

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CONVÊNIO REDE CENTRO-OESTE – UNB/UFG/UFMS**

**SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA HEPATITE B E AVALIAÇÃO DA
IMUNIDADE VACINAL EM CIRURGIÕES-
DENTISTAS DE GOIÂNIA-GO**

Enilza Maria Mendonça de Paiva
Orientadora: Profa. Dra. Divina das
Dores de Paula Cardoso

Goiânia
2008

ENILZA MARIA MENDONÇA DE PAIVA

**SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA HEPATITE B E AVALIAÇÃO DA
IMUNIDADE VACINAL EM CIRURGIÕES-
DENTISTAS DE GOIÂNIA-GO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Convênio Rede Centro-Oeste – UnB/UFG/UFMS como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Divina das Dores de Paula Cardoso

Goiânia
2008

ENILZA MARIA MENDONÇA DE PAIVA

**SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
HEPATITE B E AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE VACINAL
EM CIRURGIÕES-DENTISTAS DE GOIÂNIA-GO**

Tese defendida e aprovada em _____ de _____ de 2008, pela Banca Examinadora constituída pelos professores abaixo listados.

Profa. Dra. Divina das Dores de Paula Cardoso
Presidente da Banca

Profa. Dra. Sônia Maria Fernandes Batista

Profa. Dra. Fabíola Souza Fiaccadori

Profa. Dra. Vânia Cristina Marcelo

Prof. Dr. Marcelo Medeiros

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu suporte de vida.

Aos meus pais, Djanira e Leonel, pela oportunidade desta existência.

Ao meu esposo, Euler, e aos meus filhos, Gustavo, Pedro e Gabriel, pela companhia nesta jornada.

À orientadora desta tese Profa. Dra. Divina Cardoso pela competência de uma profissional inteligente que se fez disponível para a minha orientação neste estudo.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Convênio Rede Centro-Oeste – Universidade de Brasília (UNB)/ Universidade Federal de Goiás (UFG)/ Universidade federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), pela possibilidade deste curso de pós-graduação.

Aos Programas de Pós-Graduação da UFG, Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP e da Faculdade de Enfermagem, pela oportunidade de cursar disciplinas de interesse para o meu projeto de tese.

À Faculdade de Odontologia (FO), professores e servidores, pelo incentivo e investimento em minha formação docente.

Aos colegas da Comissão de Controle de Infecção em Odontologia da FO-UFG, Anaclara, Carlos, Sandra e Luciana, pelo convívio enriquecedor na busca compartilhada de qualidade nas rotinas da prática odontológica, motivação para este estudo.

Ao Conselho Regional de Odontologia de Goiás pela concessão da listagem dos cirurgiões-dentistas (CD) de Goiânia para a pesquisa desenvolvida.

À Secretaria Municipal de Saúde-SMS de Goiânia pela autorização dos exames sorológicos pelo Sistema Único de Saúde-SUS.

Ao Laboratório Margarida Dobler Komma do IPTSP/UFG, pela realização dos exames sorológicos.

Aos colegas do Laboratório de Virologia do IPTSP, em especial à servidora Dra. Ana Maria Tavares pela realização dos testes moleculares.

Ao Prof. Dr. Joaquim Tomé de Souza, pelo auxílio na análise estatística dos dados deste estudo.

Ao médico e escritor João Assis Oliveira, pelo auxílio na revisão gramatical do texto.

Pelo acesso aos cirurgiões-dentistas (CD), nos cursos de educação continuada, agradeço à Secretaria Estadual de Saúde de Goiás, à Associação Brasileira de Odontologia – Secção Goiás e à Escola de Aperfeiçoamento Profissional – EAP – Goiás.

Pela possibilidade de coleta de dados em serviços odontológicos (SO), agradeço ao SO da UFG, ao SO da Assembléia Legislativa, ao SO do Centro de Referência da SES-GO, ao SO da Central de Odontologia da SES-GO e aos SO das unidades de saúde da SMS de Goiânia, Campinas e Negrão de Lima.

Pela compreensão da proposta deste estudo e participação voluntária e consciente, agradeço aos colegas cirurgiões-dentistas de Goiânia, participantes da pesquisa.

“Eu posso lembrar vários incidentes dramáticos ao longo do tempo em que nós estudamos Hepatite B. Nós realmente tivemos um bom trabalho de campo na África. Estávamos de retorno de uma pequena vila no Senegal onde não havia eletricidade e o suprimento de água era inadequado, quando fomos chamados para ver dois homens que estavam morrendo de câncer primário de fígado. Eles sabiam que levá-los ao médico em um hospital não os ajudaria. Foi agonizante vê-los chorando por uma ajuda impossível, no chão de suas casas, morrendo das conseqüências de uma infecção pelo VHB...”.

Baruch Blumberg

Cientista que descobriu o vírus da hepatite B, desenvolveu a vacina e os testes diagnósticos. Prêmio Nobel de Medicina em 1976. (*The LANCET Infectious Diseases*, v. 2, n. 12, 2002)

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS E QUADROS	viii
	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
	GLOSSÁRIO DE MARCADORES SOROLÓGICOS DA HEPATITE B	x
	RESUMO	xi
	ABSTRACT	xii
1	INTRODUÇÃO	13
2	HEPATITE B	16
2.1	O VÍRUS DA HEPATITE B	16
2.2	INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B	18
2.3	SIGNIFICADO DOS MARCADORES SOROLÓGICOS E MOLECULARES DO VHB NO CURSO DA INFECÇÃO	19
2.4	EPIDEMIOLOGIA	22
2.4.1	Hepatite B na população em geral	23
2.4.2	Hepatite B em profissionais de saúde	26
2.5	TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B EM SERVIÇOS DE SAÚDE	29
2.5.1	Risco ocupacional do VHB e rotas de transmissão em Odontologia .	30
2.5.2	Transmissão do VHB de profissionais de saúde para os pacientes	32
2.5.3	Os profissionais de saúde anti-HBcAg positivos: possibilidade de infecção oculta	35
2.6	PREVENÇÃO E CONTROLE	37
2.6.1	Imunização de profissionais de saúde	39
2.6.1.1	Imunização de cirurgiões-dentistas	42
2.6.1.2	Resposta vacinal e persistência do anti-HBsAg	43
2.6.2	Impacto dos programas de vacinação contra o vírus da hepatite B ...	47
3	OBJETIVOS	50
3.1	OBJETIVO GERAL	50
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
4	MATERIAL E MÉTODOS	51
4.1	SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	51
4.2	AMOSTRAGEM	51
4.3	METODOLOGIA	52
4.3.1	Detecção dos marcadores sorológicos	52

4.3.2	Detecção do DNA viral	54
4.3.2.1	Extração do DNA viral	54
4.3.2.2	Reação em cadeia pela polimerase (PCR)	56
4.3.3	Bases para a análise dos resultados obtidos	58
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
7	ARTIGOS	61
7.1	<i>Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the center west of Brazil</i>	61
7.2	Aspectos epidemiológicos da vacinação para o vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas de Goiânia, Brasil.	80
7.3	Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas anti-HBc positivos.	107
8	CONCLUSÕES	122
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
	REFERÊNCIAS	125
	ANEXOS	134

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 – Representação diagramática da organização do genoma do VHB	17
Quadro 1 - Estudos de soroprevalência pelo vírus da hepatite B em grupos específicos (não profissional da área da saúde) em Goiânia – GO, 1990-2007	25
Quadro 2 - Estudos de soroprevalência pelo vírus da hepatite B em profissionais da área da saúde em Goiânia-GO, 1994-2007	27
Figura 2 - Infecção oculta pelo VHB na literatura por 25 anos	35
Figura 3 - Princípio do ensaio imunoenzimático – ELISA para HBsAg	53
Figura 4a, b, c, d – Extração de DNA viral: primeiros procedimentos	55
Figura 4e, f, g, h – Extração de DNA viral: procedimentos do segundo dia	55
Quadro 3 – Representação esquemática do preparo da mistura para a primeira amplificação na PCR	56
Quadro 4 - Tamanho esperado do fragmento genômico obtido após amplificação pela PCR	57
Quadro 5 – Representação esquemática da distribuição das amostras na primeira amplificação na PCR	57
Quadro 6 - Seqüência de iniciadores utilizados na PCR para detecção do VHB	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO - Associação Brasileira de Odontologia
ADA - *American Dental Association*
CRO-GO – Conselho Regional de Odontologia de Goiás
CD - Cirurgião-dentista
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
CHC - Carcinoma hepatocelular
DR – *Direct Repeats*
DHBV – *Duck hepatitis B virus*
DST - Doenças sexualmente transmissíveis
EAP – Escola de Aperfeiçoamento Profissional
ELISA - *Enzymatic linked immune assay* (ensaio imunoenzimático)
EPI - Equipamentos de proteção individual
EUA - Estados Unidos da América
HB - Hepatite B
HBV - *Hepatitis B virus* (vírus da hepatite B)
MS - Ministério da Saúde
ORF - *Open Read Framing* (seqüência de leitura aberta)
OSHA - *Occupational Safety and Health Administration*
OMS - Organização Mundial de Saúde
PAS - Profissionais da área da saúde
PCR - *Polymerase chain reaction* (reação em cadeia pela polimerase)
PPE - Procedimentos propensos à exposição (adaptado do inglês EPP – *Exposure Prone Procedures*)
SES – Secretaria Estadual da Saúde
SMS – Secretaria Municipal de Saúde
SO – Serviço odontológico
SUS - Sistema Único de Saúde
TMG - Título Médio Geométrico
VHB - Vírus da hepatite B
VHC - Vírus da hepatite C
VIH - Vírus da imunodeficiência humana
WHO – *World Health Organization*

GLOSSÁRIO DE MARCADORES SOROLÓGICOS DA HEPATITE B*

HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) – uma das proteínas (proteína S- *small*) codificadas pela ORF pré-S/S do genoma viral que, associada à bicamada lipídica celular, compõe o envelope do vírus. A imunidade ao HBsAg, tanto a celular como a humoral, é protetora. O HBsAg é a base da vacina recombinante contra o VHB, é um marcador de infecção crônica, e pode tornar-se não detectável com o tempo em infectados crônicos.

HBcAg (*hepatitis B core antigen*) – proteína estrutural do capsídeo viral. Comumente não é encontrada na corrente circulatória, mas a avaliação de anticorpo para o HBcAg em espécimes clínicos do fígado pode ser realizada. Nos hepatócitos induz uma resposta imune que leva à destruição de células infectadas.

HBeAg (*hepatitis B e antigen*) – proteína circulante derivada de formação comum ao HBcAg, codificada pela ORF pré-C/C. É um marcador de replicação viral.

HBV DNA ou RNA (teste de ácido nucleico) – o melhor indicador de replicação viral, detectado por técnicas moleculares como hibridização e Reação em Cadeia pela Polimerase – PCR. Aliada à triagem sorológica, a determinação dos níveis de DNA no soro é utilizada para estabelecer risco de transmissão em serviços de saúde.

Anti-HBs (anticorpo ao HBsAg) – Confere imunidade protetora, em geral. Anticorpo detectável em pacientes que tiveram cura da infecção pelo VHB ou que foram imunizados pela vacina. Pode tornar-se não detectável com o tempo.

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

Anti-HBe (anticorpo ao HBeAg) – surge no soro com o desaparecimento do antígeno. Em geral indica falta de replicação viral, com exceção para o mutante pré-core da hepatite B, o qual está associado à detecção de DNA do VHB no soro na ausência do HBeAg.

*Adaptado de (Custer, Sullivan *et al.*, 2004)

** Brasil- MS, **Hepatites virais: o Brasil está atento**, 2005.

RESUMO

O vírus da hepatite B (VHB) é considerado o agente de maior risco ocupacional para o cirurgião-dentista (CD). A vacinação contra este vírus é fortemente recomendada para este profissional que tem contato freqüente com sangue e saliva dos pacientes. Os objetivos deste estudo foram: determinar a soroprevalência da infecção pelo VHB em CD de Goiânia-GO; verificar a imunidade vacinal deste grupo de profissionais e investigar a possível presença de DNA do VHB nos soros anti-HBcAg positivos. Uma amostra randomizada de 678 CD participou deste estudo. Os participantes responderam a um questionário com questões sobre vacinação e fatores de risco para infecção pelo VHB, bem como amostras sanguíneas foram coletadas para detecção dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBsAg e anti-HBcAg total. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. O marcador de infecção viral anti-HBcAg total foi observado em 41 (6,0%) dos CD, sendo que nenhum deles apresentou HBsAg positivo. Associações significantes com a positividade ao VHB foram observadas com relação ao gênero masculino, ao aumento no tempo de trabalho e ao uso incompleto de equipamentos de proteção individual. Nas amostras anti-HBcAg positivas, o DNA viral foi detectado na *semi-nested* PCR em duas amostras (4,9%). Foi observado que 98,4% (667/678) dos CD relataram vacina contra o VHB sendo que 77 (11,4%) não completaram o esquema de três doses. Dentre os 667 CD vacinados, foi observado que 87,0% eram anti-HBs positivos, com 88,3% para aqueles com esquema vacinal completo. O anti-HBs quantitativo foi feito para 313 soros (49,8%) dentre 629 CD vacinados anti-HBcAg negativos. Destes, concentração < 10 UI/L foi encontrado em todos os soros que tiveram resultado indeterminado (n=7) e negativo (70) no ensaio qualitativo. No entanto 48 (20,3%) soros anti-HBs positivos tiveram resultado < 10 UI/L no ensaio quantitativo. Estes resultados sugerem que a soroprevalência da infecção para o VHB em CD desta região está abaixo da taxa assumida para a população em geral, para outros grupos de profissionais de saúde na mesma região e para CD de outras regiões do Brasil que, associados à alta prevalência de vacinados e de imunidade vacinal, apontam para um impacto positivo do programa de imunização com a evidente alta adesão dos CD também às outras medidas de precauções padrão.

Palavras-chave: HBV, Hepatite B, cirurgião-dentista, Brasil

ABSTRACT

HBV is considered the major occupational risk agent for dentists. The hepatitis B vaccination is hardly recommended to these professionals who have frequent contact with blood and saliva from patients. To determine the HBV infection rate as well as the vaccine immunity for dentists from Goiânia-GO, a randomized sample of 678 professionals participated in this study. The participants filled out a questionnaire about HBV infection risk factors and vaccination, and blood samples were collected to detect the serological markers HBsAg, anti-HBs and anti-HBc. All dentists gave their written consent to the procedure and this study was approved by the Ethical Committee in Human and Animal Research from the Clinical Hospital of the Federal University of Goiás (n. 110/2003). HBV infection marker was found in 41 (6.0%) dentists. None of them was HBsAg positive. HBV positivity were related to the male gender (OR=2.08; CI=1.09-3.97), the length of time working as a dentist ($p<0.001$) and the use of incomplete personal protective equipment (PPE) [$p<0.05$]. Among the anti-HBcAg positive samples (n=41), viral DNA was detected by PCR in PS1-PS2 segment in the second amplification in two samples (4.9%). Among the participants the vaccinated prevalence was high, 98.4% (667/678), although 77 dentists said they did not do the complete three doses series of the vaccine or they were not sure if they did it. Among 667 vaccinated dentists, 580 (87.0%) had anti-HBs positive result. The index goes to 88.3% if the vaccination schedule was completed. The quantitative anti-HBs assay was done to 313 blood samples (49.8%) from 629 vaccinated dentists anti-HBcAg negatives, and the concentration result <10 UI/L was found in all of serum that had negative and equivocal result in qualitative assay. However, 48 (20.3%) anti-HBs positive samples had as a result <10 UI/L in quantitative assay. The HBV prevalence in this group of dentists was lower than the endemic pattern of the general population, as well as the other health care workers in this region and of the dentists from other Brazilian regions that, associated with the high prevalence of vaccinated dentists and vaccine immunity, can represent a positive impact of the vaccination program with also the evident high adherence to the others standard precautions among the dentists.

Key words: HBV, Hepatitis B, dentist, Brazil

1- INTRODUÇÃO

As hepatites virais são provocadas por diferentes vírus que se localizam no tecido hepático e que apresentam diversidade de características epidemiológicas, clínicas, imunológicas e laboratoriais. As hepatites B, C e D são predominantemente de transmissão parenteral/sexual e as hepatites A e E são de transmissão fecal-oral. Outros agentes etiológicos como o vírus da hepatite G, o vírus TT e o SEN vírus têm sido investigados como hepatotrópicos (BRASIL, 2001a).

A distribuição das hepatites virais é mundial, sendo que a magnitude dos diferentes tipos varia de região para região. A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) assume maior importância global pela alta prevalência de infectados e portadores crônicos, mas também por se constituir na principal causa de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (GANEM, 2006). O VHB é a causa de até 80% dos CHC e é a segunda entre os carcinomas humanos conhecidos, sendo a primeira o fumo (WHO, 2003; BRASIL, 2005).

Em todo o mundo estima-se que dois bilhões de pessoas tenham evidência de infecção atual ou passada pelo VHB. A Organização Mundial de Saúde (OMS) avalia que existam em torno de 367 milhões de portadores crônicos do VHB que estão em risco de evolução para cirrose ou CHC e ocorram 600 mil mortes por ano relacionadas a doenças hepáticas associadas ao VHB, além da constante possibilidade de transmissão viral (WHO, 2003; SHEPARD, 2006).

A prevalência de hepatite B (HB), estimada pela detecção do antígeno de superfície do vírus (HBsAg) na população adulta, varia de 0,1 a 60% em estudos realizados em diferentes partes do mundo (GANEM, 2006). Assumem-se três padrões de endemicidade para HB, alta, média e baixa, de acordo com estimativas de prevalência de portadores assintomáticos positivos para HBsAg. No Brasil, o padrão de alta endemicidade é observado na região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina; o de média endemicidade, nas regiões nordeste e centro-oeste e de baixa endemicidade nas demais unidades federadas das regiões sul e sudeste (BRASIL, 2006b; MAST, 2006).

A infecção primária pelo VHB de adultos susceptíveis resulta de contato sexual com um hospedeiro portador, contatos domiciliares com portador ou da exposição parenteral a sangue, produtos do sangue ou outros fluidos corpóreos contendo o vírus. A transmissão vertical do VHB também ocorre e é relevante uma vez que as infecções crônicas adquiridas ao nascimento ou na infância estão associadas à maior morbidade e mortalidade (SHEPARD, 2006). Com base em casos documentados de transmissão associados à assistência à saúde, os profissionais da área da saúde (PAS) são considerados de risco substancial para adquirir ou transmitir o VHB pelo contato ocupacional com sangue, produtos sanguíneos ou outros fluidos corpóreos (SILVA, 2002).

O risco ocupacional para a aquisição do vírus varia em relação ao local de trabalho na unidade de saúde e o tempo de exposição ao agente. Uma maior prevalência pode ser observada entre os profissionais que têm contato freqüente com sangue e/ou pacientes, com mais de 10 anos de trabalho (AZEVEDO, 1994; SILVA, 2005). O índice de infecção viral de 23,4% em PAS de hospitais passa para 77,0% quando a análise inclui apenas aqueles que trabalham na hemodiálise. Os PAS que não têm contato freqüente com sangue podem ser considerados de risco baixo a intermediário; neste caso a prevalência de infecção pelo VHB situa-se entre 1 e 2% (BELTRAMI, 2000).

Todos os PAS que usam ou podem estar expostos a artigos perfurocortantes, especialmente agulhas, nas suas atividades profissionais, apresentam um risco aumentado para acidente com material biológico dos pacientes. As injúrias nestes acidentes podem levar à infecção grave ou fatal com patógenos de transmissão hematogênica. O índice de transmissão a PAS susceptíveis varia de 6 a 30% após uma única exposição perfurocortante de um paciente fonte infectado com VHB, sendo suficiente para a transmissão uma quantidade ínfima de sangue contaminado (0,0001 mL) (KOHN, 2003).

Em Odontologia, o VHB é considerado o agente de maior risco para a equipe odontológica. Os estudos de prevalência de VHB em cirurgiões-dentistas (CD) conduzidos nos anos 80 mostravam índices de 2,7% a 23,5% para aqueles com especialidades clínicas e de 12,2% a 44,5% para aqueles que exerciam especialidades cirúrgicas (BRASIL, 1994). Estudos mais recentes têm mostrado um impacto positivo da vacina bem como das outras medidas de precaução, e os índices de infecção para o

vírus têm diminuído em CD (RODRIGUES, V., 2002; RODRIGUES, W., 2003; BATISTA, 2006).

Embora o sangue seja a principal fonte de infecção ocupacional em Odontologia, a saliva e o fluido gengival não devem ser ignorados. O papel reconhecido do epitélio gengival como uma barreira susceptível pode explicar a presença de sangue na saliva, principalmente em função da alta prevalência, mais de 90%, de gengivite na população (DALE, 2002; HUI, 2005).

A adoção das precauções padrão, particularmente a imunização, é uma estratégia eficiente para a prevenção do VHB em PAS. Desde a década de 80, infecções ocupacionais têm diminuído em algumas partes do mundo em função do uso da vacina e da adesão às outras precauções padrão (SHEPARD, 2006).

No Brasil, a vacina contra o VHB foi introduzida em 1992 por meio do Programa Nacional de Imunização para grupos de risco e tornou-se disponível para todos os PAS desde 1994. Em Odontologia a vacinação contra o VHB foi realizada em parceria com os Conselhos Regionais (BRASIL, 2001b). Embora a vacina esteja disponível para todos os PAS em postos públicos de saúde, não se conhece a situação sorológica destes profissionais (BRASIL, 2006a).

Há controvérsias quanto à necessidade de triagem sorológica pré-vacinação para PAS, relacionadas a custo/benefício (MAST, 2006). No entanto, os profissionais que têm contato com pacientes ou sangue e estão em risco contínuo para acidentes perfurocortantes devem ser testados quanto aos anticorpos após a vacinação (CDC, 2006).

Nesse sentido, considerando os índices de soroconversão à vacina contra o VHB em torno de 90%, torna-se relevante que os programas de imunização incluam a monitorização da resposta imunológica, com a finalidade de identificar aquelas pessoas que necessitam de medidas adicionais de proteção. O PAS não respondedor que apresenta menos que 10 UI/L de anti-HBsAg deve receber um segundo esquema vacinal. Permanecendo não respondedor, ele deve receber um aconselhamento sobre a sua condição de susceptível com a indicação da avaliação periódica para infecção pelo VHB (GUNSON, 2003). Os PAS que forem fracamente respondedores (>10UI/L e <100UI/L) devem receber uma dose adicional da vacina e novamente avaliado o nível de anti-HBsAg (CDC, 2006).

Em Goiânia, há estudos mostrando a soroprevalência dos marcadores de infecção para o VHB em população urbana feminina (CARDOSO, 1990), em

encarcerados (MARTELLI, 1990), em meninos de/na rua (PORTO, 1994), em profissionais de saúde de hospitais (AZEVEDO, 1994), em pacientes de hemodiálise (BORGES, 1997), em indivíduos com sintomas clínicos de hepatite (SILVA, 2002) e em profissionais de laboratório (SILVA, 2005).

A ausência de dados em relação aos marcadores de infecção para o VHB em CD de Goiânia - Goiás, bem como da resposta vacinal para aqueles profissionais que receberam a vacina, constituem justificativa para este estudo.

2- HEPATITE B

2.1 O VÍRUS DA HEPATITE B

O VHB é um vírus DNA protótipo da família *Hepadnaviridae*, pertencente ao gênero *Orthohepadnavirus* (ICTV, 2007).

O vírion completo foi primeiro observado por microscopia eletrônica por Dane em 1970, e compreende uma partícula de 42 nm com dupla camada. Sua camada externa é uma lipoproteína de envelope contendo as proteínas virais (S, M e L), sendo a proteína S denominada HBsAg, o antígeno de superfície do VHB. Internamente o *core* ou nucleocapsídeo é formado pela proteína estrutural denominada HBcAg, o antígeno do core da hepatite B. Dentro do core está o DNA viral e a enzima DNA polimerase RNA dirigida, a transcriptase reversa. Um terceiro antígeno, designado antígeno e da hepatite B (HBeAg), foi descrito por Magnius & Espmark e é considerado um marcador de infectividade (GANEM, 2006).

O DNA viral é uma molécula pequena, de 3,2 Kb, de fita parcialmente dupla cujas extremidades 5' formam a coesão que estabelecem a forma circular. Esta molécula tem uma estrutura não usual, que são as duas fitas não perfeitamente simétricas. A fita negativa, externa, é mais longa, completa e possui quatro quadros de leitura aberta (*Open Reading Frame* - ORF): Pré-C/C, P, Pré-S/S e X, que codificam as proteínas estruturais e não estruturais do vírus. A fita positiva, interna, é menor e incompleta. A extremidade 5' de ambas as fitas apresentam uma pequena região de repetições de 11 nucleotídeos (*Direct Repeats* - DR), DR1 e DR2, nas fitas negativa e positiva, respectivamente. Estas repetições de nucleotídeos estão envolvidas na iniciação da replicação de suas respectivas fitas (GANEM, 2006) (Fig. 1).

A ORF P codifica a polimerase viral, responsável pela atividade enzimática central na replicação genômica e também codifica uma proteína terminal encontrada na fita negativa do DNA. A ORF Pré-S/S codifica as proteínas de superfície viral, proteínas S (*Small*), M (*Middle*) e L (*Large*), sendo a S, o HBsAg. A ORF Pré-C/C é responsável pela síntese das proteínas e (HBeAg) e c (HBcAg) (GANEM, 2006).

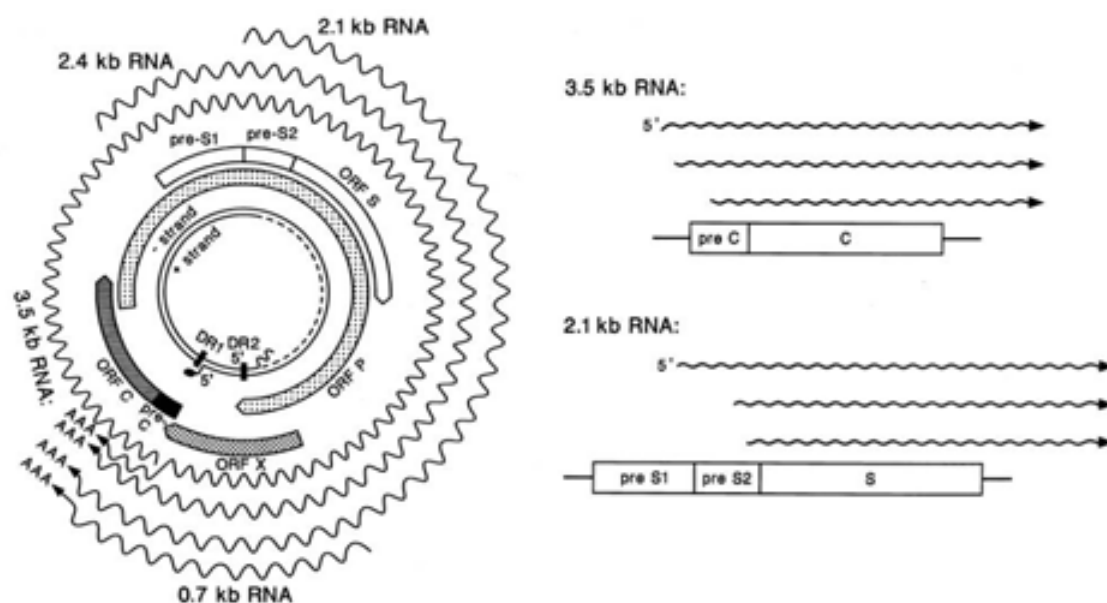


Figura 1 – Representação diagramática da organização do genoma do VHB. O círculo interno representa o DNA do vírus (Fonte: GANEM & SCHENEIDER. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. In: Fields Virology. 2006)

A ORF X codifica a proteína X, a qual possui uma função ainda não completamente esclarecida, muito embora seja admitido que ela seja uma proteína reguladora complexa requerida para infectividade *in vivo* (GANEM, 2006; ICTV, 2007).

Há uma variabilidade natural do VHB, cujo impacto no curso clínico da doença ainda é objeto de investigação. Considerando os subtipos de HBsAg, admite-se a existência de oito sorotipos de VHB (adr, ayr, ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, adw2 e adw4) (SCHAEFER, 2005). Os genótipos do VHB diferem entre si em 8%, considerando o sequenciamento genômico completo ou 4% do sequenciamento da região S do genoma. Considerando estas diferenças, são reconhecidos os genótipos A, B, C, D, E, F, G e H, que têm distribuição geográfica irregular e guardam uma correlação parcial com os subtipos sorológicos. Na América do Sul são observados principalmente os genótipos A e F, e os subtipos adw4, adw2 e ayw1. A análise

filogenética mostra ainda que há subtipos genotípicos e que recombinação intertípica ocorre entre os genótipos A e B (OKANOUE; MINAMI, 2006).

2.2 INFECCÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

O estudo dos primeiros passos do ciclo de vida do VHB e a infecção em humanos tem como obstáculo a falta de um sistema de infecção *in vitro* sensível e factível. O conhecimento disponível resulta de estudos de infecção primária do vírus da hepatite B de pato (DHBV). Considerando as diferenças na composição e seqüência das proteínas de superfície do VHB e do DHBV, o grau de informação do DHBV que se aplica ao VHB em humanos pode ser limitado. Então a maioria dos passos iniciais do ciclo de vida do VHB permanece incerta. Os processos de ligação do vírus às células e a penetração através das membranas celulares e subsequente liberação do genoma são ainda desconhecidos. Embora o VHB seja considerado altamente eficiente em estabelecer infecção em indivíduos após uma exposição percutânea, as culturas de células são altamente refratárias à infecção pelo VHB (LU; BLOCK, 2004).

A resposta imune do hospedeiro influencia o curso da infecção pelo VHB. Na hepatite fulminante, uma resposta imune vigorosa está associada com lesão hepática grave, mas também com um rápido desaparecimento viral. Ocorre em cerca de 1 a 2% das pessoas com relato de infecção aguda com índice de mortalidade entre 63 e 93% dos casos (MAHONEY, 1999). Em neonatos, com o sistema imune imaturo, a infecção resulta em um índice de 90% de infecção crônica, comparado a 30% em crianças infectadas de 1 a 5 anos de idade e 5% em adultos (VILLENEUVE, 2005).

Na infecção aguda, há uma fase de incubação inicial, a qual leva de 2 a 6 semanas, seguida da fase aguda com elevação das aminotransferases no soro. Esta se resolve então com a normalização dos testes de função hepática e, embora o HBsAg usualmente persista por maior tempo, há o desaparecimento do vírus do soro. Entretanto o vírus pode persistir no fígado por toda a vida, podendo haver reativação em situação, por exemplo, de transplante do órgão (VILLENEUVE, 2005).

