algum problema de saúde geral?**

Sim( ) Não( )  
Caso afirmativo: qual o problema? \_\_\_\_\_

**36. Faz uso de bebidas alcoólicas?**

Diariamente( ) semanalmente( ) mensalmente( ) esporadicamente( )  
não( )

**37. É Fumante?**

Sim( ) Não( )

Caso afirmativo informar quantos maços por dia \_\_\_\_\_

## **ANEXOS**

## ANEXO A - PERMISSÃO DO AUTOR PARA REPRODUÇÃO

sonata@nin.ufms.br - 08/04/2006 15:54:52 -0300 - iso-8859-1 - Open WebMail (z) Página 1 de 1

Entrada (0/14) 1909Byte

◀ 11/14 ▶ [Cabeçalho Completo](#)

**Data:** Thu, 16 Mar 2006 16:54:49 -0500   
**De:** <http://www.google.com/search?q=Baruch.Blumberg@fcc.edu>     
**Para:** "Sonia Maria Fernandes Batista" <sonata@nin.ufms.br>  
**Cópia:** "Joyce Codispoti (joyce.codispoti@fcc.edu)" <joyce.codispoti@fcc.edu>  
**Assunto:** RE: Paper published in Proc Am Thorac Soc 

Dear Sonia Maria Fernandes Batista,  
Thank you for your letter. I am pleased to allow you to reproduce the Figure in your thesis. You will, I believe, have to obtain permission from the publishers as well.

Baruch Blumberg

-----Original Message-----  
From: Sonia Maria Fernandes Batista [mailto:sonata@nin.ufms.br]  
Sent: Thursday, March 16, 2006 4:20 PM  
To: baruch.blumberg@fcc.edu  
Subject: Paper published in Proc Am Thorac Soc

To Doctor Baruch S Blumberg  
I am Sonia Maria Fernandes Batista, a dentist and a professor of Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil, who is doing doctorate in Virology about hepatits B virus infection among dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. I appreciated yuor paper published in Proc Am Thorac Soc, vol 3, pp 14-20, 2006 and I would like to present the Figure 3 in my thesis, with yuor allowance.  
Sincerely yours  
Sonia Maria Fernades Batista  
--  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

◀ 11/14 ▶

Mapa de Caracteres  

## ANEXO B - PERMISSÃO DO EDITOR

Entrada (0/20) 3KB

◀ 2/20 ▶ Cabeçalho Completo

**Data:** Tue, 11 Apr 2006 16:17:14 -0400   
**De:** <http://www.google.com/search?q=BPack@thoracic.org>     
**Para:** <sonata@nin.ufms.br>  
**Cópia:** <Baruch.Blumberg@fcc.edu>  
**Assunto:** FW: Paper published in Proc Am Thorac Soc  
PERMISSION GRANTED FOR THE PURPOSE INDICATED.  
CITE: AUTHOR(S)/ YEAR/ TITLE/  
PROCEEDINGS OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY  
/VOLUME/ PAGES.  
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY  
(c) AMERICAN THORACIC SOCIETY  
CHRISTINA SHEPHERD, MANAGING EDITOR, 4/10/06

-----Original Message-----  
From: Sonia Maria Fernandes Batista [mailto:sonata@nin.ufms.br]  
Sent: Friday, March 31, 2006 7:31 AM  
To: ATS General Information  
Subject: Paper published in Proc Am Thorac Soc

To Doctor Alan R. Leff  
Editor the American Thoracic Society

I am Sonia Maria Fernandes Batista, a dentist and a professor of Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil, who is doing doctorate in Virology about hepatitis B virus infection among dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. I appreciated the paper published in Proceedings of the American Thoracic Society, vol 3. pp14-20, 2006 and I would like to present the copy of figure 2 and 3 in my thesis, with permission from the publishers.

With best regards

Sonia Maria Fernandes Batista

----- Forwarded Message -----  
From: "Blumberg, Baruch" <Baruch.Blumberg@fcc.edu>  
To: "Sonia Maria Fernandes Batista" <sonata@nin.ufms.br>  
Cc: "Joyce Codispoti (joyce.codispoti@fcc.edu)" <joyce.codispoti@fcc.edu>  
Sent: Thu, 16 Mar 2006 16:54:49 -0500  
Subject: RE: Paper published in Proc Am Thorac Soc

Dear Sonia Maria Fernandes Batista,  
Thank you for your letter. I am pleased to allow you to reproduce the Figure in your thesis. You will, I believe, have to obtain permission from the publishers as well.

Baruch Blumberg

--  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS  
◀ 2/20 ▶

Mapa de Caracteres  



## ANEXO C - PERMISSÃO DO AUTOR PARA REPRODUÇÃO

sonata@nin.ufms.br - 08/04/2006 15:54:04 -0300 - iso-8859-1 - Open WebMail (z) Página 1 de 1

Entrada (0/14) 2KB

◀ 14/14 ▶ Cabeçalho Completo

**Data:** Fri, 27 May 2005 11:40:09 +0200   
**De:** <http://www.google.com/search?q=web@labo.lu>     
**Para:** "Sonia Maria Fernandes Batista" <sonata@nin.ufms.br>  
**Assunto:** RE: Paper published in Journal of Clinical Virology 2005

Dear colleague,

Thank you very much for your interest in my review.  
I give you the permission to present a copy of table 1 in your thesis.

With best regards

Prof. Dr. Bernard Weber  
Laboratoires Réunis  
Z. A. C. Langwies  
L-6131 Junglinster  
Tél.: +352 7802901  
Fax: +352 788894  
E-mail: [web@labo.lu](mailto:web@labo.lu)  
Homepage: <http://www.labo.lu/>

-----Original Message-----  
From: Sonia Maria Fernandes Batista [<mailto:sonata@nin.ufms.br>]  
Sent: lundi 23 mai 2005 15:28  
To: Ben Weber  
Subject: Paper published in Journal of Clinical Virology 2005

To Doctor Bernard Weber  
I am Sonia Maria Fernandes Batista, a dentist and a professor of Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Bazil, who is doing doctorate in Virology about hepatitis B virus infection in dentists from Campo Grande - MS - Brazil. I appreciated your paper published in Journal of Clinical Virology 32 (2005) 102-112 and I would like to present the copy of table 1 in my thesis, with your allowance.

Sincerely yours  
Sonia Maria Fernandes Batista  
--  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

◀ 14/14 ▶

Mapa de Caracteres    

## ANEXO D – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

### *Carta de Aprovação*

*A minha assinatura neste documento atesta que o protocolo nº 206 da Pesquisadora Sonia Maria Fernandes Batista intitulado “Soroprevalência da Infecção pra o Vírus da Hepatite B e Determinação do Índice de Imunidade Vacinal em Cirurgiões-Dentistas de Campo Grande-MS”, e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este Comitê e aprovados em reunião Ordinária no dia 26 de março de 2003 , encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*

*Prof. Odair Pimentel Martins  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS*

*Campo Grande, 26 de março de 2003.*

*Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
[http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/  
bioetica@propp.ufms.br](http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/bioetica@propp.ufms.br)  
fone 0XX67 3457187*