Na infecção crônica há uma fase inicial de tolerância imune, em que é observada alta carga viral do VHB, o HBeAg é positivo com os níveis de aminotransferases normais. Esta fase é principalmente vista nos portadores crônicos infectados ao nascimento e é mais rara em pacientes infectados na idade adulta. Esta fase de

tolerância é semelhante ao período de incubação, exceto que pode levar décadas. É seguida por uma fase de competência imune em que uma resposta imunológica leva à necrose dos hepatócitos. A infecção pode ser sintomática ou assintomática. Altas cargas virais e HBeAg persistem, mas podem ser acompanhadas por hepatite crônica com níveis alterados de aminotransferases e dano hepático progressivo, o que pode levar a cirrose, CHC ou morte (VILLENEUVE, 2005).

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

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

2.3 SIGNIFICADO DOS MARCADORES SOROLÓGICOS E MOLECULARES DO VHB NO CURSO DA INFECÇÃO

Os avanços recentes em biologia molecular expandiram o conhecimento da biologia do VHB considerando os mecanismos da doença hepática e o desenvolvimento de CHC associado com a infecção pelo VHB (OKANOUE; MINAMI, 2006).

Não obstante, o ensaio imunoenzimático para detecção dos marcadores sorológicos ainda é o método padrão utilizado para determinar infecção pelo VHB e resposta vacinal. Anticorpos específicos são formados contra todos os antígenos virais e, assim, por meio da avaliação do sistema antígeno-anticorpo, pode-se estabelecer um diagnóstico laboratorial da infecção, bem como de seu curso evolutivo (ver Glossário de marcadores).

A detecção do HBsAg é possível após um período de incubação variável entre 28 e 180 dias, entre duas e quatro semanas após a elevação das transaminases, e entre três a cinco semanas antes da fase aguda. Este pode persistir no caso de evolução para

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

A presença do HBeAg, proteína circulante derivada de formação comum ao HBcAg, correlaciona-se com presença de replicação viral. O seu desaparecimento, associado à detecção do anti-HBe, é visto como ausência de replicação viral e resolução espontânea da infecção (CUSTER, 2004).

O HBcAg, proteína estrutural do capsídeo viral, não é comumente encontrada na corrente circulatória, mas a avaliação de anticorpo para o HBcAg em espécimes clínicos do fígado pode ser realizada. A resposta imune ao HBcAg nos hepatócitos leva à destruição de células infectadas (CUSTER, 2004).

O anti-HBcAg é detectável em pacientes que foram expostos ao VHB; não é um anticorpo protetor e a sua presença não pode ser usada para distinguir infecção aguda de crônica. Nas triagens sorológicas pesquisa-se o anti-HBcAg total, sem diferenciação entre IgG e IgM. O anti-HBcAg IgM é marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção, e o anti-HBcAg IgG é um marcador de longa duração, presente nas infecções agudas e crônicas, representando contato prévio com o vírus (CUSTER, 2004).

O perfil sorológico anti-HBcAg isolado é anômalo ou não clássico, podendo ser observado em cinco situações principais segundo Silva (2003): 1) Fase de janela imunológica, observada em infecção aguda em resolução, quando o HBsAg desaparece e o anti-HBsAg aparece algumas semanas após. Durante este período, os complexos imune-específicos adquirem grande importância, uma vez que os indivíduos poderão ser infectantes, embora não sejam identificados por métodos padronizados; 2) Imunidade relacionada a infecções ocorridas há muitos anos com a concentração do anti-HBsAg muito baixa, tornando-se não detectáveis no decorrer do tempo, mas com a permanência do anti-HBcAg. Apesar da eventual ausência de anti-HBsAg, estes indivíduos podem estar protegidos contra reinfecção por mecanismos celulares imunes, com acentuada memória imunológica; 3) Este perfil pode indicar uma infecção crônica de baixa atividade confirmada por reação em cadeia pela polimerase (PCR) discretamente reagente, devido a uma carga viral baixa,

raramente superior a 10^4 genomas virais/cópias/mL. Entretanto, tais concentrações podem ser superiores a 10^6 genomas virais/cópias/mL em casos de concomitância com vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou vírus da hepatite C (VHC); 4) Transferência passiva de anti-HBcAg da mãe para o filho ao nascimento, e 5) Resultado falso-positivo.

Esta condição, em que o HBsAg e o anti-HBsAg estão negativos, é compatível não somente com infecção aguda e resolvida, mas também com infecção crônica pelo VHB. Em áreas de baixa prevalência do VHB, como em vários países da Europa e nos EUA, o perfil anti-HBcAg isolado é encontrado em 10 a 20% de todos os indivíduos com marcadores do VHB. Em 10% desses indivíduos, o DNA do VHB é detectável por PCR. A frequência de positividade ao DNA do VHB por PCR em indivíduos anti-HBcAg isolado é inferior a 7% em países de baixo risco como Estados Unidos da América (EUA), Canadá e Japão, podendo ser superior a 30% em indivíduos de alto risco como os portadores de VIH ou de transaminases elevadas. Pouco se sabe sobre a evolução tardia dos indivíduos, a maioria parece permanecer portadores saudáveis. Contudo alguns estudos sugerem que o desaparecimento do HBsAg pode ser compatível com a progressão para cirrose e CHC, particularmente quando em associação com o VHC (GUNSON, 2003; CHEMIN; TREPO, 2005; ALENCAR, 2007).

As reações sorológicas para o anti-HBcAg podem ter resultados divergentes quando realizadas com kits comerciais diferentes, em especial para as amostras que exibem a reatividade próxima do ponto de corte da reação, o que as torna mais propensas à falsa-positividade. Neste caso recomenda-se repetir o teste, de preferência com outro kit, após algumas semanas ou meses (SILVA, 2003).

Aliada à triagem sorológica, a detecção do DNA viral permite inferir sobre o risco potencial de transmissão e o curso da doença. Para indivíduos HBsAg ou HBeAg positivos, a infectividade está bem estabelecida. Para os indivíduos com antigenemia negativa, com marcadores de exposição prévia, anti-HBcAg/ antiHBsAg positivos ou anti-HBcAg isolado, a detecção do DNA viral no soro é importante (CHANGOTRA; SEHAJPAL, 2005; TSUBOI, 2006).

Embora atualmente exista uma tendência de maior utilização destas técnicas moleculares, como hibridização e PCR, o alto custo e as dificuldades técnicas para muitos laboratórios ainda têm limitado a sua utilização. No entanto esta é uma questão importante para a triagem de sangue e de órgãos para doação, uma vez que casos de

transmissão de VHB têm sido documentados em órgãos ou tecidos liberados pela triagem sorológica (WEBER, 2005; ALMEIDA; CARDOSO, 2006).

Aliada à detecção de DNA viral no soro, a determinação quantitativa dos níveis de DNA do VHB é especialmente importante no diagnóstico precoce, no controle da doença e no monitoramento da eficácia de terapias antivirais. Durante a infecção pelo VHB, a presença ou a ausência do HBeAg serve como marcador do estado replicativo do vírus embora haja a possibilidade de mutação na região pré-core, o que leva à não secreção do HBeAg. A quantificação do DNA do VHB no soro, neste caso, fornece uma informação valiosa do nível de replicação viral (CHANGOTRA; SEHAPJAL, 2005).

Por outro lado, as medidas de carga viral em PAS com antigenemia negativa para o VHB são também muito úteis na determinação de risco de transmissão em serviços de saúde (ROGGENDORF; VIAZOV, 2003). Diferentes técnicas moleculares têm sido disponibilizadas com a finalidade de determinar carga viral. Neste sentido um estudo de colaboração internacional foi desenvolvido em busca de validação e padronização destas técnicas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Uma avaliação do desempenho de vários ensaios de quantificação de DNA em diferentes laboratórios, uma boa correlação de equivalentes genômicos e uma alta sensibilidade foram determinadas, sendo que o limite de detecção de 10^5 cópias/mL foi considerado o melhor recurso para investigação de indivíduos com baixa infectividade (SALDANHA, 2001a; SALDANHA, 2001b).

O nível de DNA do VHB no soro de 10^5 cópias/mL tem sido proposto para diferenciar hepatite B crônica de estado portador inativo (CHANGOTRA; SEHAJPAL, 2005). No entanto investigações mais detalhadas são necessárias para esclarecer o significado da carga viral durante os vários estágios clínicos da infecção pelo VHB, especialmente em diferentes populações ou áreas geográficas (OKANOUE; MINAMI, 2006). Um teste quantitativo com menor limite de detecção pode ser de imenso valor, mas deve ser um método factível, efetivo e de custo que possa ser aplicado na rotina de laboratórios clínicos (VAN DER EIJK, 2006)

A variabilidade genotípica é observada em subgrupos de origem geográfica e étnica distintos. Para o entendimento do papel desta variabilidade natural do VHB em termos de doença, a identificação dos genótipos do VHB é importante e o desenvolvimento de testes factíveis e de melhor custo são essenciais. O padrão ouro para a genotipagem é o sequenciamento completo ou de parte do genoma.

Adicionalmente, métodos baseados em PCR têm sido descritos, como a *multiplex* PCR para detecção de genótipos (SCHAEFER, 2005).

2.4 EPIDEMIOLOGIA

2.4.1 Hepatite B na população em geral

Para avaliar a prevalência atual da infecção pelo VHB e reexaminar a epidemiologia da infecção, uma revisão estruturada foi conduzida baseada na literatura disponível de mais de 30 países no mundo para as seis regiões adotadas pela OMS. Concluiu-se que a prevalência de infecção crônica continua altamente variável, de 10% em alguns países da Ásia e Pacífico Ocidental a menos de 0,5% nos EUA e alguns países da Europa, e que a estimativa global do número de indivíduos infectados estava em torno de 350 milhões (CUSTER, 2004). A OMS apresenta uma estimativa global em torno de 367 milhões de infectados pelo VHB (SHEPARD, 2006).

A soroprevalência do VHB foi estimada para seis países da América Latina, com uma população em torno de 400 milhões. Os países pesquisados neste estudo foram a Argentina, o Brasil, o Chile, a República Dominicana, o México e a Venezuela, com um total de 12.085 indivíduos sendo pesquisados. Este estudo apresentou uma estimativa de seis milhões de portadores crônicos pelo VHB e ocorrência de 400.000 novos infectados por ano, dos quais 10-70% pode evoluir para CHC. Os maiores índices de soroprevalência foram observados na República Dominicana (21,4%) e no Brasil (7,9%), e os mais baixos, no México (1,4%) e no Chile (0,6%) (TANAKA, 2000).

Esta variabilidade no padrão de endemicidade entre países da América Latina foi também observada em outro estudo, sendo alta endemicidade encontrada na região da bacia Amazônica, que compreende parte do norte do Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela. Dos quatro mecanismos de transmissão do VHB, pensa-se ser a via sexual a mais comum na América Latina. Já a transmissão vertical e perinatal não desempenham um grande papel, a não ser nas áreas de alta endemicidade, assim como o uso de drogas injetáveis, considerado não muito elevado, embora esteja aumentando (PARANA; ALMEIDA, 2005). A relação entre grupos sócio-econômicos mais baixos e aumento na prevalência da infecção pelo VHB foi observada somente no Brasil dentre os países da América Latina estudados por Tanaka (2000).

O estudo no Brasil que compôs o quadro epidemiológico da América Latina, relatado por Tanaka (2000), foi realizado em municípios de quatro regiões brasileiras distintas entre 1996 e 1997, do qual participaram 3653 voluntários, com idade entre um e 40 anos, sendo 2090 da região Sudeste, 613 da Norte, 489 da Nordeste e 461 da Sul. A prevalência global obtida foi 7,9%, um padrão intermediário de endemicidade para o VHB, com uma grande variabilidade entre as regiões estudadas, sendo o maior índice observado na região norte (21,4%) e o menor na nordeste (1,2%). As regiões sul e sudeste tiveram índices intermediários, 7,6% e 5,2%, respectivamente. Em áreas de baixa e média prevalência, a infecção primária pelo VHB ocorre basicamente entre adolescentes e adultos, enquanto que nas áreas endêmicas esta se dá principalmente a partir da infância, sendo importante a transmissão vertical, a perinatal e a intra-familiar (CLEMENS, 2000).

Os inquéritos soro-epidemiológicos no Brasil, como regra, têm sido restritos a grupos de indivíduos que apresentam fatores ou comportamentos de alto risco como: PAS, profissionais do sexo, prisioneiros, pacientes com Doenças sexualmente Transmissíveis (DST), usuários de drogas endovenosas e pacientes de hemodiálise (CARDOSO, 1990; FERES FILHO, 1991; AZEVEDO, 1994; BORGES, 1997; CAMILO, 1998; FERNANDES, 1999; AGUIAR, 2001; RODRIGUES, 2002; SOUZA, 2004; BATISTA, 2006). Outros estudos em populações específicas, como de primodoadores ou de demanda para exames de sangue foram realizados (MARTELLI, 1990; MIRANDA, 2000), porém, estudos abertos, que sejam representativos da população em geral no Brasil são escassos (FOCACCIA, 1998; CLEMENS, 2000).

No contexto e com o objetivo de contribuir para a definição da situação epidemiológica nacional, um estudo foi realizado com indivíduos jovens das cinco regiões do Brasil, mostrando alto índice de infectados com grande variação na soroprevalência do VHB entre as cinco macrorregiões. No estudo participaram 7.372 jovens das Forças Armadas do Brasil com idade de 17 a 22 anos, durante o ano de 2002. Uma prevalência global do HBsAg de 2,6% foi encontrada, sendo de 1,0% na região sudeste a 3,9% na nordeste. Na região centro-oeste a prevalência foi de 2,2% sendo os maiores índices no Distrito Federal e Mato Grosso (TOLEDO, 2005).

Em Goiânia, no centro-oeste do Brasil vários estudos de soroprevalência pelo VHB foram desenvolvidos desde a década de 1990 em populações específicas incluindo as de risco (Quadro 1) e entre estas os PAS (Quadro 2).

Quadro 1 - Estudos de soroprevalência pelo vírus da hepatite B em grupos específicos (não profissional da área da saúde) em Goiânia-GO , 1990 – 2007.

AUTOR	ANO	POPULAÇÃO	AMOSTRA (N)	HBsAg (%)	Marcador de infecção* %	Fatores de risco associados
Martelli	1990	Primodoadores e prisioneiros	1033 e 201	1,9 e 2,1	12,8 e 26,4	<i>Idade maior, encarceramento e tatuagem</i>
Cardoso	1990	Feminina urbana	475	0,2	6,1	<i>Idade</i>
Rosa	1992	Pacientes com Hanseníase	83 e 171	4,8 e 8,8	16,9 e 50,3	<i>Ser paciente institucionalizado quase 4 vezes mais de risco</i>
Porto	1994	Meninos de/na rua	496	2,0	15,5	<i>Condição de morar na rua e atividade sexual.</i>
Cardoso	1996	Gestantes/parturientes	1459	NINE***	7,5	<i>DST e transfusão de sangue</i>
Borges	1997	Pacientes de centros de diálise	175	0,6	63,4	<i>Tempo de tratamento hemodialítico</i>
Teles	1997	Pacientes de hemodiálise	282	12,0	56,7	<i>Gênero masc. hepatite/icterícia e tempo de hemodiálise.</i>
Silva	2002	Indivíduos com evidência de Hepatite	1396	14,5	50,7	<i>NINE***</i>
Souza	2004	Pacientes com dependência química ou com S. de Down	433	1,6	21,0	<i>Reinternação e promiscuidade sexual.</i>
Oliveira	2006	Adolescentes de famílias de baixa renda	664	0,1	5,9	<i>Idade maior, procedência de outros estados e uso de piercing.</i>

* marcador de infecção pelo VHB – anti-HBcAg ou HBsAg

** PAS – profissional da área da saúde

*** NINE – Não informado ou Não estudado

Na década de 90 a soroprevalência variou de 6,1% (população feminina urbana) a 63,4% (pacientes de centros de diálise), e a partir do ano 2000 os índices

foram de 5,9% (adolescentes de famílias de baixa renda) a 50,7% de pacientes com evidência de hepatite (SILVA, 2002; OLIVEIRA, 2006).

Considera-se que fatores demográficos bem como comportamentais de uma determinada população sejam relevantes para a infecção pelo VHB (CDC, 2003c; WHO, 2003; BRASIL, 2006b). No entanto a soroprevalência da infecção pelo VHB apresenta diferenças entre estudos para alguns fatores, como mostra um estudo feito com a população em geral na cidade de São Paulo, com amostragem bem definida e representativa, onde não se observou diferença entre gêneros, áreas profissionais, outras ocupações e nem entre diferentes níveis educacionais (FOCACCIA, 1998). Neste sentido não foram observadas diferenças na soroprevalência entre os jovens das cinco regiões brasileiras quanto à etnia, escolaridade e renda familiar (TOLEDO, 2005). Por outro lado um determinante comum para o aumento da soroprevalência para o VHB, observado em vários estudos, tem sido a idade (CARDOSO, 1990; MARTELLI, 1990; FOCACCIA, 1998; CLEMENS, 2000; TOLEDO, 2005; OLIVEIRA, 2006).

2.4.2 Hepatite B em profissionais de saúde

A incidência da infecção pelo VHB em profissionais de saúde diminuiu substancialmente desde os anos 80, sendo que este declínio absoluto é atribuído às medidas de precauções padrão, que incluem adoção de precauções de barreira, uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e aumento nos níveis de cobertura vacinal (BELTRAMI, 2000; KOHN, 2003). Como resultado, a incidência de infecção pelo VHB em PAS é atualmente menor do que na população em geral (ROGGENDORF; VIAZOV, 2003). Isto pode ser visto a partir de dados do Programa de Vigilância das Hepatites Virais dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos EUA, em que o número estimado de PAS infectados por ano era de 386 por 100.000 em 1983, passando para 9,1 por 100.000 em 1995. A incidência estimada em PAS em 1983 era três vezes a incidência na população em geral (122 por 100.000), e passou para cinco vezes menos que a incidência na população em 1995 (50 por 100.000) (CLEVELAND; CARDO, 2003).

No Brasil, estudos anteriores à Campanha Nacional de Vacinação para PAS em 1994 ou que incluem profissionais que estiveram expostos numa etapa anterior mostram prevalências de infecção pelo VHB acima de 20% (FERNANDES, 1999;

CARDOSO, 1990). Em Odontologia os estudos de soroprevalência pelo VHB neste período constituíram as evidências para admitir que estes profissionais fossem de duas a cinco vezes mais de risco de contrair o VHB que a população em geral, sendo as maiores freqüências observadas entre os CD de especialidade cirúrgica. Esta afirmativa foi divulgada em manual dirigido e distribuído aos CD pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil na década de 90 (BRASIL, 1994). No contexto, avaliações sorológicas do VHB em CD no Brasil na década de 90 encontraram soroprevalência de 10,4% a 31,2% (FERES FILHO, 1991; BALDY, 2003; CAMILO, 1998).

Em Goiânia foram realizados três estudos de soroprevalência do VHB em PAS (Quadro 2). O primeiro foi realizado na década de 90 em trabalhadores de hospitais, onde se observou uma soroprevalência para o VHB de 23,4% (AZEVEDO, 1994). Outros dois estudos foram realizados na década seguinte, em um período pós Campanha Nacional de Vacinação, com trabalhadores de centros de hemodiálise e em PAS de laboratórios, tendo sido observados índices de infecção pelo VHB de 24,3% e 24,1%, respectivamente (LOPES, 2001; SILVA, 2005).

Quadro 2 - Estudos de soroprevalência pelo vírus da hepatite B em profissionais da área da saúde em Goiânia-GO, 1994 - 2007.

AUTOR	ANO	POPULAÇÃO	AMOSTRA (N)	HBsAg (%)	Marcador de infecção* %	Fatores de risco associados
Azevedo	1994	PAS**/ hospitais	625	2,3	23,4	Idade acima de 30 anos, gênero masculino, tempo de profissão acima de 10 anos e contato com sangue na atividade laboral.
Lopes	2001	PAS**/ hemodiálise	152	0,7	24,3	Tempo de profissão, acidente ocupacional, não uso de EPI
Silva	2005	PAS/ laboratórios	648	0,7	24,1	Contato com fluidos biológicos na atividade laboral e ser trabalhador da limpeza.

* marcador de infecção pelo VHB – anti-HBcAg ou HBsAg

** PAS – profissional da área da saúde

A análise dos fatores de risco para infecção pelo VHB em PAS, incluindo dentre estes os CD, mostra uma associação da infecção com a idade, o tempo de exercício profissional, o contato profissional com sangue/pacientes/outras fluidos corporais, especialidades cirúrgicas, áreas de risco máximo na instituição, o relato de acidente ocupacional com material biológico e o não uso de EPI ou o seu uso com menor frequência (AZEVEDO, 1994; CAMILO, 1998; FERNANDES, 1999; LOPES, 2001; CIORLIA; ZANETTA, 2005). Índice de infecção maior no gênero masculino pôde ser observado em alguns estudos (AZEVEDO, 1994; CIORLIA; ZANETTA, 2005).

Em relação ao local de trabalho na instituição, os maiores índices de infecção estão entre os PAS que trabalham na hemodiálise, o pessoal de laboratório, a equipe de enfermagem, os médicos e o pessoal da limpeza. Os PAS que trabalham na hemodiálise apresentam significativamente maior risco entre todos os trabalhadores de hospitais, chegando a um índice de infecção de 77,0% (AZEVEDO, 1994). Outros locais considerados de risco máximo, com taxas de infecção pelo VHB entre 30 e 50% são: ambulatórios, bancos de sangue, clínica cirúrgica e emergência (CIORLIA; ZANETTA, 2005). Os locais de menor risco compreendem a administração, sala de aula, serviços gerais e outros setores que não envolvem contato com material biológico de pacientes (AZEVEDO, 1994; FERNANDES, 1999).

A relação entre a presença de marcadores sorológicos para o VHB e idade ou tempo de profissão retrata o risco associado à exposição a material biológico de pacientes. Isto pôde ser visto num estudo realizado em Belo Horizonte-MG em que a soroprevalência da infecção pelo VHB aumentou de 6,8% dentre os estudantes de odontologia da etapa pré-clínica para 7,1% nas etapas clínicas e para 23,3% dentre os CD estudados (OTTONI, 1995).

No estudo de Ottoni (1995) foi também observado que a positividade ao VHB aumenta com a idade não somente pelo tempo de exposição, mas também em função de maior adesão às medidas de proteção entre os mais jovens. Assim o estudo mostrou que, enquanto 91,7% dos estudantes relataram fazer uso constante da máscara, apenas 49,8% dos CD o faziam. Também em relação ao uso de luvas, 16,7% dos estudantes e 9,4% dos CD declararam seu uso regular (OTTONI, 1995).

Outro estudo em CD do Rio de Janeiro observou adesão à vacina em 78,0% daqueles com até 20 anos de profissão, e em 48,9% daqueles com mais de 21 anos,

sendo que a prevalência de marcadores sorológicos nesta última categoria foi de 23,3%, e menos de 10% nos demais (CAMILO, 1998).

A vacina tem um impacto positivo significativo na epidemiologia da infecção pelo VHB. Os estudos realizados antes da Campanha Nacional de Imunização contra o VHB em PAS, no Brasil, encontraram altas prevalências de infecção em CD como, 11,9% (FERES FILHO, 1991) e 23,5% (OTTONI, 1995). Estudo realizado em 1998 - portanto logo após a campanha de vacinação em 1994 - observou que, dentre os CD vacinados, 6,6% tinham marcador de infecção; já nos CD não vacinados o índice observado foi de 20,6% (CAMILO, 1998). Estudos em CD a partir do terceiro milênio, no Brasil, apontam para uma diminuição dos índices de infecção pelo VHB nesta população, em torno de 10% (9,5%, 8,9% e 10,8%) para os marcadores sorológicos de infecção prévia, e menos de 1% de portadores (RODRIGUES, W., 2003; RODRIGUES, V., 2002; BATISTA, 2006).

Os resultados destes estudos apontam para um inquestionável impacto positivo da vacinação. No entanto a adesão a outras medidas de proteção, além da vacina - precauções padrão - também contribuiu para a mudança na epidemiologia da infecção pelo VHB a partir dos anos 90. A utilização de EPI referida por participantes destes estudos passou a ser de quase totalidade na frequência, especialmente para luvas e máscaras, tanto no serviço público quanto no privado (CAMILO, 1998).

Os estudos em CD falharam em encontrar diferenças nos marcadores sorológicos em relação a fatores de risco clássicos observados na população em geral como: história de hepatite e/ou icterícia; história de contato doméstico com pacientes hepáticos; história de cirurgias, transfusões, acupuntura e tatuagens, além do número mensal de atendimentos a pacientes de risco (FERES FILHO, 1991; OTTONI, 1995; CAMILO, 1998).

Por sua vez os fatores de risco ocupacionais têm mantido a tendência de aumento da prevalência de HBsAg e anti-HBcAg com o tempo de exercício profissional, a não adesão à vacina ou vacinação incompleta, o acidente perfurocortante com material biológico dos pacientes em CD susceptíveis e a não adoção das outras medidas de precauções padrão. Quanto a este último item, para uma população de CD que relataram uma média de 2 acidentes/ano, apenas 22,3% utilizavam recipiente específico para descarte de perfurocortante e 80% admitiram proceder o reencape manual de agulha (RODRIGUES, W., 2003)

2.5 TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B EM SERVIÇOS DE SAÚDE

A transmissão do VHB em serviços de saúde, na era pré-vacina, constituía um grave problema de saúde pública. Por outro lado o número de PAS infectados diminuiu nos últimos 20 anos, o que tem sido atribuído à vacinação e à adoção das outras medidas de precauções padrão nos cursos de formação da área da saúde bem como na prática dos serviços. Considera-se desta forma ser mínima a possibilidade de um PAS vacinado adquirir o VHB nas suas atividades profissionais. Entretanto nem todos os PAS são vacinados, e dentre os que o são, nem todos são respondedores. Adicionalmente os PAS que adquiriram o VHB na infância ou por exposição ocupacional em período que antecede a vacina representam um risco para seus pacientes (ROGGENDORF; VIAZOV, 2003).

2.5.1 Risco ocupacional do vírus da hepatite B e rotas de transmissão em Odontologia

A Hepatite B é considerada a mais importante doença infecciosa ocupacional para os profissionais de saúde. O alto risco de se infectarem está relacionado à prevalência de portadores crônicos na população assistida, à frequência de exposição a sangue e outros fluidos corpóreos e à alta infectividade do VHB (BONANNI; BONACCORSI, 2001). Por outro lado o profissional de saúde pode adotar medidas de proteção que permitam o atendimento de pacientes infectados pelo VHB, identificados ou não, de forma segura para si próprio, para os outros pacientes e para a equipe (ANDERS, 2000).

De um modo geral, para que a transmissão de um agente patogênico resulte em infecção, são necessárias algumas condições: a presença do agente patogênico de suficiente virulência e em número adequado para causar infecção, um reservatório ou meio que permita que o patógeno sobreviva e se multiplique, a transmissão da fonte para o hospedeiro, a porta de entrada e um hospedeiro susceptível (BELTRAMI, 2000).

Admite-se que a transmissão do VHB, em Odontologia, ocorra predominantemente por exposição percutânea ou de mucosa a sangue e fluidos corpóreos de pacientes, em especial após acidente perfurocortante com uma agulha contaminada com sangue de paciente HBsAg positivo. A probabilidade de transmissão do VHB após uma exposição ocupacional é dependente da concentração

de partículas virais infecciosas no fluido corpóreo implicado, do volume de material infectivo transferido e da via de inoculação. O risco para os PAS é aumentado frente a acidente perfurocortante com material biológico, e a maior frequência dos acidentes (63,4%) é de fonte desconhecida (CIORLIA; ZANETTA, 2005).

O VHB está presente em altos títulos no sangue e fluidos do soro, variando de algumas partículas virais a 10^9 vírions por mL. O volume médio de sangue inoculado durante um acidente com uma agulha anestésica é de aproximadamente 1µL, uma quantidade suficiente para conter mais de 100 doses infectantes do vírus. O risco de transmissão para uma pessoa não imune, após um acidente perfurocortante, é de pelo menos 30%, se o paciente fonte é HBeAg positivo, e menos de 6%, se o paciente é HBeAg negativo (BELTRAMI, 2000).

O risco de transmissão do VHB para o profissional ou para o paciente depende da prevalência de HBsAg positivos entre os pacientes ou entre os PAS, da frequência de exposição a sangue e/ou outros fluidos biológicos infectados, da probabilidade de transmissão seguindo uma única exposição e da proporção de PAS ou pacientes susceptíveis (BONANNI, 2003a). Então a estratégia de vacinar os PAS com a finalidade de eliminar os susceptíveis, diminui o risco ocupacional e também o risco para os pacientes.

Apesar de o VHB ter títulos mais altos no sangue, a infectividade associada à saliva, que apresenta títulos moderados (de 10^3 a 10^4 vezes mais baixos que no soro), deve ser considerada (VAN DER EIJK, 2004).

Vários estudos demonstraram a sobrevivência do VHB em superfícies por meses, e esta é a primeira condição para a transmissão por meio de instrumentos contaminados (THOMPSON, 2003). No contexto há possibilidade de sobrevivência do VHB em fluidos biológicos infectados oriundos de aerossóis gerados durante procedimentos odontológicos (TOROGLU, 2003).

No entanto, a transmissão de paciente para paciente, por meio de instrumento contaminado, só muito recentemente foi demonstrada (REDD, 2007). Neste caso a transmissão do VHB foi confirmada por sequenciamento genômico completo, associada com cirurgias orais realizadas com 161 min de intervalo de tempo. Por outro lado, uma investigação no ano de 2001 no Reino Unido não encontrou evidências de transmissão de patógenos de transmissão hematogênica (VHC, VHB e VIH) entre os pacientes atendidos no consultório de um dentista que admitiu o uso periódico de equipamento não esterilizado em pacientes. Nesta investigação foram identificados 4089 pacientes

expostos, dentre os quais 1696 foram contatados pelo serviço de saúde nacional e 1005 foram triados para avaliação sorológica (ROY, 2005).

No que tange à transmissão do VHB do profissional para o paciente, esta ocorre menos e tem mais recentemente sido investigada. O impacto do estado portador do VHB para o profissional de odontologia tem sido considerado significativo em função de relatos de casos de transmissão de infecção de um mesmo CD a vários pacientes. Há pelo menos 10 casos na literatura norte-americana investigados pelo CDC. Um caso que chama a atenção foi de um CD em Indiana, em 1984, que transmitiu o VHB a 26 pacientes durante a sua prática profissional. Ele desconhecia seu estado HBsAg positivo e, durante a investigação, o mesmo tipo antigênico observado no CD foi encontrado nos pacientes (COTTONE; PUTTAIAH, 1996).

2.5.2 Transmissão do vírus da hepatite B de profissionais de saúde para os pacientes

A maioria dos casos documentados de transmissão do VHB de um PAS infectado aos seus pacientes tem sido associada com a realização de procedimentos propensos à exposição (PPE). A maioria destes casos ocorreu nos anos 80, antes da vacina ser largamente utilizada e as outras medidas de precauções padrão serem adotadas (VAN DER EIJK, 2006). Alta infectividade está relacionada com positividade ao HBeAg e, por este motivo, este é o marcador usado para restringir cirurgiões de realizar PPE, como nos EUA (ROGGENDORF; VIAZOV, 2003).

Desde 1991, onze episódios de transmissão de VHB a pacientes de cirurgiões infectados foram relatados, nove na Inglaterra, um na Holanda e um nos EUA. Com exceção de um da Inglaterra, todos os casos envolviam profissionais infectados com mutantes pré-core e eram negativos para o HBeAg. Estes relatos de casos constituíram as evidências para as recomendações para PAS positivos para os marcadores de infecção pelo VHB quanto à importância da detecção e quantificação do DNA viral (GUNSON, 2003).

A transmissão durante cirurgia de PAS portadores - HBeAg soronegativos- a seus pacientes têm sido relatada recentemente, mas permanece um evento raro. Com o objetivo de reduzir este risco residual a pacientes, estudos têm sido empreendidos para definir os níveis de DNA do VHB em PAS portadores crônicos que realizam PPE (CORDEN, 2003; GUNSON, 2003; MAGNAVITA; PURO, 2003; VAN DER EIJK, 2006).

Num pequeno grupo de cirurgiões HBeAg negativos, dos quais a transmissão do VHB durante cirurgia era conhecida, a quantificação do DNA viral, a mutação pré-core e as transaminases séricas foram investigadas. As medidas do DNA do VHB nos soros dos seis cirurgiões que transmitiram HB variaram de 4×10^4 cópias/mL a $3,55 \times 10^9$ cópias/mL. A mutação pré-core parece não ter afetado o nível de DNA. Os dados transversais foram usados para prever a perda potencial de PAS, dependendo da escolha desses marcadores para declarar a continuidade para estes PAS realizarem cirurgia, sendo que tais dados compõem a base científica para as recomendações do ofício circular (2000/020) do Departamento de Saúde do Reino Unido (CORDEN, 2003).

No Reino Unido ficou estabelecido que todos os PAS HBeAg positivos, bem como aqueles HBeAg negativos com níveis de DNA do VHB acima de 10^3 eqg/mL, estão proibidos de realizar PPE. Desde então os níveis de DNA do VHB, a infectividade e possibilidade de transmissão considerando estes níveis, associados à permissão para PAS realizarem PPE, tornaram-se objeto de discussão na comunidade científica, o que tem sido visto em artigos de revisão, consensos e editoriais (CARMAN; CAMERON, 2003; GUNSON, 2003; MAGNAVITA; PURO, 2003; ROGGENDORF; VIAZOV, 2003; SCHALM; BUSTER, 2003; REITSMA, 2005; VAN DER EIJK, 2006).

As recomendações para prevenir a transmissão do VHB de PAS para os pacientes variam muito no mundo, e esta foi a justificativa de um Encontro “Grupo do Consenso Europeu” em que participaram pesquisadores de 13 países. Antecipando o encontro, foi enviado um questionário para especialistas em vírus de transmissão hematogênica de 16 países requisitando informações de seus protocolos nacionais relacionados aos vários aspectos que envolvem o PAS infectado com o VHB e/ou VHC. As respostas enviadas pelos participantes formaram a base de um documento de discussão deste encontro para se chegar a um consenso de toda a Europa na identificação dos PAS infectados, as opções de tratamento e controle dos infectados e a proteção dos susceptíveis. Os resultados de todo o processo deu origem a um documento para complementar as diretrizes já existentes ou para formar a base para o desenvolvimento de novas, com as recomendações para reduzir o risco de transmissão de PAS infectados para os pacientes. Os autores enfatizam que estas recomendações são aplicáveis a todos PAS que realizam PPE (GUNSON, 2003).

Dados deste documento revelam ainda que a frequência de PAS que estão ativos na profissão e que são portadores de HBsAg varia de 0,3% a 3,0%, e aqueles com evidência de infecção passada (anti-HBcAg positivo) é significativamente maior, variando de 4,0% a 30,0% (GUNSON, 2003).

A proteção dos pacientes de PAS infectados pode ser alcançada por meio da prevenção da infecção no PAS, da identificação dos infectados e da restrição dos infectados de realizarem procedimentos de alto risco. Entretanto existem diferenças significantes no número e tipo de políticas de prevenção adotadas por diferentes países, mas é consenso que reduzindo-se a incidência de infecção pelo VHB em PAS, diminuirá também o risco de transmissão a pacientes. A proteção dos PAS de infecção pelo VHB compreende dois elementos centrais: a adoção das precauções padrão e a vacinação (GUNSON, 2003).

Outro consenso é de que todo PAS que realiza PPE deve ter a sua resposta vacinal documentada/registrada com o objetivo de identificar as suas condições de respondedores ou de não respondedores na vacinação primária quando pode ser avaliada a necessidade de um segundo esquema vacinal (AVERHOFF, 1998; KIM; NAFZIGER, 2003). Assim os níveis de anti-HBsAg acima de 100 UI/L são desejáveis, e os níveis entre 10 e 100 UI/L podem ser falsamente sugestivos de imunidade. Além disso, há evidências com base em vários estudos de que estes níveis baixos de anti-HBsAg podem mascarar uma infecção pelo VHB, seja no estado portador ou numa condição de infecção aguda que tenha produzido níveis baixos de anticorpos (GUNSON, 2003). Com estas considerações, é imperativo que todo PAS que realiza PPE e que apresente a concentração de anti-HBsAg de 10-100 UI/L deva ser avaliado para infecção pelo VHB (MAGNAVITA, 2003).

Dentre as recomendações do Grupo de Consenso Europeu tem-se que “todo PAS que realiza PPE, incluindo os estudantes de medicina, enfermagem e odontologia, deve fornecer uma comprovação de sua resposta vacinal (anti-HBsAg) antes de iniciar o contato com pacientes, e se o antiHBsAg for negativo, o PAS deve receber uma dose de reforço da vacina e avaliar sua resposta pelo menos um mês após”. As implicações da resposta ao anti-HBsAg são diferentes para os PAS que realizam ou não PPE. Assim para os PAS que não realizam PPE, os níveis >100 são desejáveis, e para os que realizam, os níveis >100 são requeridos. Se na avaliação o PAS apresenta entre 10 e 100 e o HBsAg é negativo, não é imperativo alcançar o nível de 100UI/L. Mas se o profissional for não respondedor (<10 UI/L), testa-se o

HBsAg, já se este for negativo, ele deve ser aconselhado sobre sua condição de susceptível (MAST, 2006).

Por sua vez, as recomendações para PAS nos EUA são diferentes. O adulto imunocompetente que, após a vacinação primária, teve resposta com níveis de anti-HBsAg >10 UI/L é considerado protegido e não há mais nada a fazer. Então não há necessidade de avaliações posteriores e não há indicação de reforço, com exceção para imunocomprometidos (MAST, 2006).

Quanto ao Brasil, não há restrições estabelecidas para PAS portadores do VHB que realizam PPE e também não há determinações diferenciadas no que tange à resposta vacinal em PAS (BRASIL, 2006a; 2006b).

2.5.3 Os profissionais de saúde anti-HBcAg positivos: possibilidade de infecção oculta

Infecção oculta, silenciosa ou sorologicamente negativa foi relatada pela primeira vez há mais de 20 anos no contexto da transfusão de sangue em que houve transmissão do VHB de um doador anti-HBcAg positivo como único marcador (CHEMIN; TREPO, 2005). Desde então a infecção pelo VHB na ausência de HBsAg tornou-se um problema de debate por anos, mas sua existência e relevância clínica são agora suportadas por muitas publicações, editoriais e revisões (Fig. 2).

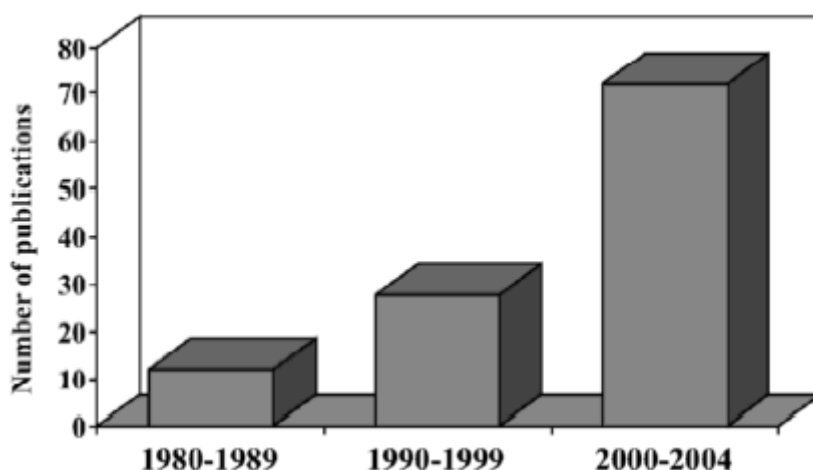


Figura 2 - Infecção oculta pelo VHB na literatura por 25 anos (Fonte: CHEMIN; TREPO, 2005).

Infecção oculta pelo VHB é definida pela detecção do DNA viral por PCR na ausência de HBsAg (CHEMIN, TREPO, 2005). O teste de DNA com PCR altamente

sensível tem-se tornado um parâmetro importante na clínica e favorecido o reconhecimento de infecção oculta em número crescente de casos.

O DNA do VHB na ausência de antigenemia HBs foi detectado nas seguintes situações clínicas: hepatite crônica presumivelmente viral, não relacionada a VHC; hepatite alcoólica atípica e CHC; reativação viral seguindo à imunossupressão; transmissão por meio de transplante; casos de transfusão e, também, a partir da transmissão experimental em chipanzés (BERGER, 2005; CHEMIN; TREPO, 2005).

Casos com maior gravidade quanto ao risco para reativação do vírus são de recebedores de transplante de rim com infecção resolvida pelo VHB, sejam eles com ou sem hepatite clínica. A reativação pode ocorrer meses ou anos após o transplante e o padrão sorológico pode não ser típico (BERGER, 2005). Evidências da importância da infecção oculta são demonstradas em quatro casos de pacientes com infecção crônica pelo VHB que negativaram o HBsAg e que desenvolveram CHC, embora já positivos para o anti-HBs (TSUBOI, 2006).

Durante a infecção oculta a carga viral no soro é usualmente baixa, com menos de 10^4 cópias/ml comparada à carga viral encontrada nos portadores crônicos de HBsAg (10^8 a 10^{11} cópias/ml). A viremia da infecção oculta pelo VHB pode flutuar com o tempo, mas é sempre inferior à do fígado. Os mecanismos pelos quais a replicação pelo VHB é mantida a um nível baixo não têm sido ainda esclarecidos (CHEMIN; TREPO, 2005).

O risco de desenvolvimento de cirrose hepática e CHC é significativamente maior em pacientes com hepatite crônica HBeAg negativo, com presença de mutação no promotor da região pré-core, além da idade avançada (LIN, 2005).

Indivíduos positivos ao anti-HBcAg isolado apresentam um perfil sorológico comum indicando exposição prévia ao VHB. Esta situação pode ser um teste falso-positivo ou pode indicar que o indivíduo teve o VHB, ou ainda que permanece portador. Estimular o surgimento de anti-HBsAg por meio de desafio com a vacina contra o VHB pode ser uma maneira efetiva de esclarecer esta condição, em especial para doadores de sangue. Em um estudo em 33 doadores de sangue anti-HBcAg isolado, 29 (88%) soroconverteram com a vacina. Dos 33 participantes, 24 tiveram a pesquisa de DNA no soro e todos foram negativos (SOUTO, 2001).

O DNA do VHB pode ser encontrado no soro de PAS com perfil sorológico anti-HBcAg positivo e/ou HBsAg positivo (BATISTA, 2006). Este estudo encontrou DNA viral por PCR em nove (17,6%) de 51 CD soropositivos para o VHB. Um

estudo no município de Goiânia, em 648 trabalhadores de laboratório, o DNA viral foi detectado por PCR em duas amostras HBsAg positivas e nenhum dos anti-HBcAg positivos (SILVA, 2005).

Considerando-se que os procedimentos odontológicos envolvem o uso de pequenos instrumentos perfurocortantes contaminados, em um ambiente pequeno, existem muitas oportunidades de um acidente percutâneo. A possibilidade de transmissão do VHB nestas circunstâncias está bem estabelecida a partir de uma fonte HBeAg positiva, sendo que uma ínfima quantidade de sangue (0,0001 mL) é suficiente para que a transmissão ocorra (KOHN, 2003). No entanto a infectividade e potencial risco de transmissão associada à infecção oculta necessita ainda ser determinada.

O risco de transmissão do VHB em Odontologia deve ser considerado na rota paciente a profissional, profissional a paciente e paciente a paciente. Para todas estas possibilidades há casos documentados a partir de portadores crônicos de HBsAg (IAC, 2007; BERGER, 2005; CHEMIN; TREPO, 2005). O significado da infecção oculta para o CD, seus auxiliares e pacientes necessita ser mais bem investigado. O primeiro passo é identificar nos estudos de soroprevalência a possível presença de infecção oculta em cirurgiões-dentistas.

2.6 PREVENÇÃO E CONTROLE

A principal forma disponível de prevenção de hepatite B é a imunização ativa por meio da vacina, que tem demonstrado ser efetiva e segura para prevenir a infecção pelo VHB (ÁLVAREZ, 2000; BONANNI; BONACCORSI, 2001; BLUMBERG, 2002; FLOREANI, 2004; CHEN; GLUUD, 2005; FITZIMONS, 2005; BRASIL, 2006b; CDC, 2006; MAST, 2006).

As vacinas comercialmente disponíveis conferem proteção pré-exposição e pós-exposição contra infecção pelo VHB. Dois tipos de vacina foram licenciados no início dos anos de 1980, inicialmente a derivada do plasma e subsequentemente a DNA-recombinante, sendo ambas efetivas na prevenção do VHB (CHEN; GLUUD, 2005). A sequência do HBsAg é utilizada na fabricação da vacina recombinante. Três doses intramusculares da vacina induzem uma resposta protetora em mais de 90% dos recebedores saudáveis, tornando-se protegidos de doença clínica e infecção crônica.

Em indivíduos mais jovens, o índice de resposta vacinal pode ser de 100% (OLIVEIRA, 2006).

Estudos de acompanhamento em crianças e adultos vacinados indicam que uma memória imunológica permanece intacta por pelo menos 12 anos, mesmo que os níveis de anticorpos (anti-HBsAg) tornem-se baixos ou não detectáveis (BELTRAMI, 2000; NAKAO, 2003; JARROSSON, 2004; FLOREANI, 2004).

O esquema mais aceito é o da administração intramuscular de três doses da vacina com 0, 1 e 6 meses. Em alguns países administra-se quatro doses com 0, 1, 2 e 12 meses por considerarem que o esquema produza níveis mais elevados de anti-HBsAg e uma proteção mais duradoura (BELTRAMI, 2000; MAST, 2006). Adicionalmente a vacina contra o VHB não aumenta os níveis de anti-HBsAg adquiridos por infecção natural (WANG, 2004).

A administração intradérmica com doses menores, 1 a 3 µg ao invés de 10-20 µg, tem sido uma alternativa proposta, com a possibilidade de diminuir custos com a vacina. Apesar de alguns resultados encorajadores, o principal problema com esta via de administração tem sido a dificuldade de padronização da técnica (ÁLVAREZ, 2000; BALDY, 2003).

Uma revisão sistematizada de 21 ensaios randomizados comparou as vacinas disponíveis nos aspectos: esquema vacinal, dose, via e sítio de administração da vacina derivada de plasma e da vacina recombinante. Como conclusão o estudo aponta para a evidência de que o tipo de vacina não apresenta diferença significativa em elicitar a resposta com nível protetor de anti-HBsAg, sendo ambas bem toleradas (CHEN; GLUUD, 2005).

As primeiras doses administradas iniciam a produção de anti-HBsAg e estimulam o sistema imune para uma resposta secundária. A terceira dose estimula a resposta secundária, atuando biologicamente como uma dose de reforço. A concentração de anticorpos em resposta às três doses oscila de 0 UI/L a 10000 UI/L sendo que a concentração de anti-HBsAg superior a 10 UI/L é considerada como nível protetor (ÁLVAREZ, 2000).

Sabe-se que a exposição primária ao HBsAg leva a uma proliferação clonal que proporciona uma elevação dos linfócitos B de memória, e estes podem, numa segunda exposição, diferenciarem-se e produzirem anticorpos em poucos dias. Informação adicional tem surgido do acompanhamento de indivíduos vacinados em

áreas de alta endemicidade. Nestas situações parece que as exposições repetidas ao VHB podem influenciar na duração da proteção vacinal (ÁLVAREZ, 2000).

Assim como na primeira dose de exposição primária ao vírus, com a terceira dose se produz um pool de linfócitos B de memória, manifestado por uma importante resposta de anti-HBsAg. O número de linfócitos B de memória capazes de produzir anti-HBsAg pode manter-se ainda que os níveis de anticorpos diminuam. Acredita-se que esta memória imunológica induzida pela vacina faz com que a manutenção de níveis de anti-HBsAg acima de 10 UI/L não seja essencial (ÁLVAREZ, 2000; BANATVALA; VAN DAMME, 2003; CDC, 2003a; FLOREANI, 2004)

Por sua vez os linfócitos T também permanecem ativados e a população celular é expandida pela proliferação clonal. A cinética da resposta humoral à estimulação antigênica está fortemente relacionada com a resposta celular tipo T. Portanto, os indivíduos vacinados com níveis não detectáveis de anti-HBsAg em avaliação muitos anos depois, podem ter uma memória imunológica importante (JARROSSON, 2004). No entanto, a duração real e efetiva da memória imunológica tem sido alvo de investigação, mas permanece sem resposta e é motivo de controvérsias (FITZSIMONS, 2005).

2.6.1 Imunização de profissionais de saúde

Desde que a primeira vacina tornou-se comercialmente disponível em 1982, foi recomendada para os PAS que tenham risco de contato com sangue e outros fluidos corpóreos, os quais devem ser vacinados o mais precocemente possível, de preferência na fase de treinamento, para estarem protegidos antes de se tornarem de risco ocupacional para o VHB (NAKAO, 2003; CHEN; GLUUD, 2005; CIORLIA; ZANETTA, 2005).

As pessoas que são de risco ocupacional para infecção pelo VHB devem ser testadas para o anti-HBsAg após completar o esquema vacinal, uma vez que o conhecimento do estado imunológico permite a seleção mais precisa de um regime de profilaxia pós-exposição, caso um acidente com material biológico ocorra. É recomendado que o teste pós-vacinação seja fornecido a todos os PAS que são de risco de exposição a sangue ou outros fluidos contaminados com sangue, incluindo entre estes os dentistas. O teste não está indicado para pessoas com baixo risco de

exposição. Quando indicado, ele deve ser feito de 1 a 2 meses após o esquema vacinal de três doses ser completado (CDC, 2003c).

Embora indivíduos anti-HBsAg positivo com título > 10 UI/L seja um indicativo de imunidade ao VHB, para os PAS tem sido preconizado que a concentração deva ser acima de 100 UI/L (BONANNI; BONACCORSI, 2001). Vale ressaltar a recomendação do Grupo do Consenso Europeu para os PAS que realizam procedimentos propensos à exposição (PPE) que o anti-HBsAg acima de 100 UI/L é desejável, se considerar o risco de transmissão não só ocupacional mas também na rota inversa, do profissional para o paciente (VAN DER EIJK, 2006).

Tanto as datas da vacina como o resultado do teste pós-vacinação devem ser registrados no cartão do PAS. Infelizmente a documentação inadequada da vacinação é comum. Neste caso, se o PAS não tem a documentação, mesmo que ele relate que fez a vacina, um novo esquema de três doses com teste anti-HBsAg um a dois meses após deve ser feito e, desta vez, registrado no cartão. Esta é a recomendação pelo CDC (2003a), considerando que não há perigo quando do recebimento de doses adicionais da vacina, apenas há aumento de custos.

No Brasil, em Goiânia, por iniciativa da Vigilância Sanitária do município, tem-se solicitado o cartão de vacina e o comprovante de realização do anti-HBsAg, nas visitas de inspeção de rotina, a estabelecimentos de saúde do município (informação verbal)¹.

Os profissionais que não responderem à vacinação primária (três doses) devem ser revacinados (mais três doses) e serem retestados para o anti-HBsAg, e se permanecerem não respondedores, devem ser considerados susceptíveis. Estes devem ser aconselhados em relação às outras medidas de precaução para prevenção da infecção pelo VHB (precauções padrão) e em relação à necessidade de profilaxia com imunoglobulina, caso ocorra alguma exposição parenteral a sangue HBsAg positivo (BRASIL, 2001b; CDC, 2003a).

Apesar da vacina para o VHB ter sido fortemente recomendada para os PAS com risco de exposição a sangue ou a acidentes com agulhas contaminadas, a adesão foi pequena no início dos anos 80, e as barreiras para a não vacinação incluíam o alto custo da vacina, a não oferta sem custos pelos empregadores e também a percepção entre alguns PAS de que não se beneficiariam da vacinação (MAST, 2006).

1) Comunicado pessoal – fiscal da Vigilância Sanitária Municipal de Goiânia-GO, CD Dagoberto Luiz Costa, em 2005.

Em 1991 o fornecimento da vacina para o VHB sem custos pelos empregadores aos trabalhadores com possibilidade de contato com sangue e materiais contaminados tornou-se obrigatório nos EUA, o que aumentou a cobertura vacinal substancialmente entre os PAS. Inquéritos conduzidos em 1991 e 1992 constataram que 90% dos cirurgiões de 20 a 29 anos de idade haviam sido vacinados, mas que 25% daqueles com mais de 10 anos de atividade não o estavam, permanecendo susceptíveis. Um outro aspecto é que esta norma não tornou obrigatório para o empregador a realização do teste pós-vacinação ou o fornecimento de doses de reforço (BELTRAMI, 2000). A obrigatoriedade do fornecimento da vacina livre de custos para os empregados de risco foi aprovada por lei pelo Conselho de Ministros da Comunidade europeia em 1993 (VAN HATTUM, 1995).

A cobertura com vacinação para o VHB em PAS está ainda longe do ideal na maioria dos países industrializados. Um inquérito realizado na Itália em 1996, com mais de 3000 PAS, mostrou uma média de cobertura de 65%, sendo a aceitação da vacina maior entre os mais jovens (BONANNI, 2003a).

Um estudo nos EUA sobre as razões para a não vacinação mostra que o medo de contrair o VHB da vacina foi apresentado por 26%. Outras razões alegadas foram dificuldades em agendar a vacinação e falta de tempo. A idade mais avançada em pessoal técnico que não teve progresso na carreira foram fatores associados com a não vacinação (MAST, 2006).

No Brasil, em 1994, iniciou-se uma Campanha Nacional de Vacinação contra o VHB para PAS e, desde então, a vacina tornou-se disponível e livre de custos para este dentre outros grupos de risco. A partir desta campanha os estudos mostram diferentes índices de vacinação e de resposta vacinal. Índice de vacinação de 74,5% entre trabalhadores de laboratório de Goiânia-GO e um índice global de 89,9% de resposta sorológica à vacinação foram observados (SILVA, 2005). Um estudo feito em PAS de um hospital em São Paulo encontrou entre os vacinados que 86,4% estavam imunizados (CIORLIA; ZANETTA, 2005).

Dados oficiais de cobertura vacinal por grupos de risco como os PAS não estão disponibilizados no Brasil (BRASIL, 2006a). Com base em vários estudos de diferentes centros de pesquisa no país, sabe-se que a adesão não atinge a totalidade dos PAS.

“A vacinação de PAS contra o vírus da hepatite B não é ainda uma realidade”, afirmaram os autores de um estudo em 641 PAS de um hospital público em Santa Maria – RS. Associadas ao estudo da prevalência da vacinação, foram pesquisadas as razões

da não vacinação e a prevalência dos acidentes com material biológico. O esquema vacinal completo foi informado por 39,3% dos PAS e a vacinação incompleta por 12,9%. As principais razões para a não vacinação foram a falta de oportunidade e a dificuldade de se obter a vacina. Outras razões foram alegadas: dúvidas sobre a segurança da vacina, preguiça ou falta de interesse, não ter pensado sobre o assunto e falta de tempo. No entanto, 84,5% dos não vacinados relataram intenção de vacinar (COSTA, 1997).

Estes vários exemplos evidenciam a necessidade de suprir os PAS de informações sobre os riscos da infecção pelo VHB e a disponibilidade de vacina segura e eficaz. A vacinação compulsória para aqueles PAS que realizam PPE, como os cirurgiões, deve ser considerada (VAN DER EIJK, 2006). Uma vez que as gerações mais jovens de PAS são mais conscientes da necessidade de imunização, os esforços devem ser concentrados em oferecer vacina e informação àqueles com mais tempo de profissão (BONANNI; BONACCORSI, 2001).

2.6.1.1 Imunização de cirurgiões-dentistas

A vacina contra o VHB foi desenvolvida há 20 anos, mas a hepatite B continua um problema global. Em 1982, quando a primeira vacina tornou-se comercialmente disponível nos EUA, o CDC e a ADA (*American Dental Association*) recomendaram que todos os CD com exposição ocupacional a sangue ou outros fluidos corpóreos deveriam ser vacinados (CLEVELAND, 1996).

A ADA conduziu um inquérito de soroprevalência do VHB entre CD nas suas sessões anuais desde 1983. Uma publicação das tendências da vacinação e da infecção entre os CD participantes das sessões anuais da ADA de 1983 a 1992 foi apresentada. Neste período, 11.096 questionários e as sorologias correspondentes foram coletados. A frequência geral de vacinação auto-informada aumentou de 22% para 82% no período do estudo, enquanto a porcentagem de CD com evidência sorológica da infecção pelo VHB diminuiu de 14 para 9%. O tempo de prática profissional foi associado significativamente com infecção, sendo observada uma positividade de duas a cinco vezes maior em CD com mais de 30 anos de prática profissional do que naqueles com até 10 anos. A cada ano da investigação, o uso da vacina foi inversamente associado com o tempo de profissão (CLEVELAND, 1996).

Um estudo no Reino Unido em 11.000 CD e auxiliares em 1991 observou 94% de adesão à vacina (SCULLY, 1993).

No Brasil os estudos mostram uma alta adesão à vacina contra o VHB, na maioria das vezes não acompanhada de vacinação completa. Entre 201 CD do Rio de Janeiro, 96,5% relataram história de vacina, mas o índice caiu para 80,6% para aqueles que fizeram o esquema completo (CAMILO, 1998). O mesmo foi observado em CD de Sertãozinho-SP em que, dentre os vacinados, 88,9% relataram vacinação completa (RODRIGUES, W., 2003), e em Campo Grande-MS com adesão à vacina por 96,6% dos CD pesquisados, embora somente 73,1% tenham feito o esquema completo de três doses (BATISTA, 2006).

A não vacinação ou vacinação incompleta, relatadas por CD nos estudos, são dados não compreensíveis para estes profissionais que têm a disponibilidade da vacina custeada pelo sistema público de saúde no Brasil. No entanto a justificativa para a não vacinação ou vacinação incompleta, admitida por CD de um estudo em Minas Gerais, foi a necessidade de mais informações (MARTINS; BARRETO, 2003).

2.6.1.2 Resposta vacinal e persistência do anti-HBsAg

O teste pré-vacinação para os marcadores sorológicos do VHB nos programas de imunização para grupos de risco, incluindo os PAS, não é um requisito absoluto e pode ser feito sob uma análise de custo-benefício. Por outro lado, como referido, o teste anti-HBsAg quantitativo pós-vacinação deve ser realizado de 1 a 2 meses após a última dose do esquema vacinal primário com o objetivo de verificar a soroconversão. Isto é importante em serviços de saúde por razões médico-legais e para as condutas com relação ao vacinado não respondedor, que necessita de doses adicionais, bem como para a eventual necessidade de profilaxia pós-exposição (WHO, 2003; CDC, 2006; MAST, 2006).

Um índice de soroconversão acima de 94% foi observado na vacinação primária entre PAS susceptíveis no Brasil (FERRAZ, 1992a; SALGADO, 2001). Após a primeira dose (30 dias), a média da concentração de anti-HBsAg foi de 27 UI/L; 30 dias após a segunda dose, foi de 120 UI/L; e 90 dias após a terceira dose, alcança 2.694 UI/L. Admitindo-se 10 UI/L como limite mínimo para proteção, 43% dos PAS tiveram soroconversão após a primeira dose, 80% após a segunda e 94% após a terceira dose (FERRAZ, 1992a). Em adultos susceptíveis de alto risco, a resposta à vacina em nível

protetor ocorre numa frequência menor, em 24% dos vacinados após um mês, em 66% após seis meses, em 76% após sete meses e em 78% após 12 meses (PRAKASH, 2000).

Vários fatores do indivíduo influenciam o índice de resposta à vacina como: idade acima de 40 anos, tabagismo, doença crônica, obesidade, hemodiálise, imunodeficiência, gênero masculino e fatores genéticos (CLEVELAND, 1994; AVERHOFF, 1998; SALGADO, 2001). A idade é provavelmente o mais importante fator de não resposta entre PAS, como demonstrado em um estudo em 2000 vacinados, no qual a não resposta foi 2,2 vezes maior entre os profissionais com mais de 40 anos em relação aos com menos de 40 anos. Fatores de não resposta relacionados à vacina incluem: condições de estocagem, lote, via de administração e dose (CLEVELAND, 1994; PRAKASH, 2000).

Os seguintes passos devem ser tomados quando na vacinação primária o anti-HBsAg permanece negativo: 1- pesquisar no soro o HBsAg e anti-HBcAg visando descartar infecção presente ou passada; 2- se estes marcadores forem negativos, fazer doses de reforço; 3- repetir o teste para o anti-HBsAg com kit diferente do inicial e, se persistirem os níveis não protetores, considerar cada caso, pós-exposição, em que seja necessária a imunização passiva com imunoglobulina (ZUCKERMAN, 2000; BONANNI; BONACCORSI, 2001; KIM, 2003; BRASIL, 2006b).

Por outro lado mesmo indivíduos com não resposta ou baixa resposta à vacina no primeiro esquema podem ter desenvolvido imunidade celular sem resposta humoral e, nas doses adicionais (como dose de reforço), a resposta humoral se desenvolve (ÁLVAREZ, 2000). Adicionalmente o não respondedor ao esquema primário pode responder ao segundo esquema. Isto pode ser demonstrado dentre 196 PAS susceptíveis, em que apenas um (0,5%) manteve-se não respondedor após o segundo esquema vacinal (SALGADO, 2001). A revacinação de não respondedores mostra que 42% respondem com a segunda dose adicional e 69% com até três doses (AVERHOFF, 1998).

Embora a vacinação contra o VHB seja um sucesso inequívoco, algumas questões relativas à imunogenicidade das várias vacinas disponíveis no mercado e a problemática dos mutantes de HBsAg constituem tópicos de interesse por estarem relacionados à não resposta à vacina (LEROUX-ROELS, 2001).

Neste sentido novas vacinas estão sendo desenvolvidas com o objetivo de reduzir o número de não respondedores, e os primeiros ensaios randomizados controlados têm mostrado melhora na imunogenicidade com um bom nível de segurança. Estas vacinas contêm antígenos codificados com regiões pré-S1 e pré-S2,

contendo como adjuvantes sais de alumínio em diferentes dosagens. Outra possibilidade de produzir vacinas mais imunogênicas é a associação de novos adjuvantes (FITZSIMONS, 2005; VANDEPAPELIERE, 2005).

Por outro lado há evidências de que substituições de aminoácidos (aa) na região do antígeno de superfície (HBsAg) pode permitir a replicação do VHB em indivíduos vacinados. Uma mutação importante no HBsAg foi descrita há mais de 15 anos em muitos países e se considera que esta possa ter impacto importante na saúde pública. Há ainda o fato de que estes mutantes do HBsAg não são detectados pelos testes de triagem de doação de sangue e tampouco pelos reagentes diagnósticos disponíveis (ZUCKERMAN, 2000).

Vários tipos de mutações – o que tem levado a diferentes variantes do HBsAg - têm sido relatados em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil, sendo a mais freqüente e estável a mutação no aa 145, na qual uma simples substituição de glicina por arginina (G145R) leva à variação no determinante “a” do antígeno de superfície viral (ZUCKERMAN, 2000).

A relevância dos mutantes do VHB está nas evidências de transmissão vertical de mães HBsAg positivas em que a profilaxia nas crianças não foi eficaz. Um outro aspecto é a observação de aumento da prevalência de mutantes do VHB (determinante a) na Ásia após a introdução da vacinação universal. Estas questões apontam para a necessidade de se considerarem diferentes estratégias de vacinação, considerando inclusive a área geográfica e a amostra viral mais circulante (ZUCKERMAN, 2000; PAWLOTSKY, 2005; OKANOUE; MINAMI, 2006).

Um outro aspecto relacionado à resposta vacinal é relativo à persistência do anti-HBsAg no soro de respondedores saudáveis. Em relação à necessidade de doses de reforço para respondedores ao esquema primário que se tornaram com níveis não detectáveis de anti-HBsAg com o tempo não há consenso (CDC, 2003a; MAST, 2006; VAN DER EIJK, 2004).

A vacinação de reforço não é necessária para PAS que obtiveram uma resposta imunológica primária adequada, uma vez que os dados mostram que, ao longo do tempo, uma memória imunológica persiste por pelo menos uma década em respondedores saudáveis (BONANNI; BONACCORSI, 2001; BANATVALA; VAN DAMME, 2003). As evidências para esta afirmativa baseiam-se no fato de que não há relatos de casos de hepatites em vacinados, cujos níveis de anti-HBsAg tenham diminuído; além do que, nestes indivíduos, um reforço imitando a exposição ao VHB

pode produzir uma resposta rápida e adequada de anti-HBs por células B de memória. Até o presente não se conhece a duração desta memória imunológica, mas nas decisões deve-se considerar uma avaliação de custo/benefício da vacina de reforço em PAS (GUNSON, 2003).

Estudos de acompanhamento de longa duração em crianças, adolescentes e adultos vacinados contra hepatite B em vários países industrializados ou em desenvolvimento constituem evidência de que doses de reforço são desnecessárias em indivíduos imunocompetentes. Ainda que os níveis de anticorpos tornem-se baixos ou não detectáveis após anos da vacinação, o desenvolvimento de HBsAg é uma raridade e, se presente, é somente transitória. Há relatos de desenvolvimento de anti-HBcAg, mas nenhum caso de manifestação clínica de doença ou desenvolvimento de estado portador em vacinados (BANATVALA; VAN DAMME, 2003).

A persistência do anti-HBsAg após a vacinação contra o VHB em profissionais de saúde foi demonstrada num acompanhamento de 18 anos. De um total de 422 PAS vacinados há pelo menos oito anos, 107 tiveram reforço seis anos após a imunização primária. O índice de resposta após a imunização primária foi de 98,8%. A média de concentração de anti-HBsAg nos 107 PAS que era 242 UI/L antes da dose de reforço, alcançou 35.171 UI/L após. Entretanto, depois de 10 anos da dose de reforço, as concentrações baixaram novamente para uma média de 952 UI/L. (FLOREANI, 2004).

O nível de anti-HBsAg em vacinados cai rapidamente no primeiro ano e mais lentamente nos anos subseqüentes, de modo que 30% possuem anti-HBsAg não detectável ou abaixo de 10 UI/L nos 15 anos da vacinação primária. O reforço da vacina foi oferecido aos PAS que haviam se tornado anti-HBsAg negativos, o que ocorreu com uma média de 2,6 anos, sendo que 96% obtiveram um nível acima de 10 UI/L um mês após. No entanto os níveis de anticorpos dos revacinados diminuem rápido como para a vacinação primária; assim 10 anos após o reforço, apenas 64% dos revacinados mantêm os níveis em 10 UI/L ou mais altos (NAKAO, 2003).

A quantificação de anti-HBsAg em intervalos regulares para avaliar a necessidade de reforço não é aconselhável. As evidências de muitos estudos sugerem que o risco de evolução para a cronicidade de uma infecção pelo VHB é extremamente baixa por pelo menos uma década. As únicas exceções são para indivíduos imunodeficientes ou imunocomprometidos, pois nestes a memória imunológica pode estar prejudicada (BONANNI; BONACCORSI, 2001).

2.6.2 Impacto dos programas de vacinação contra o vírus da hepatite B

Há duas estratégias dos programas de imunização contra o VHB: fornecer vacina para adolescentes e adultos de alto risco ou a imunização universal ao nascimento. Muitos países introduziram a vacina baseados na estratégia de alto risco e posteriormente expandiram a cobertura para crianças e adolescentes (NAMGYAL, 2003). Este é o caso do Brasil e é consistente com as recomendações da OMS (1992).

A estratégia de imunização adotada por um país considera ainda o padrão de endemicidade conhecido para a doença. Países com baixa prevalência têm adotado a imunização dirigida a grupos de risco ao considerarem o melhor potencial de custo-benefício. Entretanto um aspecto deve ser analisado, que é a pouca habilidade dos sistemas de saúde em alcançarem uma alta cobertura para grupos de risco, visto em muitos países, como exemplo os EUA (CDC, 2006; SHEPARD, 2006).

Para verificar a cobertura em programas de vacinação universal, pode-se comparar o número de registro de vacinados com o número de nascimentos. Uma possível verificação de cobertura em adultos pode ser obtida pela avaliação do número de indivíduos em uma determinada faixa etária, com estado vacinal desconhecido, que apresentarem positividade ao anti-HBsAg após um tempo presumido de esquema vacinal completo (BONANNI, 2003b).

Os principais indicadores de um impacto positivo da vacinação contra o VHB incluem: declínio nos casos agudos, redução de mortes por cirrose ou CHC e queda na prevalência de HBsAg na população vacinada (NAMGYAL, 2003).

Como a maioria das infecções em crianças é assintomática, a vigilância por casos de doença aguda não poderá ser usada como medida inicial do impacto da vacinação de rotina. No entanto, a incidência de doença aguda pelo VHB pode ser usada para avaliar a efetividade de programas de imunização em adolescentes e adultos. Impacto positivo da vacina pode ser visto pela incidência de HB aguda, que diminuiu 75% nos EUA, de 8,5 casos por 100.000 em 1990 para 2,1 por 100.000 em 2004, com o maior declínio (94%) entre crianças e adolescentes (CDC, 2006). No entanto a incidência permaneceu mais alta entre adultos, os quais respondem por 95% dos 60.000 novos casos em 2004. Uma investigação em adultos de alto risco, durante o inquérito nacional de saúde de 2004 nos EUA, indicou 34,6% de cobertura vacinal em adultos de um modo geral, 45,4% dos adultos de alto risco e 80,5% nos PAS. Um fator relevante na análise destas diferenças é que não estão disponíveis o suporte financeiro e a infra-

estrutura de administração da vacina para adultos de alto risco nos EUA como o há para crianças, bem como para PAS, em que a lei determina a obrigatoriedade do fornecimento da vacina livre de custos (CDC, 2006).

O impacto da vacinação dos PAS nos novos casos de infectados é evidente. Em 1991, nos EUA, foi requisitado aos empregadores que oferecessem a vacina a todos os trabalhadores sob risco ocupacional para infecção com o VHB. Como resultado desta regulamentação e a adoção das precauções padrão em 1996, a imunização dos PAS aumentou em mais de 70% e o número estimado de novos infectados diminuiu de mais de 10000 em 1983 para menos de 400 em 2001 (BELTRAMI, 2000).

Há o consenso de que a vacinação deva anteceder o início das atividades com PPE nos cursos de formação para estudantes da área da saúde (OTTONI, 1995). No entanto as políticas de vacinação voluntária têm se mostrado ineficientes, a exemplo de dados recentes do Canadá, os quais demonstraram que entre 10 a 60% de todos os profissionais que realizam PPE não estavam ainda vacinados (PATON, 2002). Por outro lado a vacinação obrigatória dos PAS confronta com questões de direitos humanos. Conclui-se então que a vacinação dos PAS é fortemente recomendada e deve anteceder a fase de treinamento de PPE nos cursos de formação; e aqueles que recusarem ser vacinados devem ser testados para determinar o estado de infectividade.

Como a morbidade e a mortalidade pelo VHB são principalmente associadas à infecção crônica, demonstrar uma redução na prevalência de infecção crônica em crianças seria o principal indicador precoce de sucesso. Como os eventos graves devido à infecção crônica pelo VHB só ocorrem varias décadas após a exposição, então os maiores benefícios da imunização infantil na prevenção de cirrose e CHC não serão percebidos por décadas. Assim o impacto da vacinação dos PAS nos novos casos é evidente (BELTRAMI, 2000)

Em geral os estudos conduzidos em áreas de alta endemicidade têm demonstrado declínio na prevalência de infecções crônicas em crianças após a introdução da vacina ao nascimento. No Alaska, onde uma alta cobertura vacinal em crianças foi alcançada e todas as crianças receberam uma dose ao nascimento, a transmissão para as crianças foi eliminada (NAMGYAL, 2003).

Um dos primeiros países a introduzir a vacinação infantil para o VHB foi Taiwan, em 1984. Dentro de 10 anos da vacina, houve um declínio na prevalência de HBsAg de 9,3 para 1,3% em crianças de até 12 anos. Por sua vez a incidência de CHC

em crianças de 6-14 anos diminuiu de 0,7 por 100.000 entre 1981 e 1986 para 0,36 por 100.000 entre 1990 e 1996. Estes indicadores permitiram a conversão do país de um padrão de alta para baixa endemicidade com 15 anos de introdução do programa de imunização infantil (NAMGYAL, 2003).

Já o impacto geral da vacinação contra o VHB como parte do programa expandido de imunização infantil na Tailândia iniciado em 1992 mostrou-se positivo comparando as porcentagens dos marcadores virais obtidos entre indivíduos nascidos antes deste programa com aqueles nascidos após. A prevalência observada para o HBsAg de 3,4% passou para 0,7%; o anti-HBsAg de 32,8% passou para 56,4% e o anti-HBcAg de 15,7% para 6,3% (POOVORAWAN, 2000).

No caso da Itália, um dos primeiros países industrializados a introduzir um programa de vacinação contra o VHB, foi adotada imunização obrigatória para um duplo coorte, crianças e adolescentes de 12 anos, além da oferta livre de custos para grupos de alto risco. A vacinação em todo o país iniciou-se em 1992 e na avaliação de 10 anos após, quando o programa terminou para os adolescentes, foi observado que a cobertura alcançada foi maior que 90%. Houve, no período, uma diminuição na incidência de HB aguda nas faixas etárias mais jovens, em que a vacinação é compulsória (BONANNI, 2003a).

No Brasil o Programa Nacional de Imunização (PNI) recomenda a vacinação universal de crianças na unidade neonatal. Nas áreas de alta endemicidade a vacina é também disponibilizada para crianças com seis a sete anos, por ocasião da entrada na escola, caso não tenham registro de esquema vacinal completo (BRASIL, 2001b). Outros grupos priorizados para a vacinação, por serem considerados de risco, compreendem: hemofílicos, usuários de hemodiálise, portadores de outras doenças com alto risco de transfusões de sangue, profissionais de saúde, comunicantes domiciliares de portadores, reclusos, participantes de outras comunidades fechadas, profissionais do sexo e homens que fazem sexo com homens (BRASIL, 2005).

Como as conseqüências crônicas do portador do VHB aparecem num intervalo longo de tempo, é precoce avaliar o impacto da vacinação de rotina na hepatite crônica ativa, cirrose e CHC com 20 anos da disponibilidade comercial da vacina. No entanto, à medida que os programas de imunização foram implantados, houve uma notável redução no número de portadores crônicos na população, o que certamente contribuiu para a queda na incidência de câncer primário de fígado (BLUMBERG, 2002).

3- OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Determinar a soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B bem como da imunidade vacinal de cirurgiões-dentistas do município de Goiânia, Goiás.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar a soroprevalência da infecção para o VHB e fatores de risco associados à infecção pelo vírus em cirurgiões-dentistas de Goiânia-GO;
- Determinar o índice de cirurgiões-dentistas de Goiânia-GO vacinados contra o VHB bem como avaliar a imunidade vacinal desta população por meio do Anti-HBsAg qualitativo e quantitativo;
- Detectar o DNA viral em amostras soro-positivas para o anti-HBcAg total e desta forma identificar possíveis casos de infecção oculta.

4-MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

O acesso aos cirurgiões-dentistas para que fossem esclarecidos acerca da pesquisa, dos objetivos, da participação voluntária e assim pudessem manifestar o interesse e a concordância em participar deste estudo deu-se em vários locais e momentos no transcorrer do ano de 2005.

A amostragem por área geográfica do município não se justificaria, uma vez que alguns profissionais trabalham em mais de um local e os seus endereços fornecidos pelo Conselho Regional de Odontologia de Goiás - CRO/GO eram muitas das vezes residenciais e/ou desatualizados.

O recrutamento dos CD ocorreu em eventos científicos e serviços odontológicos. Inicialmente um convite para participar da pesquisa foi enviado aos CD de Goiânia inserindo-o no Jornal do XIII Congresso Internacional de Odontologia de Goiás (CIOGO) da Associação Brasileira de Odontologia de Goiás -ABO/GO, realizado em Goiânia, de 07 a 11 de abril de 2005 (ANEXO I). Durante este evento foram recrutados 250 participantes.

Além do XIII CIOGO, houve coleta de dados e amostra de sangue em sete eventos científicos na cidade durante o ano de 2005: 1) da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia; 2) da Secretaria Estadual de Saúde de Goiás – SES/GO; 3) da Escola de Aperfeiçoamento Profissional de Goiás – EAP/GO; 4) da Associação Goiana de Ortodontia e 5) o Congresso Universitário da Faculdade de Odontologia da UFG.

Realizaram-se também coletas em instituições de ensino que congregam muitos profissionais em cursos de especialização e/ou aperfeiçoamento: Faculdade de Odontologia da UFG - FO/UFG, ABO/GO e EAP/GO. Para que a oportunidade de participar do estudo não estivesse vinculada apenas entre os profissionais que participam de eventos e/ou educação continuada nas instituições, realizou-se também a coleta em vários locais de serviço público e privado. Desta forma houve coleta na FO/UFG, no Serviço Odontológico (SO) da UFG, no SO/Assembléia Legislativa de Goiás, na Central de Odontologia da SES, no Centro de Referência da SMS, na Vigilância Sanitária Estadual e em 30 clínicas privadas de 10 bairros diferentes.

4.2 AMOSTRAGEM

Uma amostra de 678 profissionais participou deste estudo. A população estudada era constituída de 3030 cirurgiões-dentistas inscritos no Conselho Regional de Odontologia de Goiás (CRO-GO), com atuação profissional na cidade de Goiânia-GO.

O cálculo da amostra teve como referência um estudo de Azevedo et al. (1994), que pesquisou os marcadores sorológicos para o VHB em 625 PAS ligados a três instituições de saúde na cidade de Goiânia, tendo sido encontrado um índice de infecção pelo VHB de 23,4%. Considerando uma margem de erro de 3%, um nível de confiança de 95% e uma margem de segurança de 10%, 673 CD seria representativo.

A amostra foi composta de 381 (56,0%) CD do gênero feminino e 299 (44,0) do masculino. A média de idade foi de 37,2 anos ($SD \pm 10,8$). Esses profissionais trabalhavam em diferentes locais: 26 (3,8%) em faculdades de odontologia como professores, 64 (9,4%) apenas em serviço público, 171 (25,1%) em serviço público e privado, e os outros 419 (61,6%) em clínica privada.

A participação de cada profissional no estudo deu-se por meio de consentimento livre e esclarecido (Anexo II). Considerando os aspectos éticos e legais em pesquisa envolvendo seres humanos, o presente projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da UFG (nº 110/2003, Anexo III).

4.3 METODOLOGIA

Cada participante respondeu a um questionário pré-validado contendo informações referentes a dados pessoais, a fatores de risco para a aquisição da infecção pelo VHB e à vacinação contra o vírus (Anexo IV).

Para a investigação foi coletada uma amostra sanguínea por meio de punção venosa, utilizando seringa (10mL) e agulha hipodérmica (25x7mm) descartáveis, sem o uso de anticoagulante. Após a centrifugação a 450 x g por 10 minutos, o soro foi separado em duas alíquotas, que foram mantidas a -20°C até o uso.

4.3.1 Detecção dos marcadores sorológicos

As amostras de soro foram testadas qualitativamente para os marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBsAg e anti-HBcAg total pelo ensaio imunoenzimático com

a utilização de Kits comerciais (Bioelisa - Biokit- Spain) seguindo as instruções do fabricante (Fig. 3).

Todas as 678 amostras foram analisadas em ensaio qualitativo sendo estas consideradas positiva ou negativa quando a densidade óptica estava 10% acima ou abaixo, respectivamente, do valor do ponto de corte da reação. As amostras que apresentaram resultados dentro da zona cinza (até 10% acima ou abaixo do ponto de corte) foram submetidas à repetição do teste para a confirmação do resultado, quando então era considerada indeterminada. Os resultados dos exames e as orientações de acordo com os resultados foram encaminhados aos CD por meio de entrega registrada em protocolo e assinada.

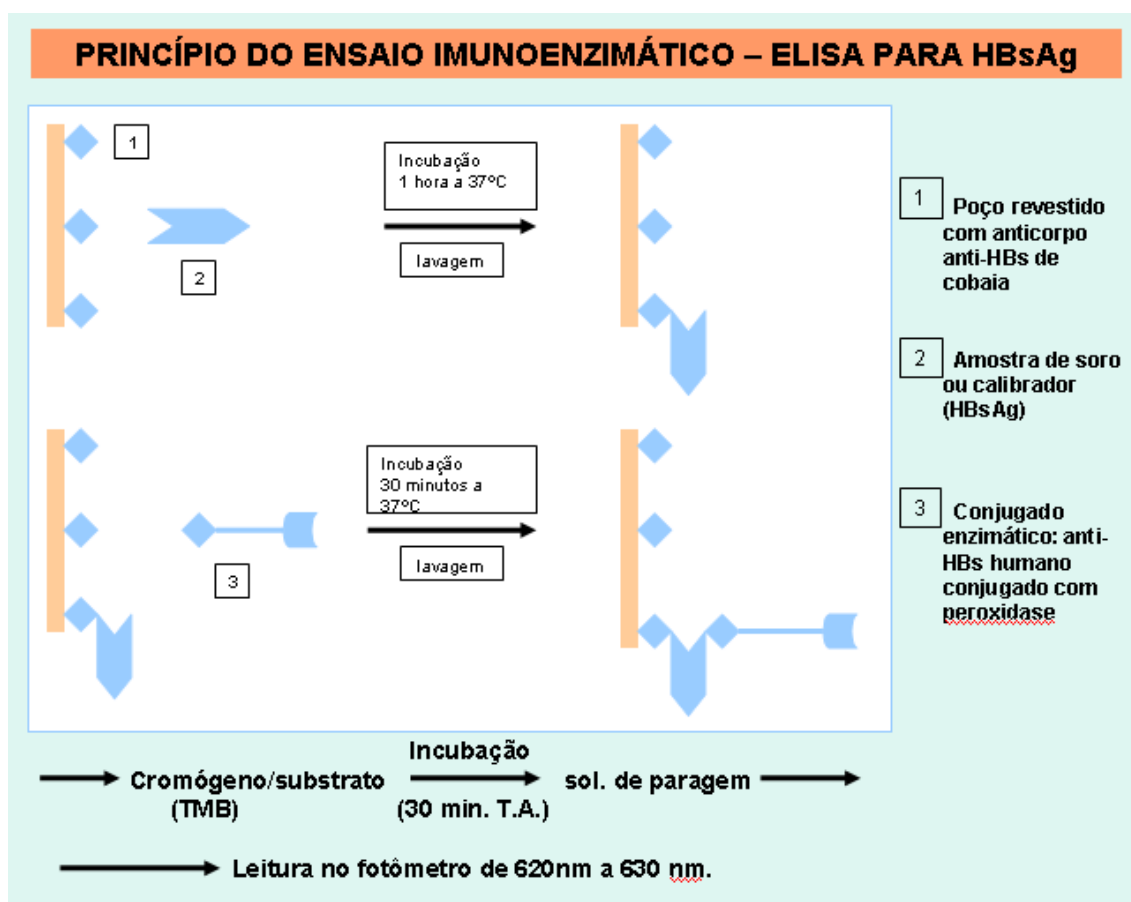


Figura 3 – Princípio do ensaio imunoenzimático – ELISA para HBsAg (Fonte: Adaptado de DiaSorin®, Ensaio Imunoenzimático: procedimentos, 2003)

Visando melhor análise da imunidade vacinal o ensaio quantitativo para o antiHBsAg foi feito com as amostras que mostraram resultado indeterminado no teste qualitativo, ou mesmo positivos, com valor da leitura próximo do *cut off*. Estratificando, o ensaio foi feito para: a) todos os profissionais que relataram ser vacinados e apresentaram positividade ao anti-HBsAg no teste qualitativo, num valor de leitura

próximo do *cut off*, em até duas vezes (n= 149); b) uma amostra de soros anti-HBsAg positivos com valores da leitura acima de duas vezes o valor do *cut off* (n= 87); c) todos os testes indeterminados (n= 7) e d) uma amostra de soros anti-HBsAg negativos (n=70). O resultado do teste expressa a concentração de anti-HBsAg presente no soro representada pelo resultado da absorvância de cada amostra em UI/L por meio do uso de uma curva de calibração.

Os resultados dos testes para os três marcadores sorológicos foram interpretados de acordo com um painel de combinações (CDC, 2003b). Eram considerados imunes pela vacinação os CD que relataram serem vacinados e que tinham como único marcador positivo o anti-HBsAg. Os CD com resultado positivo para ambos os marcadores, anti-HBsAg e anti-HBcAg total, foram considerados imunes devido a infecção natural. O CD foi considerado susceptível à infecção pelo VHB quando, se vacinado ou não, fosse negativo a qualquer dos três marcadores sorológicos pesquisados. Os resultados dos exames foram encaminhados aos CD por meio de entrega assinada e registrada em protocolo, acompanhados de orientações, de acordo com os mesmos (Anexo V).

4.3.2 Detecção do DNA Viral

Todas as amostras positivas para o anti-HBcAg total isolado e anti-HBcAg total/anti-HBsAg, foram processadas para a pesquisa de DNA viral pela técnica de Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR), seguindo a metodologia descrita por Niel et al.(1994) e Gomes et al. (1996).

4.3.2.1 Extração do DNA Viral

Os primeiros procedimentos envolveram a adição de uma solução de lise constituída de solução A (0,2M Tris, SDS 10%, 0,75M NaCl e 0,02M EDTA) e solução B (Proteinase K 10mg/mL) em 250 µL de cada amostra de soro.

A mistura foi homogeneizada e levada à incubação em banho-maria a 37°C por 4 horas e, na seqüência, a adição de fenol tamponado (Tris HCl 1M e Tris 0,1M β-mercaptoetanol), homogeneização e centrifugação a 450 x g por 10 minutos. Coletou-se

o sobrenadante e adicionou-se 330 μ L de clorofórmio, seguido de homogeneização e centrifugação por 5 minutos. Novamente procedeu-se à coleta do sobrenadante ao qual foram adicionados 400 μ L de etanol, incubação a -20°C por no mínimo 18 horas (*overnight*) (Fig. 4a, b, c, d)



Figura 4a, b, c, d – Extração do DNA viral: primeiros procedimentos




Figura 4e, f, g, h – Extração de DNA viral: procedimentos do segundo dia

Os procedimentos após as 18 horas iniciaram-se com a centrifugação a 6.000 x g por 30 minutos a 4°C, seguida de descarte do sobrenadante e adição ao sedimento de 600 µL de álcool a 70%. Procedeu-se à centrifugação durante 30 minutos, descarte do sobrenadante e incubação do sedimento em banho-maria a 56°C durante 15 minutos. Seguiu-se a ressuspensão do sedimento com 30µL de H₂O *milli Q* e manutenção a -20°C até o uso (Fig. 4e, f, g, h).

4.3.2.2 Reação em cadeia pela polimerase (PCR)

Para a primeira amplificação utilizaram-se 2µL de DNA, que foram adicionados à mistura de reação, que consiste de tampão da enzima 1X, 0,2mM desoxirribonucleotídeos trifosfatados, 3mM MgCl₂, 10 pmol de cada iniciador e 1U de taqDNA polimerase para a obtenção de uma alíquota final de 50µl (Quadro 3).

Quadro 3 – Representação esquemática do preparo da mistura para primeira amplificação na PCR

VHB – PCR		
Preparo da mistura		
Preparo da mistura para 1 amostra:		
-H ₂ O estéril – 30,5µL.....		152,5 µL
-dNTP - 8µL.....		40,0 µL
-MgCl ₂ - 3µL.....		X 5 ... 15,0 µL
-Tampão 10X - 5µL.....		25,0 µL
-Primers 1+1 µL.....		5µL+5 µL=10 µL
-Taq Pol – 0,5µL.....		2,5 µL
VOLUME FINAL DA MISTURA PARA 5 AMOSTRAS = 245 µL		

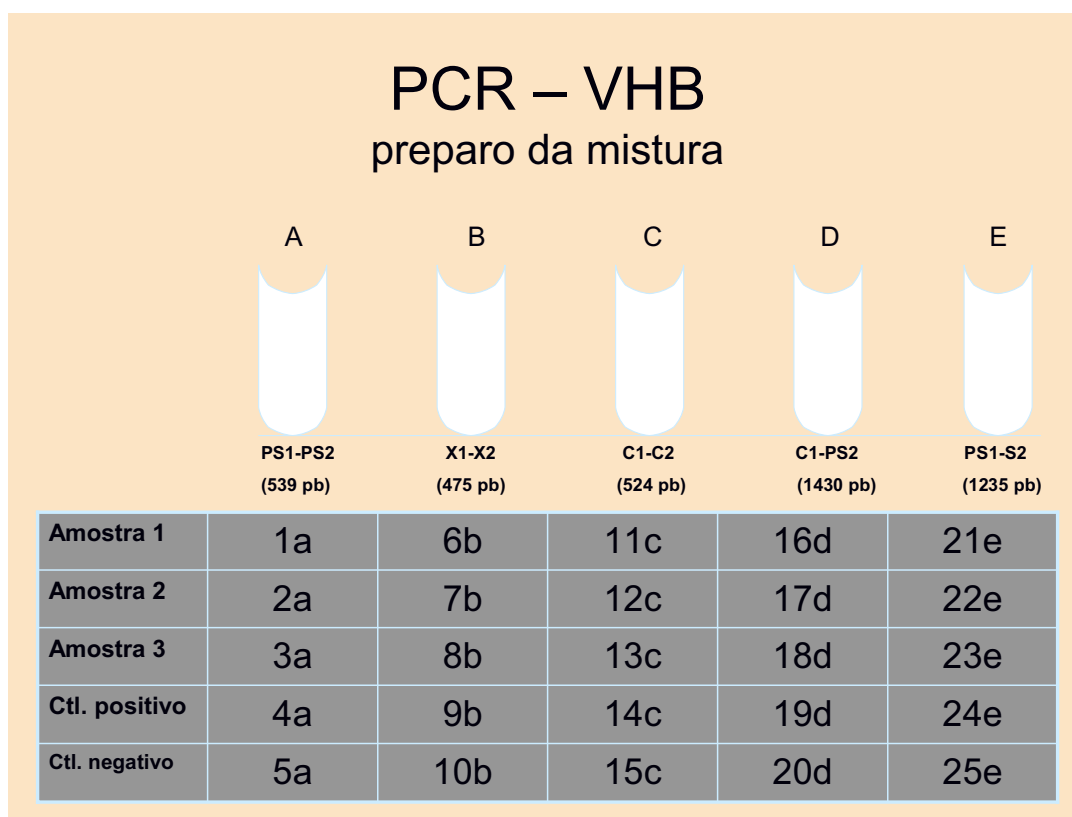
Cada amostra foi testada inicialmente frente a cinco pares de iniciadores específicos de regiões genômicas conservadas do VHB (PS1-PS2; X1-X2; C1-C2; C1-

PS2; PS1-S2) (Quadros 4 e 6). Em cada reação foram incluídos um controle positivo, amostras de soro a serem pesquisadas e um controle negativo (Quadro 5).

Quadro 4 - Tamanho esperado do fragmento genômico obtido após amplificação pela reação em cadeia pela polimerase – PCR e semi-Nested PCR.

Pares de iniciadores	Tamanho (pb)
PS1 – PS2	539
X1 – X2	475
C1 – C2	524
C1 – PS2	1430
PS1 – S2	1235
PS1 – PS2 (Semi-Nested)	539
PS4 – S2 (Semi-Nested)	867

Quadro 5 – Representação esquemática da distribuição das amostras na primeira amplificação na PCR



As amostras, por sua vez, foram submetidas à amplificação 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 1 minuto, seguido por um período de alongamento de 7 minutos a 72°C. O produto de amplificação foi revelado por meio de eletroforese em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídeo (0,5µg/mL) e visualizado em transluminador de luz ultravioleta (*Macrovue UV-20 Hoefler*). Sendo consideradas positivas as amostras com fragmento de DNA do tamanho esperado (Quadro 4).

Quadro 6 - Seqüência de iniciadores utilizados na PCR para detecção do VHB

Nome	Seqüência	Posição no genoma do vírus
PS1	5'CCATATTCTTGGGAACAAGA 3'	2826 – 2845
PS2	5'GGTCCCCAGTCCTCGAGAAG 3'	124 – 143
X1	5'ACCTCCTTTCCATGGCTGCT 3'	1363 – 1382
X2	5'TAGGCAGAGGTGAAAAAGTT 3'	1818 – 1837
C1	5'CTAACATTGAGATTCCCGAGATTG 3'	1935 – 1948
C2	5'GGGTTTAAATGTATACCCAAAGA 3'	2432 – 2458
S2	5'ACACTCATCCTCAGGCCATGCAGTG 3'	841 – 819
PS4	5'ACACTCATCCTCAGGCCATGCAGTG 3'	3194 – 3218

4.3.3 Bases para análise dos resultados obtidos

Para a análise da infecção pelo VHB, foram considerados todos os profissionais, não vacinados ou vacinados, que apresentaram positividade para o antiHBc isolado ou em associação com o antiHBsAg.

Para a análise da imunidade vacinal, foram considerados protegidos aqueles profissionais que relataram ser vacinados e que apresentaram positividade apenas para o anti-HBsAg (CDC, 2003b).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos resultados foi utilizado o programa Epi Info versão 3.3 com os testes estatísticos adequados.

Para avaliar as possíveis diferenças de proporções, foi empregado o teste χ^2 , com intervalo de confiança de 95%.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados são apresentados na forma de artigos, que se seguem:

- 1- **Marcadores sorológicos e fatores de risco relacionados ao vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas no centro-oeste do Brasil.** (pag. 61 - 79)
Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the center west of Brazil.

Situação – aceito para publicação na revista *Brazilian Journal of Microbiology*, (Anexo VI), normas do periódico disponível em:

<http://www.scielo.br/revistas/bjm/pinstruc.htm>

- 2- **Aspectos epidemiológicos da vacinação para o vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas de Goiânia, Brasil.** (pag. 80 -106)
Epidemiologic aspects of hepatitis B virus vaccination in dentists from Goiânia, Brazil.

Situação – versão na língua inglesa enviada para a revista *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. Normas do periódico disponível em:

<http://www.scielo.br/revistas/mioc/pinstruc.htm>

- 3- **Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas anti-HBcAg positivos.** (pág. 107 - 121)

Occult hepatitis B virus infection in dentists anti-HBcAg positives.

Situação - versão na língua inglesa enviada para a revista *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Normas do periódico disponível em:

<http://www.scielo.br/revistas/bjid/pinstruc.htm>)

7. ARTIGOS

7.1. **Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the center west of Brazil.** (página 61-79)

PAIVA, Enilza Maria Mendonça de^I; TIPPLE, Anaclara Ferreira Veiga^{II}; SILVA, Eliane de Paiva e^{III}; CARDOSO, Divina das Dores de Paula^{III}

^IFaculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás – UFG;
^{II}Faculdade de Enfermagem/UFG; ^{III}Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG.

Correspondence:

Enilza Maria Mendonça de Paiva – enilza@terra.com.br
Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás
Praça Universitária s/n CEP: 74605-220
Phone number: (62) – 32096062
Fax: (62) – 35211882

Authors

1. Paiva, EMM - enilza@terra.com.br
2. Tiplle, AFV - anaclara@fen.ufg.br
3. Silva, EP - eulerbpaiva@terra.com.br
4. Cardoso, DDP - dcardoso@iptsp.ufg.br

ABSTRACT

The HBV has been considered the major occupational risk agent for dentists. The Central West region of Brazil is considered an intermediate endemic pattern area but currently, there is no information about the HBV prevalence in dentists of Goiânia, Goiás. This study aimed at the detection of the HBV infection rate and risk factors for dentists of Goiânia and the comparison of the obtained data with the general population and other groups. A randomized sample of 680 professionals participated in this study. All dentists gave written consent for the procedure and filled out a questionnaire about risk factors. The HBV serological markers were analyzed using ELISA test and the presence of anti-HBcAg was observed in 41 (6.0%) of the dentists. None of them was HBsAg positive. Significant relationships with HBV positivity were observed with gender, the time working as a dentist and the use of incomplete personal protective equipment (PPE). The HBV prevalence found in this group of dentists was lower than the endemic pattern of the general population, of the other health care workers of the region and of the dentists from the other regions in Brazil. These results may represent a positive impact of the vaccine considering the high adherence of the dentists to the immunization program (98.4%). Finally, the adoption of complete PPE by the majority as well as other standard precautions recommended to HCWs could be responsible for the low HBV seroprevalence.

KEY WORDS: HBV; Dentists; Hepatitis B; Brazil

RESUMO

O vírus da hepatite B (VHB) tem sido considerado o agente de maior risco ocupacional para cirurgião-dentista (CD). A região Centro Oeste do Brasil é considerada de padrão endêmico intermediário para a infecção pelo vírus e não há informações sobre a prevalência do VHB em CD da cidade de Goiânia, Goiás. Este estudo objetivou determinar a soroprevalência da infecção pelo VHB e fatores de risco relacionados em CD de Goiânia comparando com dados da população geral e outros grupos populacionais. Uma amostra randomizada de 680 profissionais participou deste estudo. Após consentimento escrito todos os CD responderam um questionário com informações sobre fatores de risco. Os marcadores sorológicos da infecção para o VHB foram analisados por meio do teste ELISA tendo sido observado o marcador de infecção viral, anti-HBcAg, em 41 (6,0%) dentistas com nenhum deles sendo positivo para o HBsAg. Associações significantes com a positividade ao VHB foram observadas em relação ao gênero, aumento no tempo de trabalho e o uso incompleto de equipamentos de proteção individual (EPI). A soroprevalência ao VHB observada em CD foi inferior ao da população geral, para outros grupos de profissionais de saúde na mesma região e para CD de outras regiões do Brasil. Os resultados deste estudo sugerem impacto positivo ao uso da vacina considerando a alta adesão pelos CD ao programa de imunização (98,4%). Finalmente, a adoção de todos os EPI pela maioria dos CD assim como às outras medidas de precauções padrão recomendadas para profissionais de saúde pode justificar a menor soroprevalência observada.

Palavras-chave: HBV; Cirurgiões-dentistas; Hepatite B; Brasil

INTRODUCTION

The hepatitis B virus (HBV) is a worldwide cause of hepatic disease with variations in prevalence from region to region. Hepatitis B prevalence, estimated by detection of a specific antigen (HBsAg) in the adult population, has been observed to vary from 0.1 to 20.0% in different parts of the world (19).

The HBV is transmitted by percutaneous or mucosal exposure to infected blood or other body fluids and the health care workers (HCW) are considered to be at substantial risk for acquiring or transmitting the virus because of the occupational contact with blood, blood products and other body fluids (14). The occupational risk for HBV acquisition varies depending on the work place in the health care setting and the HCW's time of exposure to the agent (1, 10, 6).

The HBV is considered the major occupational risk agent for dental health care workers. Its prevalence among dentists varies from 2.7% to 23.5% for those with clinic activities and from 12.2% to 44.5% for those who have surgical specialties (3, 7, 12, 16, 17).

Although blood is the main occupational infection source in dentistry, saliva and crevicular fluid should not be ignored. The newly recognized role of the gingival epithelium as a susceptible barrier can explain the presence of blood in saliva, mainly because of the high prevalence, up to 90%, of gingivitis in the population (11).

All HCWs that use or are exposed to needles could be at increased risk of needlestick injury which can lead to infections with bloodborne pathogens. The rate of HBV transmission to susceptible HCWs ranges from 6 to 30%

after a single needlestick exposure to an HBV-infected patient, and a minimum quantity (0.0001ml) of contaminated blood is enough for virus transmission (14).

Adoption of standard precautions, particularly immunization, constitutes an efficient strategy to prevent hepatitis B in HCWs. Since the 1980s, occupational infections have declined in some parts of the world because of the vaccine use and adherence to standard precautions (14).

The vaccine against hepatitis B produced by DNA recombinant technology was first licensed in 1986, and it is safe and efficient in more than 90% of healthy subjects. In Brazil, HBV vaccine was introduced for risk groups in 1992 through the National Immunization Program and became available to all HCWs since 1994 (6).

The Central West region of Brazil has been considered as HBV intermediate endemicity pattern area and the expected HBV infection rate in the general population is between 2.0% and 7.0%. Several studies related to HBV have been carried out in Goiânia, Goiás in the general population and in risk groups, and it was observed that the rate of seroprevalence varies from 6.1% - urban female population (8) to 63.4% - dialysis center patients (4). In addition, studies from different groups of HCWs, found a seroprevalence of 23.4% in hospital workers (1), 23.1% in workers at hemodialysis centers (15) and 24.1% in laboratory workers(20). However, there are no studies regarding the hepatitis B infection in dentists.

This study shows the HBV infection rate and risk factors for dentists from Goiânia-GO, a city located in the Central West region of Brazil, in comparison with data from the general population and from other groups.

MATERIAL AND METHODS

This is a cross-sectional study to evaluate HBV infection rate and risk factors in dentists from Goiânia-GO.

- Population: enrollment of participants and sampling

Of the total of 3030 dentists of Goiânia that were registered at the Regional Council of Dentistry of Goiás - in 2005, 680 participated of this study. Considering the expected HBV infection rate for HCWs in region of 23.5% (1, 20) it was estimated that, 673 dentists would be representative, with 3% margin of error, 95% of confidence level and a 10% safety margin.

The only inclusion criterion for dentists to participate in the study was to be registered at Regional Council of Dentistry of Goiás with professional practice in Goiânia.

The enrollment of dentists occurred at meetings and dental health settings. Firstly, an invitation for participation in the research was sent to all dentists of Goiânia by inserting it in the journal of the XIII International Congress of Dentistry of Goiás. During this meeting, 250 dentists were enrolled in the study. The remaining 430 dentists were contacted in other occasions. In this way, data collection and blood samples were performed in seven scientific events, in six public health settings and in 30 private dental clinics from 10 different city districts - throughout 2005.

This study was approved by the Ethical Committee of human and animal research of the Clinical Hospital of the Federal University of Goiás (nr. 110/2003).

- Measures

The questionnaire requesting demographic characteristics and information about potential risk factors for HBV infection was built and

previously validated. This was a self-administered questionnaire that was filled out by each participant, in presence of the one researcher, in the same opportunity of blood collection.

The questionnaire contained questions about non occupational and occupational risk factors: 1) ever used intravenous illicit drugs, 2) ever had tattooing, piercing, blood transfusion or acupuncture, 3) had sex with more than one partner during a six-month period, 4) PPE use, 5) ever had a needlestick exposure, 6) have surgery specialty, 7) data of previous HBV vaccination and 8) years of working as dentist.

- Detection of HBV serological markers

All the blood samples were analyzed for HBsAg, anti-HBs and total anti-HBcAg by immunoenzymatic method using a commercial kit (Bioelisa - Biokit, Spain). The samples were considered positive or negative when optic density was either 10% above or below the cut off value as recommended by the manufacturer. All samples that presented optic density equivocal result, between 10% above or below of cut off value, were retested using a different commercial kit. Two dentists needed a second blood sample collection in order to confirm the initial results.

The sample was considered positive for HBV when total anti-HBcAg and/or HBsAg were present.

Statistical analysis

Data were analyzed using the Epi Info 3.22 (CDC, Atlanta - USA, 2004) statistical software package. A Chi-square test with 95% confidence intervals

was utilized when necessary. Odds ratio (OR) for each variable and multivariate analysis were utilized to evaluate HBV risk factors.

RESULTS

From 3,030 dentists with professional practice in Goiânia in 2005, 680 participated of the study. From them, 381 (56%) were female and 299 (44%) male professionals. The mean age was 37.2 years (SD \pm 10.8). These dentists work in different places: 26 (3.8%) as dental school professors, 64 (9.4%) in the public health care setting only, 171 (25.1%) in public and private settings and the other 419 (61.6%) in a private setting. Vaccine was admitted by 669 (98.4%) dentists but from them, 77 (11.3%) did not complete the three-dose vaccination schedule.

Gloves and masks were the most PPE used, 99.3% and 99.1%, respectively. Protective eyewear was the less adopted PPE (89.7%) (Table 1).

- Detection of HBV serological markers

Table 2 shows that from 680 dentists, 41 (6.0%) were positive for total anti-HBcAg, and none of them presented HBsAg in their serum. Only one dentist had isolated detectable total anti-HBcAg, with the other 40 being also positive to anti-HBsAg. The analysis of the second blood samples collected confirmed the first result.

- Occupational and non occupational risk factors

Positivity for HBV related to non occupational risk factors are shown in table 3. It was observed that from them, only gender was significantly related to

HBV positivity. Male dentists were twice more positive than female dentists (OR=2.08; CI=1.09-3.97).

In relation to occupational risk factors it was observed that the adoption of some PPEs rather than all of them was significantly ($p<0.05$) associated with HBV seroprevalence as well as the variable “years of work” ($p<0.001$). Among dentists with up to 20 years of professional practice, around 3.0% were positive, and in those with more than 20 years, 17.6% of seroprevalence was found (Table 4). The logistic regression analysis for HBV infection in relation to risk factors showed that 20 years or more of working as a dentist was significantly (OR = 10.24, CI= 4.82 – 21.78) associated with infection rate (Table 5).

DISCUSSION

This is the first HBV seroprevalence evaluation in dentists from Goiânia. HBV infection risk was recognized among many groups of workers who were exposed to blood or body fluids. The dentists have been considered at an increased risk because of routine work with sharps instruments in exposure-prone procedures (6). The rate of 6.0% for HBV, in relation to total anti-HBcAg and the negativity for HBsAg observed in this study disagree with the intermediate endemicity pattern admitted for the Central West region of Brazil for the general population – 2 to 7% of positivity for HBsAg. In this way the data also disagrees with the assertive “the dentists are considered three to five times more at risk for hepatitis B than the general population” (5).

This assertive seems to be corroborated by studies conducted in HCW from Goiânia that show higher rates of positivity for HBV as 23.4% for HCWs from three hospitals (1), 24.3% in hemodialysis staff (15) and 24.1% in workers from laboratory (20). The first study was carried out during the pre-vaccination

era, but the others were performed after the beginning of the hepatitis B vaccination program for HCWs in Brazil in 1994. Therefore, it seems that the rate of HBV infection in HCWs has not changed much through the years in this region, remaining around 24.0%.

The positivity rate for HBV infection observed in this study is lower than others performed in Brazil. A rate of 23.3% was found among a group of dentists in the Southeast region – Minas Gerais- in the mid-1990s (16). Studies in the other states have found the lower percentages, such as 10.4% in Rio de Janeiro (7), 9.5% and 8.9% in São Paulo (17, 18).

The highest HBV infection rate observed in a study of Brazilian dentists was 31.2% among 250 professionals in the South (2). This study was conducted in 1989 and 1990, before the HBV vaccination era.

The only study performed among dentists in the Central West region of Brazil, was conducted in Campo Grande- MS and showed 10.8% positivity for HBV from 474 dentists (3).

Routine hepatitis B vaccination of HCW and the use of standard precautions to prevent exposure to bloodborne pathogens have had a positive impact in HBV epidemiology among such populations, worldwide (9). Although it is not possible to evaluate the impact of vaccine in HBV infection prevalence in HCWs since official data about vaccine response and/or coverage in this specific population are unavailable, we consider that the high adherence to HBV vaccine by dentists (98.4%) could be a personal protective measure with positive impact for this population.

The sample used in this study was representative of the population, considering the distribution among different ages and years of working therefore, a low possibility of bias in younger age groups or among those with

fewer years of dental practice was expected. The sample was also representative of the population, considering that the participants were enrolled at different times and places. Nevertheless, a limitation of the study could be the lack of data from individuals that did not participate in the study.

In this study it was observed a predominant HBV infection rate among male dentists. This result is in agreement with the study performed in the Southeast region of Brazil among HCWs (10).

The occupational risk for HBV infection and the standard precautions must be analyzed in relation to different rates of positivity for HBV among dentists. Age is variable that is usually associated with the HBV positivity as well as the length of viral exposure. A study of dental students before and after contact with patients found HBV infection rates of 6.8% and 7.1%, respectively in comparison, a higher rate (23.3%) was observed for dentists. Another aspect is that the younger professional with recent training adheres more closely to standard guidelines (16).

In addition, HCW studies usually show that the number of years in the profession can be a risk factor (1, 10, 13, 15, 20), including dentists (3, 7, 16, 17) as observed in the present study. For dentists with up to 20 years of profession the HBV prevalence was around 3.0% in comparison to dentists with more than 20 years of work – 17.6%. The logistic regression analysis showed that the years of work was the main risk factor for acquiring HBV infection.

In Goiânia there has been a notable investment by dental schools in the newly established infection control curriculum since the 1990s and in continuing education by the professional associations in the city where this study was carried out (21). In addition, the majority of dentists of this study claimed to have used all the PPE and the other standard precautions, including vaccination.

Nevertheless, there was a significant association of HBV infection with incomplete PPE use. These results are in accordance with other studies (10, 18).

The HBV prevalence found in this study was lower than prevalence found in other groups studied in the same region. It was also the lowest rate among studies with Brazilian dentists. The comparison of HBV seroprevalence and occupational risk factors showed a high significance for number of years working as well as the incomplete PPE use by dentists.

The data of a high index of vaccinated dentists and a low HBV infection rate reinforce the relevance of the National Immunization Program and more efforts must be employed to enhance the HCWs adherence to the program. It is possible that the high adherence to the vaccination by the dentists could have been achieved by the Regional Council of Dentistry of Goiás that promoted a second opportunity for vaccination, in 2002. This action probably had a positive impact in the infection rate among the dentists from Goiânia.

Finally, considering the possibility of HBV DNA presence in positive anti-HBcAg serum and the risk of transmission, the next step after this study will be to evaluate the possible DNA presence in these dentists' serum.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to express their gratitude to Dr. Joaquim Tomé de Souza for statistical support of this manuscript.

REFERENCES

1. Azevedo, M. S. P.; Cardoso, D. D. P.; Martins, R. M. B.; Daher, R. R.; Camarota, S. C. T.; Barbosa, A. J. (1994). Rastreamento sorológico para

- heptite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia- Goiás. *Rev. Bras. Med. Trop.* 27(3), 157-162.
2. Baldy, J. L.; Elisbao, M. C.; Anzai, E. T.; Pontello, R.; Reiche, E. M.; Zaha-Inouye, M. M.; Matsuo, T.; Tonani, P. C.; Ferelle, A.; Henriques, J. N.; Neves, J. (2003). Intradermal vaccination of adults with three low doses (2 micrograms) of recombinant hepatitis B vaccine. I. Seroconversion rate and adverse effects. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 98(8), 1101-7.
 3. Batista, S. M.; Andreasi, M. S.; Borges, A. M.; Lindenberg, A. S.; Silva, A. L.; Fernandes, T. D.; Pereira, E. F.; Basmage, E. A.; Cardoso, D. D. (2006). Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 101(3), 263-7.
 4. Borges, A. M. T.; Cardoso, D. D. P.; Martins, R. M. B. (1997). Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia-GO. *Rev. Patol. Trop.* 26(1), 09-16.
 5. Brasil-MS (1994). Hepatites, Aids e Herpes na prática odontológica. Ministério da Saúde - DST/AIDS. 56p.
 6. Brasil-MS (2006). Exposição a Materiais Biológicos. Editora MS.
 7. Camilo, R. S. (1998). Prevalência das hepatites B e C nos cirurgiões-dentistas da Faculdade de odontologia da UFRJ. Rio de Janeiro-RJ, Brasil, 96 p. (M.Sc. Dissertation. Faculdade de odontologia. UFRJ).
 8. Cardoso, D. D. P.; Azevedo, M. S. P.; Martins, R. M. B.; Barbosa, A. J.; Camarota, S. C. T. (1990). Soroprevalência para infecção pelo Vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em população feminina de área urbana de Goiânia-GO. *Rev. Pat. Trop.* 19(2), 135 - 141.
 9. Centers for Disease Control and Prevention - CDC (2006). Hepatitis B vaccination coverage among adults--United States, 2004. *MMWR.* 509-11.
 10. Ciorlia, L. A.; Zanetta, D. M. (2005). Hepatitis B in healthcare workers: prevalence, vaccination and relation to occupational factors. *Braz. J. Infect. Dis.* 9(5), 384-9.
 11. Dale, B. A. (2002). Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontol.* 2000 30, 70-8.

12. Feres Filho, E. J. (1991). Inquérito epidemiológico da hepatite B nos cirurgiões-dentistas da Faculdade de odontologia da UFRJ. Rio de Janeiro- RJ, Brasil, 97p. (M.Sc. Dissertation. Faculdade de odontologia. UFRJ).
13. Fernandes, J. V.; Braz, R. F.; Neto, F. V.; Silva, M. A.; Costa, N. F.; Ferreira, A. M. (1999). Prevalence of serologic markers of hepatitis B virus in hospital personnel. *Rev. Saude Publica* 33(2), 122-8.
14. Kohn, W. G.; Collins, A. S.; Cleveland, J. L.; Harte, J. A.; Eklund, K. J.; Malvitz, D. M. (2003). Guidelines for infection control in dental health-care settings--2003. *MMWR RR- 52* (RR-17), 1-61.
15. Lopes, C. L. R.; Martins, R. M. B.; Teles, S. A.; Silva, S. A.; Maggi, P. S.; Yoshida, C. F. T. (2001). Perfil soroe epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás, Brasil Central. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 34(6), 543-48.
16. Ottoni, C. M.; Penna, F. J.; Oliveira, C. G.; Souza, C. J. (1995). Prevalence of serologic markers of hepatitis B in dentistry students and dentists in Belo Horizonte, Brazil. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 118 (2), 108-14.
17. Rodrigues, V. C. (2002). Hepatite B no município de Ribeirão Preto-SP: um estudo envolvendo cirurgiões-dentistas e auxiliares odontológicos. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 84 p. (Thesis. Faculdade de Odontologia. USP, Ribeirão Preto-SP).
18. Rodrigues, W. T. B. (2003). Avaliação do perfil sorológico para hepatite B e C e exposição ocupacional entre cirurgiões-dentistas de Sertãozinho-SP. Ribeirão Preto-SP, Brasil, 150 p. (M.Sc. Dissertation. Faculdade de Medicina. USP, Ribeirão Preto-SP).
19. Shepard, C. W.; Simard, E. P.; Finelli, L.; Fiore, A. E.; Bell, B. P. (2006). Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol.Rev.* 28, 112-25.
20. Silva, P. A.; Fiaccadori, F. S.; Borges, A. M.; Silva, S. A.; Daher, R. R.; Martins, R. M.; Cardoso, D. D. (2005). Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiânia, Goiás. *Ver. Soc. Bras. Med. Trop.* 38(2), 153-6.

21. Tipple, A. F. V.; Souza, A. C. S.; Sousa, C. P.; Paiva, E. M. M.; Pereira, M. S. (2003). Equipamentos de Proteção Individual: uso e manuseio por alunos em uma instituição de ensino odontológico. *Rev. ABO Nacional* 11(3), 153 - 161.

Table 1- Frequency of personal protective equipment (PPE) and HBV vaccination among 680 dentists in Goiânia, Brazil.

<i>PPE</i>	<i>Yes (%)</i>	No (%)
Gloves	675 (99.3)	5 (0.7)
Masks	674 (99.1)	6 (0.9)
Protective clothing	657 (96.6)	23 (3.4)
Protective hair	632 (92.9)	48 (7.1)
Protective eyewear	610 (89.7)	70 (10.3)
HBV vaccine*	669 (98.4)	11 (1.6)

* HBV vaccine is shown as a personal protective measure

Table 2 – Seroprevalence of HBV infection in 680 dentists from Goiânia-GO, 2005.

<i>Serological markers</i>	<i>POSITIVE/ TOTAL</i>	%
HBsAg*	0 / 680	0.0
Total Anti-HBcAgAg/Anti-HBsAg**	40/ 680	5.9
Total anti-HBcAgAg***	1/ 680	0.1
Total	41/ 680	6.0

* HBsAg – hepatitis B surface antigen; ** Anti-HBsAg – antibody to hepatitis B surface antigen; *** Total anti-HBcAg – antibody to hepatitis B core antigen total

Table 3 - Seroprevalence of HBV infection in 680 dentists from Goiânia-GO and associated non occupational risk factors.

<i>Risk Factors</i>	<i>Positive/ Total</i>	<i>%</i>	<i>Negative/ Total</i>	<i>%</i>	<i>P*</i> <i>value</i>	<i>OR**</i> <i>CI 95%</i>
Drug use					0.57	0.00
Yes	0/5	0.0	5/5	100.0		
No	41/675	6.1	634/675	93.9		
Acupuncture					0.33	0.60
Yes	4/102	3.9	98/102	96.1		0.21-1.71
No	37/578	6.4	541/578	93.6		
Sexual					0.19	0.40
Yes	2/75	2.7	73/75	97.3		0.09-1.68
No	39/605	6.4	566/605	93.6		
Tattooing					0.33	0.39
Yes	1/40	2.5	39/40	97.5		0.05-2.87
No	40/640	6.3	600/640	93.8		
Transfusion					0.60	0.59
Yes	1/27	3.7	26/27	96.3		0.08-4.46
No	40/653	6.1	613/653	93.9		
Gender					0.02	2.08
Female	16/381	4.2	365/381	95.8		1.09-3.97
Male	25/299	8.4	274/299	91.6		
Total	41/680	6.0	639/680	93.9		

* p value from χ^2 test; **OR - Odds Ratio and CI – Confidence interval *** Drug use – used intravenous illicit drug during a six-month period; ****Acupuncture, tattooing, piercing or blood transfusion – ever had; ***** Sexual - Sex with more than one partner during a six-month period

Table 4 - Seroprevalence of HBV infection in 680 dentists from Goiânia-GO, 2005, and the associated occupational risk factors.

<i>Risk Factors</i>	<i>Positive/ total</i>	<i>%</i>	<i>Negative/ Total</i>	<i>%</i>	<i>p value</i>	OR* (CI 95%)
Exposure**					0.36	1.38
Yes	29/436	6.7	407/436	93.3		0.69-2.75
No	12/244	4.9	232/244	95.1		
Specialty***					0.25	0.66
Yes	12/150	8.0	138/150	92.0		0.33-1.34
No	29/530	5.5	501/530	94.5		
Vaccine****					0.88	1.07
No	5/88	5.7	83/88	94.3		0.41-2.82
Complete	36/592	6.1	556/592	93.9		
Years of work					< 0.001	NR*****
0 - 5	3/188	1.6	185/188	98.4		
>05 -10	2/138	1.4	136/138	98.6		
>10 - 20	6/184	3.3	178/184	96.7		
>20	30/170	17.6	140/170	82.4		
PPE*****					0.02	0.42
every ones	30/583	5.1	553/583	94.9		0.20-0.88
some ones	11/97	11.3	86/97	88.7		

* p value from χ^2 test; ** Needlestick exposure – ever had in dental practice; *** Oral Surgery Specialties – periodontics, endodontics and implantology were included in it; ****NO or Inc – No vaccination or incomplete schedule (less than three doses); *****NR – not realized (more than two exposure variables); ***** PPE - Personal protective equipments (masks, gloves, protective eyewear, protective clothing and protective hair)

Table 5 – Occupational and non occupational risk factors to HBV infection in logistic regression analysis in 680 dentists from Goiânia, Brazil, 2005.

<i>Risk Factor</i>	<i>Odds Ratio</i>	95% CI*
PPE**	0.97	0.43 – 2.19
Oral Surgery Specialties***	0.50	0.23 – 1.09
Gender****	1.66	0.82 – 3.34
Vaccination*****	1.05	0.38 – 2.92
Years of work	10.24	4.82 – 21.78

* CI – Confidence interval; ** PPE - Personal protective equipments (masks, gloves, protective eyewear, protective clothing and protective hair); *** Oral Surgery Specialties – periodontics, endodontics and implantology were included in it; **** Gender – male; ***** Vaccination – No vaccination or incomplete schedule (less than three doses) versus complete three-dose schedule

7.2 Aspectos epidemiológicos da vacinação para o vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas de Goiânia, Brasil. (pág. 80 -106)

Epidemiologic aspects in vaccination to hepatitis B virus in dentists from Goiânia, Brazil

PAIVA, Enilza Maria Mendonça de^I; CARDOSO, Divina das Dores de Paula^{II}

^IFaculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás – UFG; ^{II}Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG.

Correspondência:

Enilza Maria Mendonça de Paiva – enilza@terra.com.br

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás

Praça Universitária s/n CEP: 74605-220

Fone: (62) – 32096062

Fax: (62) – 35211882

ABSTRACT

Aiming to examining the prevalence of dentists vaccinated against HBV and the immunity rate in serological screening in dentists from Goiânia, Central West region of Brazil, a randomized sample of 678 dentists participated of this study. Each participant answered a questionnaire about HBV vaccination and it was collected a blood sample to test for HBsAg, anti-HBsAg and total anti-HBcAg. Positives samples for total anti-HBcAg (38) were excluded to vaccine immunity analysis. This was defined in positive tests only to anti-HBsAg in vaccinated dentists. Rate of 98.4% of vaccination was observed, although 11.4% of them did not complete the three doses series of the vaccine. From 629 vaccinated dentists, total anti-HBcAg negatives, it was observed that 86.3% of them had anti-HBsAg positive result. The quantitative anti-HBsAg assay was done to 313 blood samples (49,8%) and <10 UI/L was found in all of serum that had negative or equivocal result in qualitative assay. Additionally, 48 (20.3%) anti-HBsAg positives samples had as a result <10 UI/L in quantitative assay. It was observed a high prevalence of vaccinated dentists and vaccine immunity rate that can represent a positive impact of the national vaccination program for risk groups.

KEY WORDS: HBV; Dentists; Vaccine; Brazil

RESUMO

Com o objetivo de examinar a prevalência de cirurgiões-dentistas (CD) vacinados para o vírus da hepatite B e a imunidade vacinal destes profissionais de Goiânia, no centro-oeste do Brasil, uma amostra de 678 CD participou deste estudo. Cada participante respondeu a um questionário sobre vacinação e foi colhida uma amostra de sangue para pesquisa dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBsAg e anti-HBcAg total. Amostras positivas para o anti-HBcAg total (38), que indica exposição ao vírus, foram excluídas da análise de imunidade vacinal. Esta era definida nos testes positivos apenas para o anti-HBsAg em CD vacinados. Índice de 98,4% de vacinação foi observado embora 11,4% deles não tenham completado o esquema vacinal. De 629 CD vacinados, anti-HBcAg total negativos, foi observado que 86,3% deles tinham resultado positivo para anti-HBsAg. O anti-HBsAg quantitativo foi feito para 313 soros (49,8%) sendo que concentração menor que 10 UI/L foi encontrada em todos os soros que tiveram resultado indeterminado ou negativo no ensaio qualitativo. Adicionalmente 48 (20,3%) soros anti-HBsAg positivos no ensaio qualitativo tiveram resultado < 10 UI/L no quantitativo. Foi observada uma alta prevalência de CD vacinados e de imunidade vacinal, o que pode representar um impacto positivo do programa nacional de imunização de grupos de risco.

Palavras-chave: HBV; cirurgiões-dentistas; vacina; Brasil

INTRODUÇÃO

Estima-se que dois bilhões de pessoas em todo o mundo já tenham sido infectados com o vírus da hepatite B (VHB) e que mais de 374 milhões possuam infecção crônica. Entre os portadores crônicos, 15 a 25% poderão morrer prematuramente de doença hepática relacionada ao VHB, cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC) (WHO 2003).

Prevenir a infecção é extremamente importante, sendo a imunização ativa por vacinação a estratégia principal (Brasil 2006b; CDC 2006). No Brasil a vacina foi incorporada ao Plano Nacional de Imunização em 1992 nas áreas de alta endemicidade com a disponibilização para os profissionais da saúde em 1994 (Brasil 2005).

O principal esquema vacinal usado em adultos é a administração de três doses com 0, 1 e 6 meses (Brasil, 2005). As duas primeiras doses iniciam uma produção de anticorpos (anti-HBsAg) e a terceira dose age basicamente como um reforço conferindo proteção de longa duração. A concentração de anti-HBsAg em resposta às três doses da vacina pode variar de 0 UI/L a 10.000 UI/L, sendo as concentrações ≥ 10 UI/L consideradas protetoras (Shepard et al. 2006; Mast et al. 2006; Ciorlia & Zanetta 2005).

Embora a infecção crônica pelo VHB seja mais provável de se desenvolver em pessoas infectadas na infância, a infecção primária é mais comum em adultos, não vacinados e com comportamento de risco para aquisição do vírus (Mast 2006).

A infecção pelo VHB tem sido considerada de significativo risco ocupacional para os profissionais da área da saúde (PAS), incluindo a equipe odontológica. Adicionalmente atividade inerente ao trabalho, mais do que a

categoria profissional, é considerada importante na determinação do risco. Neste sentido os cirurgiões-dentistas (CD) têm sido admitidos como de risco aumentado para aquisição da infecção em função do trabalho rotineiro com instrumentos perfurocortantes quando da realização de procedimentos propensos à exposição (PPE) a partir de contato com material biológico dos pacientes. Não obstante, desde a introdução da rotina de vacinação contra o vírus e a adoção de medidas de precauções padrão para prevenir exposição a patógenos de transmissão hematogênica, novos casos de infecção pelo VHB entre PAS têm sido um evento raro em todo o mundo (CDC 2006).

No Brasil, os dados disponibilizados pelo sistema de informação em saúde referem-se apenas ao número de doses administradas na população em geral, faltando informações de cobertura por grupos de risco, categorias profissionais e dados de vacinação completa ou incompleta. Além disso, não há recomendação oficial quanto à avaliação da resposta vacinal para PAS (Batista et al. 2006; Costa et al. 1997).

O presente estudo mostra dados relativos ao índice de cirurgiões-dentistas vacinados contra o VHB bem como da imunidade vacinal neste grupo de profissionais do município de Goiânia, no centro-oeste do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

- População: recrutamento dos participantes e amostragem

Uma amostra de 678 cirurgiões-dentistas dentre 3030 inscritos no Conselho Regional de Odontologia de Goiás (CRO-GO), com atuação profissional na cidade de Goiânia participou deste estudo. O cálculo da amostra teve como referência a soroprevalência conhecida de infecção ao VHB de

23,4% em profissionais de saúde na cidade de Goiânia (Silva et al. 2005). O critério de inclusão para participação dos CD no estudo foi a inscrição no CRO-GO com atuação profissional em Goiânia.

O recrutamento dos participantes deu-se em eventos científicos e serviços odontológicos, durante o ano de 2005. Inicialmente, foi feito convite aos mesmos a partir da inserção deste no jornal do XIII Congresso Internacional de Odontologia de Goiás, o qual foi enviado a todos os CD de Goiânia. Durante este evento 250 participantes foram arrolados para o estudo. Os restantes 430 foram contatados em outros locais. Desta forma a coleta de dados e das amostras de sangue para os exames sorológicos foram realizadas em sete eventos científicos, em seis serviços públicos e em 30 clínicas privadas de 10 diferentes bairros.

A amostra foi composta de 380 (56%) CD do gênero feminino e 298 (44%) do masculino. A média de idade foi de 37,2 anos (SD \pm 10,8). Esses profissionais trabalhavam em diferentes lugares: 26 (3,8%) em faculdades de odontologia como professores, 64 (9,4%) apenas no serviço público, 171 (25,1%) no serviço público e privado e os outros 419 (61,6%) em clínica privada.

A participação de cada profissional no estudo deu-se por meio de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da UFG (nº 110/2003).

- Metodologia

O estudo foi tipo transversal utilizando um questionário construído e previamente validado, contendo características demográficas dos participantes e informações referentes a fatores de risco para a aquisição da infecção pelo VHB, bem como dados de vacinação prévia contra o vírus. O questionário auto-aplicável foi respondido por cada participante, na presença de um pesquisador, na mesma oportunidade da coleta de sangue.

Para a investigação foi coletada uma amostra sanguínea de cada participante por meio de punção venosa, utilizando seringa de 10mL, sem uso de anticoagulante. Após a centrifugação, o soro foi separado e mantido a -20°C até o uso.

- Detecção qualitativa dos marcadores sorológicos

As amostras de soro foram testadas qualitativamente para os marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBsAg e anti-HBcAg total pelo método ensaio imunoenzimático com a utilização de Kits comerciais (Bioelisa - Biokit-Spain) seguindo as instruções do fabricante .

Todas as 678 amostras foram analisadas para a detecção de anti-HBsAg em ensaio qualitativo, sendo estas consideradas positiva ou negativa quando a densidade óptica estava 10% acima ou abaixo, respectivamente, do valor do ponto de corte da reação. As amostras que apresentaram resultados dentro da zona cinza (até 10% acima ou abaixo do ponto de corte) foram submetidas à repetição do teste para a confirmação do resultado, quando então era considerado indeterminado. Os resultados dos exames e as orientações, de acordo com os mesmos, foram encaminhados aos CD por meio de entrega assinada e registrada em protocolo.

- Anti- HBsAg quantitativo

Visando melhor análise da imunidade vacinal, ensaio quantitativo para o antiHBsAg foi feito com as amostras que mostraram resultado indeterminado no teste qualitativo ou mesmo positivo, com valor da leitura próximo do *cut off*. Estratificando, o ensaio foi feito para: a) todos os profissionais que relataram ser vacinados e apresentaram positividade ao anti-HBsAg no teste qualitativo, num valor de leitura próximo do *cut off* , em até duas vezes (n= 149); b) uma amostra de soros anti-HBsAg positivos com valores da leitura acima de duas vezes o valor do *cut off* (n= 87); c) todos os testes indeterminados (n= 7) e d) uma amostra de soros anti-HBsAg negativos (n=70). O resultado do teste expressa a concentração de anti-HBsAg presente no soro representada pelo resultado da absorbância de cada amostra em UI/L por meio do uso de uma curva de calibração.

- Interpretação dos resultados sorológicos

Os resultados dos testes para os três marcadores sorológicos foram interpretados de acordo com um painel de combinações (CDC, 2003b). Eram considerados imunes pela vacinação os CD que relataram serem vacinados e que tinham como único marcador positivo o anti-HBsAg. Os CD com resultado positivo para ambos os marcadores, anti-HBsAg e anti-HBcAg total, foram considerados imunes devido a infecção natural. O CD foi considerado susceptível à infecção pelo VHB quando, se vacinado ou não, fosse negativo a qualquer dos três marcadores sorológicos pesquisados.

- Análise estatística

A análise estatística dos resultados foi feita pelo programa *Epi Info* versão 3.22 (CDC, Atlanta - USA, 2004) com os testes estatísticos adequados utilizando intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Dos 678 CD, 667 (98,4%) relataram ser vacinados e, destes, 590 (87,0%) admitiram terem feito o esquema vacinal completo (Tab. 1).

As prevalências de vacinados com esquema completo por faixas de tempo de profissão foram de 86,1% nos CD entre 10 e 20 anos de profissão, 88,3% naqueles entre 5 e 10 anos e 89,8% naqueles com menos de cinco anos de profissão (dados não mostrados).

A análise da imunidade vacinal por meio do ensaio qualitativo para detecção de anti-HBsAg foi feita para 629 CD dentre os 667 vacinados, considerando que 38 destes foram excluídos por apresentarem positividade também para o anti-HBcAg total. Estes 38 CD, com imunidade natural, tinham média de idade de 48,3 anos ($\pm 10,6$ anos) sendo a idade mínima 22 e máxima de 69 anos e a média do tempo de profissão de 23,3 anos ($\pm 9,9$ anos) (dados não mostrados)

Dentre os 629 CD analisados, 543 (86,3%) foram reativos para anti-HBsAg, 79 (12,6%) foram não reativos e sete tiveram resultado indeterminado (Tab. 2). Para estes sete soros o teste foi repetido e todos mantiveram o mesmo resultado.

Considerando os 79 CD negativos para o anti-HBsAg, 48 (60,8%) eram do gênero masculino e 31 (39,2%) feminino. Análise da relação destes CD em termos de tempo no exercício da profissão mostrou que 20 CD (25,3%) tinham

menos de 10 anos enquanto 59 (74,7%) tinham 10 anos ou mais (dados não mostrados). A média de idade entre estes CD foi de 42,2 anos (\pm 11,0 anos) e a média do peso corporal foi 72,0 Kg (\pm 13,9 Kg), sendo o menor peso 46 Kg e o maior 104 Kg (dados não mostrados).

O anti-HBsAg quantitativo foi feito para 313 (49,8%) soros dentre os 629 CD vacinados com a seguinte estratificação: 7 (2,2%) soros com resultado indeterminado; 70 (22,4%) soros antiHBs negativos; 236 (75,4%) soros anti-HBsAg positivos. Dentre os anti-HBsAg positivos foram incluídos todos os soros que no teste qualitativo tiveram o valor da densidade óptica próximo ao valor (em até 2 vezes acima) do *cut off* da reação (n=149) e uma amostra de soros com valores de densidade óptica maiores que 2 vezes o valor do *cut off* da reação (n=87) (dados não mostrados).

Concentração < 10 UI/L foi encontrada em todos os soros que tiveram resultado indeterminado ou negativo no ensaio qualitativo. Dos 236 soros positivos no teste qualitativo, 48 (20,3%) tiveram anti-HBsAg negativo no ensaio quantitativo (Tab. 3). Estes soros positivos tinham no teste qualitativo as seguintes relações da absorbância e *cut off* da reação: 10 soros com até 2 vezes o valor do *cut off*, 13 soros com >2 e <3 vezes; 12 soros >3 e <4 vezes; 8 soros >4 e <5 vezes; dois soros >5 e <6 vezes e um soro com absorbância 7 vezes o valor do *cut off*. Nenhum soro com o valor da leitura da absorbância 8 vezes o valor do *cut off* da reação no teste qualitativo teve a concentração de anti-HBsAg < 10 UI/L no teste quantitativo (dados não mostrados).

Dentre os 313 soros para os quais foi feito o teste anti-HBsAg quantitativo 56 (17,9%) soros eram de CD que não completaram o esquema vacinal de três doses e, destes, 257 (82,1%) soros eram de CD com esquema

completo. Entre os CD com vacinação incompleta, 35 (62,5%) tiveram anti-HBsAg <10 UI/L em relação a 90 (35,0%), os quais haviam feito o esquema completo. Por outro lado 21 (37,5%) CD que não fizeram o esquema vacinal completo apresentaram positividade ao antiHBsAg em relação a 167 (65,0%) que fizeram o esquema completo ($p=0,00$). Destes, 6 (10,7%) apresentaram concentração de antiHBsAg em seus soros acima de 1000 UI/L (Tab.4).

Do total de 667 CD vacinados foi observado resultado negativo para todos os marcadores sorológicos em 86 (12,9%) (dado não mostrado).

Do total de CD que relataram vacinação prévia ao VHB, 127 (19,0%) admitiram realização de teste pós-vacinação para detecção de anti-HBsAg (dado não mostrado).

DISCUSSÃO

Não há dados oficiais disponíveis de cobertura vacinal por categoria profissional ou por grupos de risco no Brasil, onde o programa nacional de vacinação para PAS iniciou-se em 1994, sendo a disponibilização da vacina a grupos de risco, incluindo PAS, pelo Sistema Único de Saúde – SUS (Brasil 2006a). Em outras regiões do mundo dados mostram que no início dos anos 90 a cobertura vacinal já atingia 94% dos CD do Reino Unido (Scully et al. 1993) enquanto que na Itália a cobertura média era de 65% (Bonanni et al 2003). Nos EUA um inquérito nacional em mais de 31 mil adultos em 2004 verificou que a cobertura em PAS atingia 80,5% (MAST 2006).

Na compreensão destes índices de cobertura, deve ser considerado o fato de que a provisão da vacina e a infra-estrutura dos programas nacionais não estão disponíveis para adultos nos EUA e na Europa (CDC 2006). Há, no entanto legislação que torna obrigatório o fornecimento da vacina pelo

empregador, livre de custos para aqueles com risco ocupacional para o VHB, como os PAS, sendo esta legislação válida nos EUA desde 1991 e na Comunidade Européia desde 1993 (Bonanni & Bonaccorsi 2001).

Neste estudo, o índice de CD vacinados pode ser considerado alto (98,4%), o que representa uma alta adesão dos CD de Goiânia à vacina contra o VHB. No Brasil poucos são os estudos relativos ao aspecto de adesão vacinal por PAS. Nos anos 90 a vacina para o VHB não era ainda uma realidade, com índice de adesão à vacina de 63,5% em profissionais de hospital no Rio Grande do Sul e de 68,4% em CD do Rio de Janeiro (Costa et al. 1997; Camilo 1998). Aumento da freqüência de relato de vacina por PAS foi observado em outros estudos na década seguinte, como em trabalhadores de um hospital em São Paulo (86,4%) e em profissionais de laboratório de Goiânia (74,5%), embora tal aumento tenha sido inferior ao encontrado neste estudo (Ciorlia & Zanetta 2005; Silva et al. 2005). Índices semelhantes ao observado no presente estudo foram encontrados em CD de outras regiões do Brasil, como 96,6% em Campo Grande-MS (Batista et al. 2006) e 96,5% em Ribeirão Preto-SP (Rodrigues 2002).

A vacinação completa com a confirmação sorológica da resposta vacinal é importante na determinação do risco, bem como da necessidade de profilaxia pós-exposição ao VHB. Ademais a possibilidade da infecção pelo VHB aumenta com o tempo de exposição ocupacional, o que reforça a importância da vacinação completa (Ciorlia & Zanetta 2005; Batista et al. 2006; Camilo, 1998).

O esquema vacinal completo para o VHB compreende a administração intramuscular de três doses da vacina com 0, 1 e 6 meses. As duas primeiras doses administradas iniciam a produção de anti-HBsAg e estimulam o sistema

imune para uma resposta secundária. A terceira dose estimula a resposta secundária, atuando biologicamente como uma dose de reforço. Neste estudo, considerando os CD com esquema completo de vacinação, o índice de adesão foi de 88,5%. Outros estudos em CD que analisaram o esquema vacinal também encontraram índices semelhantes ou menores para vacinação completa, como 88,9% em Sertãozinho-SP (Rodrigues 2003) ou de 73,1% em Campo Grande-MS (Batista et al. 2006).

Tem sido observado que novos profissionais, com menos tempo de exercício profissional, aderem melhor à vacina. Neste sentido estudo realizado em CD do Rio de Janeiro mostrou que 78% dos vacinados tinham até 20 anos de profissão enquanto 48,9% dos aderentes tinham mais de 21 anos (Camilo 1998). Neste estudo a análise da adesão à vacina por faixa etária não mostrou diferença significativa entre os CD com menos tempo de profissão.

Admite-se que, em função do risco biológico inerente à prática odontológica, a vacinação de CD deve ser feita o mais precoce possível, de preferência numa etapa pré-clínica de formação profissional, antecedendo o contato com o paciente, o que levou a esta prática no Brasil em termos da recomendação da vacina aos acadêmicos de Odontologia (Pagliari & Melo 1997). Não obstante, apesar de a vacina ser disponibilizada no Brasil para estudantes dos cursos da área da saúde, ela não é compulsória considerando o princípio do direito individual (Brasil 2006b). Por outro lado, o esquema de vacinação completa com as três doses tem sido também admitido como fator para diminuição da adesão à vacina.

Neste contexto, no presente estudo, considerando os não vacinados (n=11), deve ser relatado que alguns destes admitiram não terem feito a vacina conscientemente. Três destes informaram ter tido HB no passado e, portanto,

conhecimento de sua imunidade natural, o que foi confirmado no presente estudo pela positividade aos marcadores anti-HBcAg total e anti-HBsAg. Dois CD admitiram como causa da não adesão à vacina o fato de não trabalharem com atividades de risco, considerando que não faziam atendimento a pacientes. Estes CD tiveram todos os seus resultados negativos e, portanto, foram considerados susceptíveis à infecção pelo VHB. Os outros seis CD eram também susceptíveis ao VHB, exercendo atividade clínica com pacientes.

A avaliação da resposta vacinal é feita mediante a pesquisa de anti-HBsAg no soro de vacinados de um a dois meses após a terceira dose da vacina. No teste quantitativo o resultado corresponde à concentração de anticorpos no soro pesquisado, que oscila de 0 a 10000 UI/L, sendo que a concentração superior a 10 UI/L é considerada como nível protetor (Brasil 2005; Mast et al. 2006; Alvarez et al. 2000).

Para uma análise comparativa dos dados deste estudo, algumas considerações são necessárias. Este é um estudo transversal de soroprevalência dos marcadores sorológicos e, portanto não permite a análise de resposta vacinal, considerando a necessidade de uma avaliação pré-exposição e pré-vacinação. Neste sentido a metodologia adequada para avaliar resposta vacinal envolveria triagem sorológica prévia, administração da vacina em indivíduos considerados susceptíveis, com a realização do teste sorológico para a detecção do anti-HBsAg usando o ELISA quantitativo em 1 a 2 meses após a administração da última dose.

O teste qualitativo de pesquisa de anti-HBsAg, realizado na rotina de triagem sorológica pelo SUS no Brasil, deve ter o limite mínimo de detecção de

10 UI/L, sendo o resultado emitido ao paciente como “Soro Reagente”, “Soro Não Reagente” ou “Indeterminado” (Brasil 2005; Mast et al. 2006).

Neste contexto estudos de soroprevalência para o VHB mostram que a proporção de adultos com uma resposta protetora à vacina após as três doses é acima de 90%. Em indivíduos mais jovens índices de 100% podem ser observados, inclusive após a segunda dose da vacina (Mast et al. 2006).

Neste estudo foram considerados imunes à vacina os CD que relataram vacinação e tiveram positividade para apenas o anti-HBsAg. Desta forma, de 629 CD, 86,3% eram anti-HBsAg positivos, sendo que, para aqueles com esquema vacinal completo, o índice atinge 88,3%, o que é portanto semelhante ao definido pela literatura (Mast et al. 2006). Análise relativa a estudos realizados com CD de outras regiões do Brasil mostra que o resultado do presente estudo é ligeiramente superior, considerando índice de 79,1% de resposta observada em Campo Grande-MS (Batista et al. 2006) ou de 81,5% em Sertãozinho-SP (Rodrigues 2003). Por outro lado, em relação a outras categorias de PAS, foi observado índice semelhante ou ligeiramente superior, como 86,4% dos PAS de um hospital de São Paulo e 89,9% em profissionais de laboratório de Goiânia (Ciorlia & Zanetta 2005; Silva et al. 2005). Têm sido considerado que a resposta à vacina é influenciada por alguns fatores (Cleveland et al. 1994). Neste contexto a influência da idade na resposta vacinal pode ser evidenciada em um estudo em 2000 PAS, no qual foi observado um risco relativo para não resposta 2,2 vezes maior entre os profissionais com mais de 40 anos em relação aos com idade menor. Ainda pode ser observado que a falha na resposta à vacina foi associada também à obesidade, ao gênero masculino e ao fumo (Averhoff et al. 1998).

Embora o presente estudo não tenha como proposição a avaliação da resposta vacinal, procedemos à análise da relação entre idade ou tempo de profissão e o resultado negativo do anti-HBsAg, e observamos que 20 CD (25,3%) tinham menos de 10 anos de profissão enquanto 59 (74,7%) tinham 10 anos ou mais. Consideramos que este resultado possa estar refletindo uma queda do antiHBsAg para níveis não detectáveis, o que está de acordo com a literatura, que admite queda destes anticorpos para níveis não detectáveis após 10 anos em torno de 50% dos vacinados que responderam à imunização primária (Floreani et al. 2004; Nakao et al. 2003).

Considerando o perfil de resposta à vacina em termos quantitativos do antiHBsAg, são considerados respondedores fracos os vacinados que na imunização primária alcançam concentrações entre 10 e 99 UI/L; respondedores médios, de 100-999 UI/L; e respondedores altos, com anti-HBsAg ≥ 1000 UI/L; já o não-respondedor como o indivíduo que, tendo recebido as três doses da vacina, quando do teste, 1 a 2 meses após, teve o resultado < 10 UI/L (Bonanni & Bonaccorsi 2001; Alvarez et al. 2000; Beltrami et al. 2000). Adicionalmente, admite-se que níveis entre 10 e 100 UI/L podem ser falsamente sugestivos de imunidade ou mesmo que podem mascarar uma infecção pelo VHB, seja no estado portador ou numa condição de infecção aguda que tenha produzido níveis baixos de anticorpos (Gunson et al. 2003).

Neste estudo o anti-HBsAg quantitativo foi feito para 313 soros e, muito embora, como já referido, a proposição deste não tenha sido o de avaliar resposta à vacina, consideramos que aquelas faixas foram representadas nos resultados obtidos. Concentração < 10 UI/L foi encontrada para todos os soros que tiveram resultado indeterminado ou negativo no ensaio qualitativo, o que

corroborou inclusive para a expectativa do Kit utilizado (Bioelisa® - Biokit-Spain) que considera que o limite de detecção do teste qualitativo é 10 UI/L.

Foi ainda observado que 20,3% dos soros anti-HBsAg positivos no teste qualitativo tiveram resultado <10 UI/L no ensaio quantitativo. A vacinação incompleta está relacionada à não resposta ou resposta com títulos baixos. Dentre os 236 soros positivos no teste qualitativo, para os quais foi feito o teste quantitativo, 33 (13,9%) eram de CD que não completaram o esquema vacinal de três doses, e destes, 36,4% tiveram concentração de anti-HBsAg <10 UI/L. Por outro lado diferença significativa foi observada para os 203 (86,1%) soros dos CD que completaram o esquema vacinal, os quais 17,6% tiveram anti-HbsAg quantitativo <10 UI/L (dados não mostrados).

Não obstante, o presente estudo demonstrou valores percentuais significativamente maiores para a positividade ao anti-HBsAg (≥ 10 UI/L) em CD com esquema vacinal completo em relação aos CD com vacinação incompleta no conjunto de todos os CD com vacinação incompleta ou completa ($p=0,00$). Esta situação parece similar a dados da literatura, que mostram, entre CD vacinados com esquema completo a chance de positividade ao anti-HBsAg aumentada (Batista et al. 2006). Muito embora tal constatação, a observação de soros com concentração de antiHBsAg >100 UI/L de indivíduos que não fizeram o esquema vacinal completo, característica de bons respondedores, indica a existência de diferenças individuais na resposta à vacina.

Foi também observado que, do total dos soros positivos no teste qualitativo, apenas aqueles com valor de absorbância acima de oito vezes o valor do *cut off* da reação mantiveram o resultado positivo para o antiHBsAg. Consideramos que estes dados possam sugerir que a relação do valor da

absorbância na leitura e no *cut off* da reação, para o kit comercial utilizado, deva ser aumentado.

A triagem sorológica pré-vacinação não está indicada nos programas de imunização contra o VHB considerando o custo/benefício, sendo que os dados deste estudo corroboram esta posição. Dos 667 CD vacinados, apenas 38 destas vacinações seriam desnecessárias considerando que estes tiveram exposição prévia ao vírus. No contexto para uma triagem sorológica pré-vacinação para este grupo de CD, seriam necessários no mínimo 667 exames para anti-HBsAg, 667 para anti-HBcAg total e 667 para HBsAg. Em assim sendo, a vacina em indivíduos que já tiveram a infecção pelo vírus não representa benefício e nem risco (Mast et al. 2006; Ciorlia & Zanetta 2005; Namgyal 2003).

Considera-se que o verdadeiro não-responder à vacina para o VHB ocorre numa frequência estimada de 5% da população (Bonanni & Bonaccorsi 2001; Roggendorf & Viazov 2003). No presente estudo, do total de CD vacinados, 12,9% tiveram resultado negativo para todos os marcadores sorológicos. Considerando que este é um estudo transversal, não é possível definir se estes profissionais são não-respondedores à vacina ou se ainda são protegidos, mas com níveis de anti-HBsAg não mais detectáveis (Floreani et al. 2004; Nakao et al. 2003; Roggendorf & Viazov 2003; Fitzsimons et al. 2005). Neste caso a proteção induzida pela vacina pode ser explicada pela preservação da memória imunológica por meio da expansão seletiva e diferenciação de clones de linfócitos T e B antígeno-específicos, o que explica o fato de que, mesmo que as concentrações do anti-HBsAg declinem para <10 UI/L, aproximadamente a totalidade das pessoas vacinadas permanecem

protegidas contra infecção pelo VHB (Shepard et al. 2006; CDC 2006; Fitzsimons et al. 2005).

Esta afirmativa é corroborada por conclusões obtidas por grupos de pesquisadores quando da avaliação dos programas de imunização para o VHB no mundo, da eficácia da vacina, da efetividade em longo prazo dos programas de imunização, da memória imunológica induzida pela vacina, da política de reforço e do impacto dos vírus mutantes nos programas de imunização (Mast et al. 2006; Fitzsimons et al. 2005). Estas são principalmente: a quase totalidade das pessoas que recebem a vacina do VHB respondem com uma imunidade celular e humoral HBsAg específica; os títulos de anticorpos caem para níveis ≥ 10 UI/L em 50% dos vacinados após 10 anos; os vacinados respondedores têm anti-HBsAg persistente e/ou imunidade celular, muito embora a correlação entre proteção e memória imunológica necessite de maiores esclarecimentos; não há dados que suportem a necessidade de reforço em programas de imunização universal e, finalmente, que o impacto da exposição ocupacional em novos PAS que foram vacinados na infância precisa ser conhecido.

Considera-se que indivíduos de risco ocupacional para infecção pelo VHB, no qual se inclui o CD, devam ser testados para o anti-HBsAg após o término do esquema vacinal. Tal conduta permitirá uma revacinação para os não-respondedores, incluindo o uso de vacinas e esquemas mais imunogênicos, além do aconselhamento em relação à exposição para os verdadeiros não-respondedores e a seleção mais precisa de um regime de profilaxia pós-exposição, caso ocorra um acidente (Mast et al. 2006).

Adicionalmente, tanto as datas da vacina quanto o resultado do teste pós-vacinação devem ser registrados no cartão do PAS, o que infelizmente é

situação não usual, incluindo a população deste estudo onde apenas um CD tinha o cartão de vacina no momento da pesquisa (dado não mostrado). A recomendação é a de que, no caso do PAS não possuir a documentação, mesmo que admita a vacina, um novo esquema de três doses seguido do teste anti-HBsAg deve ser feito e, desta vez registrado no cartão (CDC 2006).

Neste sentido, dentre os CD deste estudo que informaram ser vacinados, apenas 19,0% disseram ter feito o teste pós-vacinação para detecção de anti-HBsAg (dados não mostrados). Dentre eles 26,2% relataram resultado negativo, 66,7% resultado positivo e 7,1% (10/127) não se lembravam do resultado. Consideramos que, no universo de CD estudado, é pequeno o número de profissionais que por iniciativa própria procurou avaliar sua resposta vacinal acompanhada de uma conduta de acordo com o resultado. Esta e outras informações obtidas dos CD apontam para uma indiferença aliada a um desconhecimento destes profissionais com relação à vacinação contra este patógeno de maior risco ocupacional para a Odontologia.

Os resultados deste estudo parece permitirem a conclusão de que, entre os CD de Goiânia, há uma alta adesão ao programa de imunização contra o VHB, e que o alto índice de positividade ao anti-HBsAg observado pode representar um impacto positivo do programa nacional de imunização a profissionais de saúde como grupo de risco ocupacional para hepatite B, não obstante o fato de parte destes terem admitido o esquema vacinal completo e a maioria não haver realizado previamente o teste pós vacinação para pesquisa de anti-HBsAg.

Consideramos, por fim, que os dados apresentados corroboram o aconselhamento de que um programa de imunização para o VHB deve, além

de prover a vacina, fornecer educação que incentive a vacinação completa, seguida de teste pós-vacinação.

REFERÊNCIAS

- Álvarez JRP, Holgado MSG, Díaz JL, Rodríguez MD 2000. Vacunacion de la Hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev Esp Salud Pública* 74(5-6): 475-482.
- Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H 1998. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 15(1): 1-8.
- Batista SM, Andreasi MS, Borges AM, Lindenberg AS, Silva AL, Fernandes TD, Pereira EF, Basmage EA, Cardoso DD 2006. Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(3): 263-7.
- Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME 2000. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev* 13(3): 385-407.
- Bonanni P, Bonaccorsi G 2001. Vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine* 19(17-19): 2389-94.
- Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C, Nostro AL 2003. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 21(7-8): 685-91.
- Brasil-MS 2006a. DATASUS: Informações de Saúde: Assistência à Saúde/Imunizações. Available in:< <http://www.datasus.gov.br> >. Date accessed: 10/06/2007.

- Brasil-MS 2006b. Secretaria de Atenção à Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos. *Exposição a Materiais Biológicos*. Editora MS, Brasília, 74 pp. Disponível em: < <http://www.saude.gov.br/editora> > Acesso em: 15/11/2007.
- Brasil-MS 2005. Secretaria de Vigilância em Saúde. SérieB. Textos Básicos em Saúde. *Hepatites virais: o Brasil está atento*. Ministério da Saúde, Brasília, 40 pp. Available in: < <http://www.saude.gov.br/svs> > Date accessed 11/19/2007.
- Camilo RS 1998. *Prevalência das hepatites B e C nos cirurgiões-dentistas da Faculdade de Odontologia da UFRJ*. Faculdade de Odontologia, UFRJ, Rio de Janeiro, 96 pp.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention 2006. *Hepatitis B vaccination coverage among adults--United States, 2004*. MMWR 55 (RR16): 1-25.
- Ciorlia LA, Zanetta DM 2005. Hepatitis B in healthcare workers: prevalence, vaccination and relation to occupational factors. *Braz J Infect Dis* 9 (5): 384-9.
- Cleveland JL, Siew C, Lockwood SA, Gruninger SE, Chang SB, Neidle EA, Russell CM 1994. Factors associated with hepatitis B vaccine response among dentists. *J Dent Res* 73 (5): 1029-35.
- Costa JM, Pasqualotto AC, Segat FM, Santos RP, Guillande S, Copette FR 1997. Hepatitis B Vaccination of Health Care Workers is Not Yet a Reality. *Braz J Infect Dis* 1(5): 248-255.
- Fitzsimons D, Francois G, Hall A, Mc Mahon B, Meheus A, Zanetti A, Duval B, Jilg W, Bocher WO, Lu SN, Akarca U, Lavanchy D, Goldstein S, Banatvala J, Van Damme P 2005. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine* 23(32): 4158-66.
- Floreani A, Baldo V, Cristofolletti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, Trivello R 2004. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine* 22(5-6): 607-10.

- Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, Schryver A, Reynders D, Connell J, Gerlich WH, Marinho RT, Tsantoulas D, Rigopoulou E, Rosenheim M, Valla D, Puro V, Struwe J, Tedder R, Aitken C, Alter M, Schalm SW, Carman WF 2003. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCW): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 27(3): 213-30.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas Jr JM, Janssen RS, Ward JW 2006. *A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults*. MMWR 55(RR-16): 1-33.
- Nakao K, Hamasaki K, Wakihama N, Maeda M, Ohtsubo N, Sagiike T, Ichikawa T, Ishikawa H, Eguchi K, Ishii N 2003. Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. *Vaccine* 21(25-26): 3789-94.
- Namgyal P 2003. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. *J Hepatol* 39(Suppl 1): S77-82.
- Pagliari AV, Melo NSFO 1997. Prevalência da vacinação contra a hepatite B entre estudantes de Odontologia da Universidade Federal do Paraná. *Rev Fac Odontol Bauru* 5(1-2): 79-86.
- Rodrigues VC 2002. *Hepatite B no município de Ribeirão Preto-SP: um estudo envolvendo cirurgiões-dentistas e auxiliares odontológicos*. (tese). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 84 pp.
- Rodrigues WTB 2003. *Avaliação do perfil sorológico para hepatite B e C e exposição ocupacional entre cirurgiões-dentistas de Sertãozinho-SP*. (dissertação). Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP, 150 pp.

- Roggendorf M, Viazov S 2003. Health care workers and hepatitis B. *J Hepatol* 39(Suppl 1): S89-92.
- Scully C, Griffiths M, Levers H, Blake C, Chartres L 1993. The control of cross-infection in UK clinical dentistry in the 1990s: immunisation against hepatitis B. *Br Dent J* 174(1): 29-31.
- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP 2006. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 28: 112-25.
- Silva PA, Fiaccadori FS, Borges AM, Silva AS, Daher RR, Martins RM, Cardoso DD 2005. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiania, Goias. *Rev Soc Bras Med Trop* 38(2): 153-6.
- WHO - World Health Organization 2003. *Weekly Epidemiological Record*. Geneva, p.366-370. Available in: < <http://www.who.int/wer> > Date accessed: 09/21/2004

Tabela I
Prevalência de vacinados contra o vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas
de Goiânia-GO.

<i>Vacinação</i>	<i>No.positivos/Examinados</i>	<i>%</i>
NÃO	11/678	1,6
SIM Completa	590/667	87,1
Incompleta	77/667	11,3
Total	678	100,0

Tabela II
Distribuição percentual da positividade ao anti-HBsAg qualitativo em 629 CD^a
de Goiânia-GO vacinados contra o VHB

<i>Anti-HBsAg</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>	IC de 95%
Indeterminado ^b	07	1,1	0,5 - 2,4
Negativo	79	12,6	10,1 - 15,5
Positivo	543	86,3	83,3 - 88,9
Total	629	100,0	

^a: excluídos os 38 CD que eram positivos para o anti-HBcAg total

^b: Indeterminado – valor na densidade óptica até 10% acima ou abaixo do valor do *cut off* da reação

Tabela III

Positividade ao anti-HBsAg pelo ensaio quantitativo em relação ao ensaio qualitativo para 313 CD de Goiânia-GO

<i>Qualitativo^a</i> / <i>Quantitativo^b</i>	<i>Indeterminado^c</i>		<i>Negativo</i>		Positivo	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	N	%
< 10 UI/L	07	100,0	70	100,0	48	20,3
10 – 99UI/L	00	0,0	00	0,0	81	34,3
100 - 999UI/L	00	0,0	00	0,0	81	34,3
≥1000UI/L	00	0,0	00	0,0	26	11,0
Total	07	100,0	70	100,0	236	100,0

^a: ensaio qualitativo para pesquisa de anti-HBsAg derivado da taxa de absorvância de cada amostra dividido pelo valor do *cut off* da reação; ^b: ensaio quantitativo em que a concentração de anti-HBsAg em UI/L é derivada da absorvância de cada amostra usando uma curva de calibração; ^c: INDETERMINADO – valor na densidade óptica até 10% acima ou abaixo do valor do *cut off* da reação

Tabela IV

Freqüência de indivíduos com vacinação completa e incompleta e concentração de anti-HBsAg^a em 313 cirurgiões-dentistas de Goiânia-GO

<i>Anti-HBsAg^a</i>	<i>Vacina incompleta</i>		<i>Vacina completa</i>		
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
< 10 UI/L	35	62,5	90	35,0	P= 0,00
10 – 99 UI/L	08	14,3	73	28,4	
100 – 999 UI/L	07	12,5	74	28,8	
≥1000 UI/L	06	10,7	20	7,8	
Total	56	100,0	257	100,0	

^a: Anti-HBsAg no ensaio quantitativo com resultados em concentração.

7.3 Infecção oculta pelo vírus da hepatite B em cirurgiões-dentistas anti-HBcAg positivos. (pág. 107 - 121)

Hepatitis B virus occult infection in dentists anti-HBcAg positive

PAIVA, Enilza Maria Mendonça de^I; TIPLLE, Anaclara Ferreira Veiga^{II}; BORGES, Ana Maria Tavares^{III}; CARDOSO, Divina das Dores de Paula^{III}

^IFaculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás – UFG; ^{II}Faculdade de Enfermagem/UFG; ^{III}Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG.

Correspondência:

Enilza Maria Mendonça de Paiva – enilza@terra.com.br

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás

Praça Universitária s/n CEP: 74605-220

Phone number: (62) – 32096062

Fax: (62) – 35211882

ABSTRACT

Occult hepatitis B virus (HBV) infection have been considered in situations of viral DNA positivity in persons with serological profile anti-HBcAg total and or anti-HBsAg positives and HBsAg negative, even though in negativity of any viral serological marker. In this way this study aimed to detect the HBV DNA in seropositives samples for HBV among dentists of the city of Goiânia-GO. The population of the study was constituted of dentists serum with positive total anti-HBcAg isolated or in association with anti-HBsAg and negative for HBsAg among 678 participants of the study. The serologic markers were searched by using immunoenzymatic assay. All samples HBV positives were processed to identify the viral DNA for the technique of the reaction in chain for polymerase (PCR) using in a first amplification five pairs of specific primers (PS1-PS2; X1-X2; C1-C2; C1-PS2; PS1-S2). The negative samples in the first amplification had been submitted to semi nested PCR, in second amplification, using the pairs of primers PS1-PS2 for the product of C1-PS2 and PS4-S2 for the PS1-S2 product. From 678 dentists in this study, 41 (6.0%) showed positivity for anti-HBcAg total with no one HBsAg positive. From all the samples, two of them (4.9%) were HBV DNA positives in the second amplification. HBV DNA detection in serum of dentists from Goiânia-GO, HBsAg negatives, can be considered occult HBV infection. These results can contribute to the knowledge about this kind of HBV infection in dentists in the Brazil.

KEY WORDS: HBV, occult infection, dentists, Brazil, DNA

RESUMO

Infecção oculta pelo vírus da hepatite B (VHB) tem sido considerada em situações de positividade ao DNA viral em indivíduos com perfil sorológico anti-HBsAg e ou anti-HBcAg total positivos e HBsAg negativo, ou ainda em situação de negatividade para qualquer marcador sorológico ao vírus. Neste sentido este estudo objetivou detectar o DNA viral em amostras de soro positivas ao VHB provenientes de cirurgiões-dentistas (CD) de Goiânia-GO. A população de estudo constituiu-se de amostras de soros de CD com sorologia positiva ao anti-HBcAg isolado ou em associação com o anti-HBsAg e negativos para o HBsAg dentre 678 participantes do estudo. A pesquisa destes marcadores foi feita pelo ensaio imunoenzimático. Todas as amostras foram analisadas visando detecção do DNA viral por meio da reação em cadeia pela polimerase (PCR), utilizando cinco pares de iniciadores na primeira amplificação (PS1-PS2; X1-X2; C1-C2; C1-PS2; PS1-S2). Amostras negativas foram submetidas a uma segunda amplificação – semi-nested PCR, utilizando pares de iniciadores PS1-PS2 para o produto de C1-PS2 e PS4-S2 para o produto de PS1-S2. Dos 678 CD estudados, 41 (6,0%) mostraram positividade ao anti-HBcAg total com nenhum deles sendo positivo ao HBsAg. Do total de amostras, duas (4,9%) foram positivas para o DNA viral, detectadas na segunda amplificação. A detecção do DNA do VHB em soros de CD de Goiânia-GO, negativos ao HBsAg, pode ser considerada infecção oculta pelo vírus. Estes resultados podem contribuir para o conhecimento deste tipo de infecção para o VHB em CD no país.

PALAVRAS-CHAVE: HBV, infecção oculta, cirurgiões-dentistas, Brasil, DNA

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B (VHB) é um patógeno de transmissão hematogênica de grande importância em Odontologia. Como o tratamento odontológico envolve o uso de pequenos instrumentos perfurocortantes, muitas oportunidades existem para que uma injúria percutânea resulte em transmissão do VHB, quando estes estão contaminados, principalmente de paciente para profissional mas também de profissional para paciente ou mesmo de paciente para paciente [1, 2], o que tem levado à inferência de que os cirurgiões-dentistas (CD) sejam também de alto risco ocupacional para a infecção pelo VHB. Não obstante, a prevalência ao vírus nesta população vem sendo diminuída nas duas últimas décadas, o que tem sido admitido em função da vacinação específica e da adesão às precauções padrão como medidas de proteção [3].

Por outro lado o impacto do estado de portador crônico do VHB em CD tem sido considerado significativo devido a relatos de casos de transmissão do VHB de um CD a vários pacientes. Alguns destes casos têm sido investigados pelo CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) nos EUA após a descoberta de casos de infecção pelo VHB, tendo como fator comum associado, o cuidado odontológico por um mesmo CD dois a seis meses antes do aparecimento da doença. Esta situação pode ser evidenciada pelo relato de um caso de transmissão do VHB ocorrido nos EUA, em 1984, em que 26 pacientes tornaram-se infectados. O CD era positivo para o HBsAg e desconhecia o seu perfil sorológico, o que tem sido situação comum [4-8].

O DNA do VHB pode ser encontrado em soros de indivíduos com perfil sorológico de infecção passada pelo vírus, anti-HBcAg total positivos e HBsAg

negativos [9-12]. Esta condição sorológica de detecção de DNA do VHB com antigenemia negativa tem sido relatada como infecção oculta [11].

Observa-se também que, durante a infecção oculta, a carga viral na corrente circulatória é usualmente baixa, com menos de 10^4 cópias/mL, comparada à carga viral usualmente encontrada para os portadores crônicos do HBsAg (10^8 a 10^{11} cópias/ml), com ainda maiores concentrações no fígado. O mecanismo pelo qual a replicação do VHB é mantida a baixo nível não é ainda esclarecido [11, 13].

A utilização crescente dos métodos de diagnóstico moleculares, em particular a PCR, metodologia mais sensível, tem favorecido o reconhecimento de infecções ocultas pelo VHB em um número crescente de áreas geográficas e de serviços de saúde [11, 14-19].

A infecção oculta pelo VHB tem sido um problema em debate há anos, sendo atualmente considerada também questão de relevância clínica [7, 11, 12, 14, 16-18, 20]. Neste sentido o questionamento de que a persistência ao longo da vida de uma infecção oculta pelo VHB possa levar a um carcinoma hepatocelular (CHC) [21]. Adicionalmente, uma questão importante nos serviços de saúde, o que inclui a Odontologia, é sobre a possibilidade da transmissão do VHB na rota profissional – paciente, com os níveis de DNA usualmente encontrados na infecção oculta [17, 19].

Ainda, a proteção de pacientes pode se dar por meio da identificação de PAS infectados com a restrição destes de realizarem procedimentos de alto risco [18, 19]. Por outro lado, a diminuição da incidência de infecção pelo VHB em profissionais da área da saúde (PAS) poderá reduzir também o risco de transmissão a pacientes, o que se dá pela proteção do mesmo em termos da

adoção das precauções padrão e da vacinação [19], o que felizmente vem ocorrendo em escala crescente na Odontologia [10].

Considerando-se que o primeiro passo seja o reconhecimento da ocorrência de infecção oculta em PAS, este estudo mostra dados de infecção oculta pelo VHB em CD de Goiânia-GO, região Centro-Oeste do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

População

A amostra foi composta por todos os cirurgiões-dentistas (n=41) que tiveram resultado positivo ao marcador sorológico anti-HBcAg total em um estudo de soroprevalência, o qual envolveu 678 profissionais dentre 3030 registrados no Conselho Regional de Odontologia de Goiás com prática profissional em Goiânia-GO, Brasil.

Os participantes responderam um questionário previamente validado, após o consentimento livre, esclarecido e por escrito. As questões do instrumento continham dados demográficos, informações sobre vacinação contra o VHB e fatores de risco ocupacionais e não ocupacionais relacionados à transmissão do VHB.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da UFG (n. 110/2003).

Metodologia

Uma amostra de sangue foi coletada no ano de 2005 de todos os 678 CD envolvidos no estudo. Após a centrifugação a 450 x g por 10 minutos, o soro foi separado em duas alíquotas e mantido a -20°C até o uso. Uma das alíquotas foi utilizada para a triagem sorológica do VHB - HBsAg, anti-HBs e

anti-HBcAg total, e a outra para a detecção do DNA viral. A pesquisa dos marcadores sorológicos foi feita pelo ensaio imunoenzimático usando um kit comercial (*Bioelisa*® - Biokit, Spain), e seguindo instruções do fabricante.

As amostras com perfil sorológico anti-HBcAg total isolado ou anti-HBcAg total/anti-HBs foram analisadas visando identificar o DNA viral por meio da reação em cadeia pela polimerase (PCR), utilizando iniciadores e seguindo os procedimentos descritos por Niel et al (1994) e Gomes *et al.* (1996). Resumidamente, o DNA viral foi extraído utilizando a solução de lise A (0,2M Tris, SDS 10%, 0,75M NaCl e 0,02M EDTA) e solução B (Proteinase K 10mg/ml) em 250 μ L de cada amostra de soro. Após incubação a 37°C por 4 horas foi adicionado fenol tamponado (Tris HCl 1M e Tris 0,1M β -mercaptoetanol), e após centrifugação (450 x g - 10 minutos), coletou-se o sobrenadante ao qual foi adicionado clorofórmio. Após nova centrifugação e coleta do sobrenadante este foi adicionado de etanol e incubado a -20°C por no mínimo 18 horas. A seguir procedeu-se a uma centrifugação a 6.000 x g por 30 minutos a 4°C, e adicionado ao sedimento álcool a 70%. Procedeu-se a outra centrifugação na mesma condição anterior e após descarte do sobrenadante o sedimento foi incubado a 56°C durante 15 minutos. A seguir foi feita a ressuspensão do sedimento com água *milli Q* e este foi mantido a -20°C até o uso.

A detecção do DNA viral foi feita a partir de duas reações de amplificação. A primeira amplificação foi feita com um volume de 2 μ L do DNA extraído ao qual foi adicionada a mistura de reação: tampão da enzima 1X, 0,2 mM desoxiribonucleotídeos trifosfatados, 3mM MgCl₂, 10 pmol de cada iniciador da reação e 1U de taqDNA polimerase para a obtenção de uma alíquota final de 50 μ L. Cada amostra foi testada isoladamente frente a cinco

pares de iniciadores específicos de regiões genômicas conservadas do VHB: PS1-PS2 (539 pb); X1-X2 (475 pb); C1-C2 (524 pb); C1-PS2 (1430 pb) e PS1-S2 (1235 pb). Em cada reação foi incluído um controle positivo, amostra de soro reconhecidamente positiva para o VHB e um controle negativo, água *milli Q*. As amostras foram submetidas à amplificação 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 1 minuto, seguido por um período de alongamento de 7 minutos a 72°C. O produto de amplificação foi 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 Hoefer*) utilizando para análise o padrão de peso molecular de 50 pb, Hae III Digest – Amersham Pharmacia Biotech Inc.

As amostras negativas na primeira amplificação foram submetidas à *semi-nested* PCR, segunda amplificação, utilizando-se os pares de iniciadores PS1-PS2 para o produto de C1-PS2 e PS4-S2 para o produto de PS1-S2. Os produtos esperados tinham tamanho de 539 e 867 pb, respectivamente. A reação foi realizada nas mesmas condições da primeira amplificação, utilizando-se 2µl do produto da primeira amplificação. A análise dos produtos foi feita como para a primeira amplificação.

RESULTADOS

Dos 678 CD, 41 (6,0%) mostraram positividade para o marcador de infecção ao VHB. Destes, um foi positivo apenas para o anti-HBcAg total, e 40, para o anti-HBsAg e o anti-HBcAg total (Tab.1). Nenhum CD foi positivo para o HBsAg.

Tabela 1 – Soroprevalência da infecção pelo VHB em 678 cirurgiões-dentistas de Goiânia-GO, Brasil, 2005.

Marcadores sorológicos	POSITIVO/ TOTAL	%
HBsAg*	0 / 678	0.0
Anti-HBcAg total /Anti-HBsAg**	40/ 678	5.9
Anti-HBcAg Total ***	1/ 678	0.1
Total	41/ 678	6.0

* HBsAg – *hepatitis B surface antigen*- antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB); ** Anti-HBsAg – *antibody to hepatitis B surface antigen* – anticorpo contra o antígeno de superfície do VHB ; *** Total anti-HBcAg – *antibody to hepatitis B core antigen total*- anticorpo ao antígeno do core do VHB.

Entre os CD positivos para o anti-HBcAg total, 16 (39%) eram do gênero feminino e 25 (61%) masculino. A média de idade encontrada para este grupo foi de 49 anos (\pm 11 anos), sendo a idade mínima 22 anos e a máxima de 69 anos. Fatores de risco não ocupacionais neste grupo de CD foram os que se seguem: 4 CD fizeram acupuntura no passado, 1 CD tinha tatuagem, outro havia feito transfusão sanguínea, 2 CD relataram relação sexual com mais de uma pessoa nos últimos seis meses. Os demais não admitiram qualquer outro fator (dados não mostrados).

Dentre os fatores de risco ocupacionais, a maior frequência foi observada para o tempo maior de profissão, considerando que 36 (87,8%) CD tinham mais de 10 anos de profissão. Acidente com material biológico foi relatado por 29 (70,7%) CD, dentre os quais 12 (29,3%) eram de especialidades de risco - cirurgia, periodontia, implantodontia e endodontia.

Nenhum soro apresentou resultado positivo para o DNA viral quando da primeira amplificação, e dois (4,9%) foram positivos na segunda, sendo ambos com o par de iniciador PS1-PS2 (539 pb) como mostrado na figura 1.

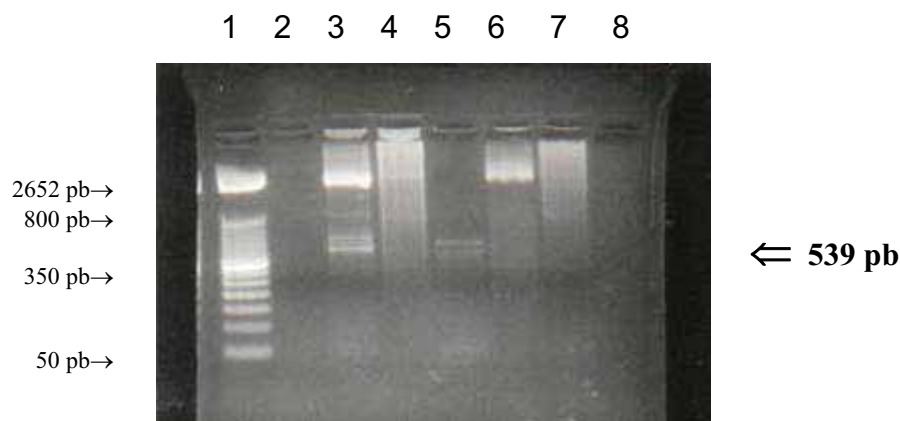


Figura 1 – Eletroforese em gel de agarose de amostras para o VHB – *semi-nested* PCR. Coluna 1 – Padrão de peso molecular 50 bp *DNA ladder*. Coluna 2 – controle negativo para o VHB. Colunas 3 e 5 – amostras positivas para o VHB. Colunas 4, 6, 7 e 8 – amostras negativas para o VHB.

DISCUSSÃO

A compreensão da transmissão do VHB em serviços de saúde tem sido objeto de questionamento, considerando-se que a maioria dos novos casos da doença (HB) tem ocorrido em adultos não profissionais da saúde, os quais possuem comportamentos de risco específicos [22]. Por outro lado tem sido visto que em torno de um terço dos casos nenhum fator de risco para infecção é identificado [23]. Adicionalmente, existem relatos de casos de transmissão de modos não usuais, os quais vêm sendo esclarecidos com auxílio de técnicas moleculares [5], como no caso da transmissão do VHB por mordida humana, em que se identificou o vírus na saliva por sequenciamento genômico completo [24].

Um novo paradigma surge na discussão sobre a transmissão do VHB em serviços de saúde, que é a rota inversa, do PAS para o paciente. Considera-se que, dependendo da quantidade de DNA no soro, o profissional pode ser fonte de infecção para o paciente, especialmente se envolve procedimentos propensos à exposição (PPE) [17].

Na prática odontológica, diferentes fatores possibilitam a transmissão de agentes patogênicos como: ambiente pequeno da sala clínica, proximidade da equipe com a boca dos pacientes e o trabalho com múltiplos instrumentos perfurocortantes, além de instrumentos rotatórios que geram respingos e aerossóis. Neste sentido o HBsAg e o DNA do VHB podem ser detectados em aerossóis coletados durante procedimentos odontológicos em pacientes com estado de portadores crônicos [25]. Além disso a saliva também pode ser um veículo não esperado de transmissão do DNA do VHB de pacientes, tendo sido demonstrada uma correlação entre níveis de DNA no soro e na saliva de portadores crônicos [26].

Acidente com material biológico dos pacientes e dos profissionais está sempre presente nestes casos. Acidentes perfurocortantes foram relatados por 70,7% dos CD deste estudo (dado não mostrado). O alto índice de acidentes perfurocortantes durante a realização de PPE pode determinar risco ocupacional de transmissão do VHB, mas também o risco para os pacientes, se este profissional é portador do vírus [2].

Estudos têm mostrado ocorrência de infecção oculta em PAS anti-HBcAg positivos, determinada pela detecção de DNA viral por PCR em soros com antigenemia negativa [16]. No Brasil também tem sido vista esta condição em diferentes populações [13, 15], incluindo um estudo realizado com CD em Campo Grande-MS [10]. No presente estudo, o primeiro realizado com CD de Goiânia-GO, dois (4,9%) CD dentre 41 anti-HBcAg total positivos tiveram resultado positivo para o DNA do VHB, ambos na segunda reação de amplificação. Este índice é inferior ao observado em outro estudo do Brasil, no qual foram detectadas 17,6% de amostras DNA-VHB positivas [10]. Não obstante deve ser considerado que, no estudo de Campo Grande, três

amostras eram HBsAg positivas, e em todas as outras, à exceção de uma amostra, foram detectadas na primeira reação de amplificação [10].

Por análise comparativa observa-se que a positividade ao DNA do VHB por PCR na população em geral, em indivíduos anti-HBcAg positivos, é inferior a 7% em países como EUA, Canadá e Japão, podendo ser superior a 30% em indivíduos de alto risco como os portadores de HIV ou com transaminases elevadas. Adicionalmente foi observada infecção oculta pelo VHB em comunidade norte-americana isolada, em que 18% dos indivíduos havia evidência sorológica de infecção passada pelo VHB, e 8,1% eram soronegativos ao VHB. Neste estudo foi observada variação na região S para a maioria dos indivíduos [9].

A infecção oculta pelo VHB é, na maioria das vezes, desconhecida pelo portador, o que inclui o CD. Adicionalmente também, na população geral, encontram-se indivíduos infectados pelo VHB – HBsAg positivos - , o que inclui os pacientes de odontologia, que na maioria das vezes também desconhecem a sua condição sorológica [10, 27].

A infectividade do VHB, associada à positividade ao HBsAg e HBeAg, está bem estabelecida com relatos de transmissão de pacientes para um PAS e de um PAS para pacientes. Transmissão de paciente para paciente, embora sempre tenha sido considerada, só recentemente foi confirmada a partir de um caso de transmissão do VHB após procedimento cirúrgico de exodontia, em que a paciente fonte desconhecia seu estado portador [1].

O risco de evolução clínica desfavorável, cirrose de fígado e/ou CHC em casos de infecção oculta necessita ainda ser determinado em Odontologia, admitindo-se que há CD com este perfil sorológico, adicionado ao constante alto risco para a exposição ocupacional a este agente. Estudo utilizando um

coorte retrospectivo de longa duração (23 anos) sobre risco de câncer hepático em CD masculinos japoneses concluiu que a incidência no período não foi diferente da população em geral deste país, que apresenta os maiores índices de incidência de câncer hepático [28]. Neste sentido, um estudo no Brasil encontrou baixa ocorrência de infecção oculta entre pacientes submetidos a transplante de fígado com CHC e nenhum caso entre aqueles com cirrose hepática associada ao vírus da hepatite C [13].

Neste estudo, infecção oculta - detecção do DNA do VHB em soros com antigenemia negativa - foi observada em dois dentre 41 CD anti-HBcAg e anti-HBsAg positivos e HBsAg negativos de Goiânia-GO, e o resultado associado à orientação para acompanhamento médico especializado foi apresentado a cada um individualmente. A carga viral não foi determinada, mas, de acordo com literatura esta parece ser baixa em casos de infecção oculta, menos de 10^4 cópias/mL, comparada à carga viral encontrada nos portadores crônicos de HBsAg (10^8 a 10^{11} cópias/mL) [11].

Consideramos que somente o acompanhamento prospectivo de casos de infecção oculta poderá determinar a real severidade da presença de DNA viral no soro destes profissionais de saúde. Investigações futuras são necessárias para esclarecer a possibilidade de transmissão do VHB na rota CD – paciente, bem como os níveis de DNA que representam risco de evolução para cirrose hepática e CHC para o próprio profissional.

REFERÊNCIAS

1. Redd J.T., Baumbach J., Kohn W. et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery. *J Infect Dis.* 2007; 195(9):1311-4.
2. Roggendorf M., Viazov S. Health care workers and hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39 Suppl 1:S89-92.

3. Cleveland J.L., Cardo D.M. Occupational exposures to human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: risk, prevention, and management. *Dent Clin North Am.* 2003; 47(4):681-96.
4. Cottone JA, Puttaiah R. Hepatitis B virus infection: current status in dentistry. *Dent Clin North Am.* 1996; 40(2):293-307.
5. Immunization Action Coalition - IAC. Unusual Cases of Hepatitis B Virus Transmission - technical content reviewed by the CDC, May 2007. St. Paul, MN. 2007. Disponível em: < <http://www.immunize.org/catg.d/p2100nrs.pdf> > Acessado em: 05/11/2007.
6. Villeneuve J.P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005; 34 Suppl 1:S139-42.
7. Reitsma A.M., Closen M.L., Cunningham M. et al. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(11):1665-72.
8. Harpaz R., Von Seidlein L., Averhoff F.M. et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med.* 1996; 334(9):549-54.
9. Minuk G.Y., Sun D.F., Uhanova J. et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol.* 2005; 42(4):480-5.
10. Batista S.M., Andreasi M.S., Borges A.M. et al. Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006; 101(3):263-7.
11. Chemin I., Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol.* 2005; 34 Suppl 1:S15-21.
12. Weber B., Muhlbacher A., Melchior W. Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing. *J Clin Virol.* 2005; 32(1):67-70.
13. Alencar R.S., Gomes M.M., Sitnik R. et al. Low occurrence of occult hepatitis B virus infection and high frequency of hepatitis C virus genotype 3 in hepatocellular carcinoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007; n. ahead, 0-0.
14. Schalm S.W., Buster EH. Management of hepatitis B virus infected health care workers based on HBV DNA levels. *J Clin Virol.* 2003; 27(3):231-4.
15. Sucupira M.V., Mello F.C., Santos E.A. et al. Patterns of hepatitis B virus infection in Brazilian human immunodeficiency virus infected patients: high prevalence of occult infection and low frequency of lamivudine resistant mutations. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(6):655-60.
16. van der Eijk A.A., de Man R.A., Niesters H.G., Schalm S.W., Zaaijer H.L. Hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the management of HBV-infected health care workers. *J Viral Hepat.* 2006;13(1):2-4.
17. Corden S., Ballard A.L., Ijaz S. et al. HBV DNA levels and transmission of hepatitis B by health care workers. *J Clin Virol.* 2003; 27(1):52-8.
18. Carman W.F., Cameron S.O. What should be done about hepatitis-B-infected health-care workers? *J Med Microbiol.* 2003; 52(Pt 5):371-2.
19. Gunson R.N., Shouval D., Roggendorf M. et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol.* 2003; 27(3):213-30.
20. Almeida R.P., Cardoso D.D. Detection of HBV DNA by nested-PCR in an HBsAg and anti-HBcAg negative blood bank donor. *J Clin Virol.* 2006; 36(3):231-4.
21. Tsuboi Y., Ohkoshi S., Yano M. et al. Common clinicopathological features of the patients with chronic hepatitis B virus infection who developed hepatocellular carcinoma after seroconversion to anti-HBs: a consideration of the pathogenesis

- of HBV-induced hepatocellular carcinoma and a strategy to inhibit it. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53(67):110-4.
22. Allos B.M., Schaffner W. Transmission of hepatitis B in the health care setting: the elephant in the room ... or the mouse? *J Infect Dis*. 2007;195(9):1245-7.
 23. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Hepatitis B vaccination coverage among adults: United States, 2004. *MMWR*, v.55, n.RR16, p.1-25, 2006.
 24. Hui A.Y., Hung L.C., Tse P.C. et al. Transmission of hepatitis B by human bite: confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *J Clin Virol*. 2005; 33(3):254-6.
 25. Toroglu M.S., Bayramoglu O., Yarkin F., Tuli A. Possibility of blood and hepatitis B contamination through aerosols generated during debonding procedures. *Angle Orthod*. 2003; 73(5):571-8.
 26. van der Eijk A.A., Niesters H.G., Gotz H.M. et al. 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*. 2004; 29(2):92-4.
 27. Takata Y., Tominaga K., Naito T. et al. Prevalence of hepatitis viral infection in dental patients with impacted teeth or jaw deformities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 96(1):26-31.
 28. Tanaka H., Nishio N., Tokunaga R., Tsukuma H. Liver cancer risk in Japanese male dentists: a long-term retrospective cohort study. *J Occup Health*. 2004; 46(5):398-402.

8- CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitiram concluir que:

- A soroprevalência da infecção para o VHB em CD de Goiânia encontrada foi de 6,0%.
- O marcador sorológico de infecção – HBsAg – não foi detectado em nenhum cirurgião-dentista de Goiânia participante do presente estudo; deste modo a positividade foi associada ao marcador anti-HBcAg total, indicando exposição ao vírus;
- O índice de infecção encontrado nesta população está abaixo do assumido para a população em geral de área de padrão intermediário de endemicidade;
- O índice de infecção encontrado foi inferior aos demonstrados por estudos em outros grupos de profissionais de saúde na mesma região e em CD de outras regiões do Brasil;
- Associações significantes com a positividade ao VHB foram observadas em relação a gênero, aumento no tempo de trabalho e o uso incompleto de equipamentos de proteção individual (EPI);
- Entre os CD de Goiânia, houve uma alta adesão à vacina contra o VHB, não obstante o fato de parte destes terem admitido o esquema vacinal completo e a maioria não haver realizado previamente o teste pós vacinação para pesquisa de anti-HBsAg;
- O teste anti-HBsAg quantitativo não confirmou o resultado positivo do ensaio qualitativo em 20,3%, indicando a necessidade de se rever o ponto de corte da reação nestes kits comerciais utilizados;
- Infecção oculta – detecção do DNA do VHB na ausência de HBsAg - foi detectada no soro de dois cirurgiões-dentistas participantes deste estudo.

9- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo devem ser interpretados com algumas limitações, que se seguem:

- A amostra de cirurgiões-dentistas deste estudo (678/3030) pode não ser representativa da população de CD da cidade de Goiânia. No entanto o acesso aos participantes do estudo deu-se em momentos e lugares diferentes, de modo que há CD com características variadas. Há aqueles da clínica privada como também os do serviço público, de setores nobres como da periferia, de profissionais que trabalham com educação permanente e aqueles que participam destes cursos e de variada faixa etária, bem distribuída e com diferentes tempos de atividade profissional;
- Os dados do questionário - que resultaram, por exemplo, no índice de vacinação completa ou incompleta - podem estar sub ou superestimados devido à possibilidade de viés de memória. Apenas um CD mostrou o cartão de vacina com os registros;
- O estudo sorológico transversal aponta os dados daquele momento específico e por este motivo não foi possível avaliar a resposta vacinal. O ideal seria a avaliação do anti-HBsAg no período de um a dois meses após completar o esquema vacinal, mas isto não foi realizado pelo Programa de Imunização do Ministério da Saúde no Brasil. Desta forma não podem ser diferenciados os não respondedores daqueles que os níveis de anti-HBsAg tornaram-se não detectáveis com o tempo. A todos aqueles com anti-HBsAg negativo ou menor que 10 UI/L, foi indicado novo esquema vacinal, uma vez que nenhum destes tinha feito o anti-HBs na avaliação subsequente à vacina e, portanto, não conheciam sua condição de respondedor ou não.

Mesmo com estas limitações, o estudo permite apontar algumas inferências. Esta é a primeira investigação de soroprevalência da infecção pelo VHB na região, tendo sido observado um índice de infecção de 6%, menor que na população em geral, em outras categorias de profissionais de saúde na mesma região, e em CD de outras regiões do Brasil. Este achado aponta para um impacto positivo do programa nacional de imunização para profissionais de saúde em 1994 com a evidente alta adesão dos CD de Goiânia, o que pode ser reflexo também do empenho do Conselho Regional de Odontologia de Goiás em disponibilizar a sua sede para um segundo momento de vacinação durante as eleições do CRO-GO em 2002.

De maneira geral, os dados de estudos de soroprevalência da infecção pelo VHB em CD no Brasil, até então, evidenciavam um hiato extenso entre as recomendações sobre biossegurança firmadas na literatura e a prática exercida

diariamente pelos CD nos seus locais de trabalho, revelando necessidade de fomentação desta temática pelas instituições de ensino superior e entidades de classe. Esta realidade pode estar mudando, e os resultados deste estudo apontam para um impacto positivo da atuação de um grupo multi-profissional em controle de infecção que, por meio da atuação em várias frentes da formação acadêmica e da educação permanente, tem transformado a prática profissional da odontologia em Goiás, pautada nos princípios das precauções padrão.

O risco de evolução para cirrose hepática e/ou carcinoma hepato-celular para os cirurgiões-dentistas portadores de infecção oculta, bem como a possibilidade de transmissão do VHB na rota profissional – paciente, necessita serem determinados, o que pode ser alcançado pelo acompanhamento prospectivo destes casos.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, J. I.; AGUIAR, E. *et al.* 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, Feb, p.185-7. 2001.

ALMEIDA, R. P.; CARDOSO, D. D. Detection of HBV DNA by nested-PCR in a HBsAg and anti-HBcAg negative blood bank donor. **J Clin Virol**, v.36, n.3, Jul, p.231-4. 2006.

ALENCAR, R.S., GOMES, M.M. *et al.* Low occurrence of occult hepatitis B virus infection and high frequency of hepatitis C virus genotype 3 in hepatocellular carcinoma in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, n. ahead, 0-0, 2007.

ÁLVAREZ, J. R. P.; HOLGADO, M. S. G *et al.* Vacunación de la Hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. **Rev Esp Salud Pública**, v.74, n.5-6, Septiembre- Diciembre, p.475-482. 2000.

ANDERS, P. L.; FABIANO, J. A. *et al.* Hepatitis: still a concern? **Spec Care Dentist**, v.20, n.5, Sep-Oct, p.209-13. 2000.

AVERHOFF, F.; MAHONEY, F. *et al.* Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. **Am J Prev Med**, v.15, n.1, Jul, p.1-8. 1998.

AZEVEDO, M. S. P.; CARDOSO, D. D. P. *et al.* Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia- Goiás. **Rev Bras Med Trop**, v.27, n.3, Julho/setembro 1994, p.157-162. 1994.

BALDY, J. L.; ELISBAO, M. C. *et al.* Intradermal vaccination of adults with three low doses (2 micrograms) of recombinant hepatitis B vaccine. I. Seroconversion rate and adverse effects. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.98, n.8, Dec, p.1101-7. 2003.

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

BATISTA, S. M.; ANDREASI, M. S. *et al.* Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.101, n.3, May, p.263-7. 2006.

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

BERGER, A.; PREISER, W. *et al.* HBV reactivation after kidney transplantation. **J Clin Virol**, v.32, n.2, Feb, p.162-5. 2005.

BLUMBERG, B. S. Baruck Blumberg--hepatitis B and beyond. Interviewed by Pam Das. **Lancet Infect Dis**, v.2, n.12, Dec, p.767-71. 2002.

BONANNI, P.; BONACCORSI, G. Vaccination against hepatitis B in health care workers. **Vaccine**, v.19, n.17-19, Mar 21, p.2389-94. 2001.

BONANNI, P.; PESAVENTO, G. *et al.* Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. **Vaccine**, v.21, n.7-8, Jan 30, p.685-91. 2003a.

_____. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. **J Hepatol**, v.39 Suppl 1, p.S224-9. 2003b.

BORGES, A. M. T.; CARDOSO, D. D. P. *et al.* Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia-GO. **Rev Patol Trop**, v.26, n.1, p.09-16. 1997.

BRASIL-MS. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. **Hepatites, Aids e Herpes na prática odontológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 56 p. 1994.

_____. **Destaques Hepatites**: Maioria dos pacientes não sabe que está com a doença. 2001a. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/svs/destaques/hepatites.htm>>. Acesso em: 06/10/2007

BRASIL-MS. DATASUS: Informações de Saúde: Assistência à Saúde/Imunizações. 2006a. Disponível em:< <http://www.datasus.gov.br> >. Acesso em: 06/10/2007.

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Série A. Normas e Manuais Técnicos. **Exposição a Materiais Biológicos**. Brasília: Editora MS 2006b. 74p. Disponível em: < <http://www.saude.gov.br/editora> > Acesso em: 15/11/2007.

BRASIL-MS. Fundação Nacional de Saúde –FUNASA. **Manual de Normas de Vacinação**. Brasília: Ascom. 2001b. 72 p. Disponível em: < <http://www.funasa.gov.br> > Acesso em: 10/03/2004.

BRASIL-MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. SérieB. Textos Básicos em Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. Brasília: Ministério da Saúde. 2005. 40 p. Disponível em: < <http://www.saude.gov.br/svs> > Acesso em 15/11/2007

CAMILO, R. S. **Prevalência das hepatites B e C nos cirurgiões-dentistas da Faculdade de Odontologia da UFRJ**. 1998. 96 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) Faculdade de Odontologia, UFRJ, Rio de Janeiro, 1998.

CARDOSO, D. D. P.; AZEVEDO, M. S. P. *et al.* Soroprevalência para infecção pelo Vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e anti-HBs em população feminina de área urbana de Goiânia-GO. **Rev Pat Trop**, v.19, n.2, Jul./dez.1990, p.135 - 141. 1990.

CARMAN, W. F.; CAMERON, S. O. What should be done about hepatitis-B-infected health-care workers? **J Med Microbiol**, v.52, n.Pt 5, May, p.371-2. 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. **Hepatitis B and the health care worker**: CDC answers frequently asked questions about how to protect

health care workers. ST. Paul, MN. 2003a Disponível em: < www.immunize.org. > Acessado em: 15/11/2007.

_____. Interpretation of the Hepatitis B Panel. 2003b. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/Bserology.htm> Acesso em: 29/03/2004

_____. Occupational transmission of hepatitis B. **Plast Surg Nurs**, v.23, n.4, Winter, p.160-3. 2003c.

_____. **Hepatitis B vaccination coverage among adults--United States, 2004.** MMWR, v. 55, n.RR16, p. 1-25, 2006.

CHANGOTRA, H.; SEHAJPAL, P. K. Quantitative detection of serum HBV DNA levels employing a new S gene based cPCR assay. **Arch Virol**, v.150, n.3, Mar, p.481-91. 2005.

CHEMIN, I.; TREPO, C. Clinical impact of occult HBV infections. **J Clin Virol**, v.34 Suppl 1, Dec, p.S15-21. 2005.

CHEN, W.; GLUUD, C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. **Cochrane Database Syst Rev**, n.4, p.CD000100. 2005.

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

CLEMENS, S. A.; FONSECA, J. C. *et al.* Hepatitis A and hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.33, n.1, Jan-Feb, p.1-10. 2000.

CLEVELAND, J. L.; CARDO, D. M. Occupational exposures to human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus: risk, prevention, and management. **Dent Clin North Am**, v.47, n.4, Oct, p.681-96. 2003.

CLEVELAND, J. L.; SIEW, C. *et al.* Factors associated with hepatitis B vaccine response among dentists. **J Dent Res**, v.73, n.5, May, p.1029-35. 1994.

_____. Hepatitis B vaccination and infection among U.S. dentists, 1983-1992. **J Am Dent Assoc**, v.127, n.9, Sep, p.1385-90. 1996.

CORDEN, S.; BALLARD, A. L. *et al.* HBV DNA levels and transmission of hepatitis B by health care workers. **J Clin Virol**, v.27, n.1, May, p.52-8. 2003.

COSTA, J. M.; PASQUALOTTO, A. *et al.* Hepatitis B Vaccination of Health Care Workers is Not Yet a Reality. **Braz J Infect Dis**, v.1, n.5, Oct, p.248-255. 1997.

COTTONE, J. A.; PUTTAIAH, R. Hepatitis B virus infection. Current status in dentistry. **Dent Clin North Am**, v.40, n.2, Apr, p.293-307. 1996.

CUSTER, B.; SULLIVAN, S. D. *et al.* Global epidemiology of hepatitis B virus. **J Clin Gastroenterol**, v.38, n.10 Suppl, Nov-Dec, p.S158-68. 2004.

DALE, B. A. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. **Periodontol** 2000, v.30, p.70-8. 2002.

FERES FILHO, E. J. **Inquérito epidemiológico da Hepatite B nos Cirurgiões-dentistas da Faculdade de Odontologia da UFRJ**. 97 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Faculdade de Odontologia, UFRJ, Rio de Janeiro, 1991.

FERNANDES, J. V.; BRAZ, R. F. *et al.* Prevalence of serologic markers of hepatitis B virus in hospital personnel. **Rev Saude Publica**, v.33, n.2, Apr, p.122-8. 1999.

FERRAZ, M. L.; SILVA, A. E. *et al.* Avaliação da resposta imunológica à vacina contra hepatite B em profissionais da área de saúde. **Rev Ass Med Brasil**, v.38, n.1, jan./mar., p.5-8. 1992a.

FERRAZ, M. L.; SILVA, A. E. *et al.* Hepatitis B vaccine proposal for a standardized assessment of immune response. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.34, n.2, Mar-Apr, p.137-40. 1992b.

FITZIMONS, D.; FRANÇOIS, G. *et al.* Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. **Vaccine**, v.23, n.32, Jul 14, p.4158-66. 2005.

FLOREANI, A.; BALDO, V. *et al.* Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. **Vaccine**, v.22, n.5-6, Jan 26, p.607-10. 2004.

FOCACCIA, R.; CONCEIÇÃO, O. J. *et al.* Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. **Braz J Infect Dis**, v.2, n.6, Dec, p.269-284. 1998.

GANEM, D. S. Hepadnaviridae: The virus and their replication. Hepatitis B Virus In: FIELDS, B. **Virology**. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

GOMES, S.A., YOSHIDA, C.F.; NIEL, C. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions. **Acta Virol**. v.40, n.3, p.133-8. 1996.

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

HUI, A. Y.; HUNG, L. C. *et al.* Transmission of hepatitis B by human bite--confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. **J Clin Virol**. v.33, n.3, Jul, p.254-6. 2005.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES – ICTV. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/index.htm> > Acessado em: 05/11/2007.

IMMUNIZATION ACTION COALITION – IAC. **Unusual Cases of Hepatitis B Virus Transmission** - technical content reviewed by the CDC, May 2007. St. Paul, MN. 2007. Disponível em: < [http:// www.immunize.org/catg.d/p2100nrs.pdf](http://www.immunize.org/catg.d/p2100nrs.pdf) > Acessado em: 05/11/2007.

JARROSSON, L.; KOLOPP-SARDA, M. N. *et al.* Most humoral non-responders to hepatitis B vaccines develop HBV-specific cellular immune responses. **Vaccine**, v.22, n.27-28, Sep 9, p.3789-96. 2004.

KIM, M. J.; NAFZIGER, A. N. *et al.* Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. **Vaccine**, v.21, n.11-12, Mar 7, p.1174-9. 2003.

KOHN, W. G.; COLLINS, A. S. *et al.* Guidelines for infection control in dental health-care settings--2003. **MMWR**, v.52, n.RR-17, Dec 19, p.1-61. 2003.

LEROUX-ROELS, G.; CAO, T. *et al.* Prevention of hepatitis B infections: vaccination and its limitations. **Acta Clin Belg**, v.56, n.4, Jul-Aug, p.209-19. 2001.

LIN, C. L.; LIAO, L. Y. *et al.* Basal core-promoter mutant of hepatitis B virus and progression of liver disease in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. **Liver Int**, v.25, n.3, Jun, p.564-70. 2005.

LOPES, C. L. R.; MARTINS, R. M. B. *et al.* Perfil soropidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais das unidades de hemodiálise de Goiânia-Goiás, Brasil Central. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.34, n.6, nov-dez, 2001, p.543-48. 2001.

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

MAHONEY, F.J. Update on Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis B virus infection. **Clin Microbiol**, v.12, n. 2, p. 351-66, 1999.

MAGNAVITA, N.; PURO, V. Management of HBV infected health care workers. **J Clin Virol**, v.27, n.3, Aug, p.310-1. 2003.

MARTELLI, C. M. T.; ANDRADE, A. L. S. S. *et al.* Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores AgHBs e antiHBs em prisioneiros e primodoadores de sangue. **Rev Saúde Pública**, v.24, p.270-6. 1990.

MARTINS, A. M.; BARRETO, S. M. Hepatitis B vaccination among dentists surgeons. **Rev Saude Publica**, v.37, n.3, Jun, p.333-8. 2003.

MAST, E. E.; WEINBAUM, C. M. *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. **MMWR**, v.55, n.RR-16, Dec 8, p.1-33, 2006.

MIRANDA, L. V.; PASSOS, A. D. *et al.* Serological markers of hepatitis B in people submitted to blood testing in health care clinics. **Rev Saude Publica**, v.34, n.3, Jun, p.286-91. 2000.

NAKAO, K.; HAMASAKI, K. *et al.* Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. **Vaccine**, v.21, n.25-26, Sep 8, p.3789-94. 2003.

NAMGYAL, P. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. **J Hepatol**, v.39 Suppl 1, p.S77-82. 2003.

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

OKANOUE, T.; MINAMI, M. Update of research and management of hepatitis B. **J Gastroenterol**, v.41, n.2, Feb, p.107-18. 2006.

OLIVEIRA, M. D.; MARTINS, R. M. *et al.* Seroepidemiology of hepatitis B virus infection and high rate of response to hepatitis B virus Butang vaccine in adolescents from low income families in Central Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.101, n.3, May, p.251-6. 2006.

OTTONI, C. M.; PENNA, F. J. *et al.* Prevalence of serologic markers of hepatitis B in dentistry students and dentists in Belo Horizonte, Brazil. **Bol Oficina Sanit Panam**, v.118, n.2, Feb, p.108-14. 1995.

PARANA, R.; ALMEIDA, D. HBV epidemiology in Latin America. **J Clin Virol**, v.34 Suppl 1, Dec, p.S130-3. 2005.

PATON, S., ZOU, S. *et al.* More should be done to protect surgical patients from intraoperative hepatitis B infection. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.23, n.6, Jun, p.303-5. 2002.

PAWLOTSKY, J. M. The concept of hepatitis B virus mutant escape. **J Clin Virol**, v.34 Suppl 1, Dec, p.S125-9. 2005.

POOVORAWAN, Y., A. Theamboonlers, *et al.* Impact of hepatitis B immunization as part of the EPI. **Vaccine**, v.19, n.7-8, Nov 22, p.943-9. 2000.

PORTO, S. O.; CARDOSO, D. D. P. *et al.* Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in central Brazil. **J Adolesc Health**, v.15, n.7, Nov, p.577-81. 1994.

PRAKASH, C.; BHATIA, R. *et al.* Response to hepatitis B vaccination in high risk population. **J Commun Dis**, v.32, n.1, Mar, p.17-21. 2000.

REDD, J. T.; BAUMBACH, J. *et al.* Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery. **J Infect Dis**, v.195, n.9, May 1, p.1311-4. 2007.

REISTMA, A. M.; CLOSEN, M. L. *et al.* Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. **Clin Infect Dis**, v.40, n.11, Jun 1, p.1665-72. 2005.

RODRIGUES, V. C. **Hepatite B no município de Ribeirão Preto-SP: um estudo envolvendo cirurgiões-dentistas e auxiliares odontológicos.** 84 f. Tese (Doutorado em Medicina). Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto-SP, 2002.

RODRIGUES, W. T. B. **Avaliação do perfil sorológico para hepatite B e C e exposição ocupacional entre cirurgiões-dentistas de Sertãozinho-SP.** 150 p. Dissertação (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto/SP, 2003.

ROGGENDORF, M.; VIAZOV, S. Health care workers and hepatitis B. **J Hepatol**, v.39 Suppl 1, p.S89-92. 2003.

ROY, K. M.; AHMED, S. *et al.* Patient notification exercise following a dentist's admission of the periodic use of unsterilized equipment. **J Hosp Infect**, v.60, n.2, Jun, p.163-8. 2005.

SALDANHA, J. Validation and standardization of nucleic acid amplification technology (NAT) assays for the detection of viral contamination of blood and blood products. **J Clin Virol**, v.20, n.1-2, Jan, p.7-13. 2001.

SALDANHA, J.; GERLICH, W. *et al.* An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. **Vox Sang**, v.80, n.1, Jan, p.63-71. 2001.

SALGADO, M. F. **Vacinação contra a hepatite B em trabalhadores da saúde.** 121 p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Escola de Enfermagem, USP, São Paulo, 2001.

SCHAEFER, S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. **J Viral Hepat**, v.12, n.2, Mar, p.111-24. 2005.

SCHALM, S. W.; BUSTER, E. H. Management of hepatitis B virus infected health care workers based on HBV DNA levels. **J Clin Virol**, v.27, n.3, Aug, p.231-4. 2003.

SCULLY, C.; GRIFFITHS, M. *et al.* The control of cross-infection in UK clinical dentistry in the 1990s: immunisation against hepatitis B. **Br Dent J**, v.174, n.1, Jan 9, p.29-31. 1993.

SHEPARD, C. W.; SIMARD, E. P. *et al.* Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. **Epidemiol Rev**, v.28, p.112-25. 2006.

SILVA, C. O.; AZEVEDO, M. S. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B virus infection in individuals with clinical evidence of hepatitis in Goiania, Goias. Detection of viral DNA and determination of subtypes. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.44, n.6, Nov-Dec, p.331-4. 2002.

SILVA, L. C. **Hepatitis agudas e crônicas.** 3. ed. São Paulo: Servier. 2003. 332 p.

SILVA, P. A.; FIACCADORI, F. S. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B virus infection and seroconversion to anti-HBsAg in laboratory staff in Goiania, Goias. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.38, n.2, Mar-Apr, p.153-6. 2005.

SOUTO, F. J.; SANTO, G. A. *et al.* Prevalence of and factors associated with hepatitis B virus markers in a rural population of central Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v.10, n.6, Dec, p.388-94. 2001.

SOUZA, M. M.; BARBOSA, M. A. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B virus infection in patients with mental problems. **Rev Bras Psiquiatr**, v.26, n.1, Mar, p.35-8. 2004.

TANAKA, H.; NISHIO, N. *et al.* Liver cancer risk in Japanese male dentists: a long-term retrospective cohort study. **J Occup Health**, v.46, n.5, Sep, p.398-402. 2004.

TANAKA, J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. **Vaccine**, v.18 Suppl 1, Feb 18, p.S17-9. 2000.

THOMPSON, S. C.; BOUGHTON, C. R. *et al.* Blood-borne viruses and their survival in the environment: is public concern about community needlestick exposures justified? **Aust N Z J Public Health**, v.27, n.6, Dec, p.602-7. 2003.

TOLEDO, A. C.; GREGO Jr., D. B. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B and C in Brazilian army conscripts in 2002: a cross-sectional study. **Braz J Infect Dis**, v.9, n.5, Oct, p.374-83. 2005.

TOROGLU, M. S.; BAYRAMOGLU, O. *et al.* Possibility of blood and hepatitis B contamination through aerosols generated during debonding procedures. **Angle Orthod**, v.73, n.5, Oct, p.571-8. 2003.

TSUBOI, Y.; OHKOSHI, S. *et al.* Common clinicopathological features of the patients with chronic hepatitis B virus infection who developed hepatocellular carcinoma after seroconversion to anti-HBs--a consideration of the pathogenesis of HBV-induced hepatocellular carcinoma and a strategy to inhibit it. **Hepatogastroenterology**, v.53, n.67, Jan-Feb, p.110-4. 2006.

VAN DER EIJK, A. A.; MAN, R. A. *et al.* Hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the management of HBV-infected health care workers. **J Viral Hepat**, v.13, n.1, Jan, p.2-4. 2006.

VAN DER EIJK, A. A.; NIESTERS, H. G. *et al.* 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, n.2, Feb, p.92-4. 2004.

VAN HATTUM, J. Hepatitis B vaccine: simple and effective. **Ned Tijdschr Tandheelkd**, v.102, n.5, May, p.182-4. 1995.

VANDEPAPELIERE, P.; REHERMANN, B. *et al.* Potent enhancement of cellular and humoral immune responses against recombinant hepatitis B antigens using AS02A adjuvant in healthy adults. **Vaccine**, v.23, n.20, Apr 8, p.2591-601. 2005.

VILLENEUVE, J. P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. **J Clin Virol**, v.34 Suppl 1, Dec, p.S139-42. 2005.

WANG, R. X.; GUO, Y. *et al.* Can HB vaccine yield a booster effect on individuals with positive serum anti-HBs and anti-HBcAg markers? **World J Gastroenterol**, v.10, n.2, Jan 15, p.306-8. 2004.

WEBER, B.; MUHLBACHER, A. *et al.* Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing. **J Clin Virol**, v.32, n.1, Jan, p.67-70. 2005.

WHO - World Health Organization. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva: 17 Oct 2003, p.366-370. 2003. Disponível em: < <http://www.who.int/wer> > Acessado em: 21/09/2004

ZUCKERMAN, A. J. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. **Lancet**, v.355, n.9213, Apr 22, p.1382-4. 2000.

ANEXOS

ANEXO I

ATENÇÃO CIRURGIÕES-DENTISTAS DE GOIÂNIA!

PARTICIPE de uma PESQUISA DE HEPATITE B
da UFG e CONHEÇA A SUA SITUAÇÃO SOROLÓGICA!

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA - 13º CIOGO - 2005

Prezado(a) congressista,

Estamos desenvolvendo uma pesquisa intitulada "Soroprevalência da Infecção pelo Vírus da Hepatite B e Avaliação da Imunidade Vacinal em Cirurgiões-dentistas de Goiânia-GO" e dirigimo-nos a V.S. para convidá-lo(a) a participar como sujeito desta. Estaremos todos os dias do Congresso no estande da Faculdade de Odontologia da UFG para a Coleta de dados e a Coleta de uma amostra de sangue para os exames sorológicos.

Esclareceremos alguns princípios gerais: a sua participação é voluntária; não há nenhum risco para a sua saúde e integridade física; o material clínico colhido ficará sob nossa guarda e responsabilidade durante a execução desta pesquisa e para a realização de estudos futuros; o(a) senhor(a) possui total liberdade para retirar o seu consentimento a qualquer momento, deixando apenas de participar do estudo e sem prejuízos para a sua pessoa.

O benefício para cada participante é o de conhecer a sua condição sorológica para uma das possibilidades: infectado/ portador, suscetível ou protegido. São direitos dos(as) participantes: a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa; a segurança de não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade e receber os resultados dos exames com os esclarecimentos pertinentes.

Lembramos que o vírus da hepatite B (VHB) vem sendo considerado o de maior risco ocupacional para a equipe de saúde bucal. Em relação à população em geral, o cirurgião-dentista (CD) apresenta risco de 5 a 10 vezes maior para a aquisição do vírus. A transmissão do VHB por via parenteral está bem estabelecida e condiciona os CD como grupo de risco pelo contato ocupacional com sangue e derivados. A imunização constitui estratégia eficiente na prevenção de hepatite B.

Em Goiânia, houve dois momentos/ campanha de vacinação para CD, em 1995 e 2002. Além destes, a vacina tem estado disponível para profissionais de saúde nos postos de saúde deste 1995. Embora a vacina esteja disponibilizada, não se conhece a situação sorológica destes profissionais. É recomendado o teste quanto aos anticorpos após a vacinação, para verificar a imunidade ou identificar pessoas não respondedoras à vacina. Estas necessitam de medidas adicionais de proteção. Estes testes serão realizados na pesquisa, no Laboratório do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP/UFG.

Os resultados obtidos neste estudo poderão ser utilizados na implementação de programas de prevenção de hepatite B para profissionais de saúde. Em função disto os dados poderão ser utilizados na totalidade para fins exclusivos de divulgação científica da pesquisa, garantindo-se a privacidade dos dados individuais. Não será efetuado qualquer tipo de remuneração durante ou após os procedimentos de coleta e se porventura existirem gastos adicionais relacionados à investigação estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

As pesquisadoras Profª Dra. Divina de Paula das Dores Cardoso - IPTSP e Profª Mestre Enilza Maria Mendonça de Paiva - FO/UFG, são as responsáveis por este projeto.

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1- **Instituição:** Universidade Federal de Goiás
- 2- **Projeto de Pesquisa:** Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e avaliação da imunidade vacinal em cirurgiões-dentistas de Goiânia- GO.
- 3- Pesquisadoras: Paiva, Enilza M. M. & Cardoso, Divina D. P.
- 4- **Informações gerais:** é importante a leitura deste documento sobre os princípios gerais que se aplicam aos participantes: a) a sua participação é voluntária; b) não há nenhum risco para a sua saúde e integridade física; c) o material clínico colhido ficará sob nossa guarda e responsabilidade durante a execução desta pesquisa e para a realização de estudos futuros; d) o(a) senhor(a) possui total liberdade para retirar o seu consentimento a qualquer momento, deixando apenas de participar do estudo e sem prejuízos para a sua pessoa.
- 5- **Referencial teórico/Justificativa:**

O vírus da hepatite B (VHB) vem sendo considerado o de maior risco ocupacional para a equipe de saúde bucal. Em relação à população em geral, o cirurgião-dentista (CD) apresenta risco de 5 a 10 vezes maior para a aquisição do vírus. A transmissão do VHB por via parenteral está bem estabelecida e condiciona os CD, assim como outros profissionais de saúde como grupo de risco pelo contato ocupacional com sangue e derivados. Reveste-se de importância o acidente profissional com material biológico, bem como a adoção de medidas de precauções padrão. Constitui estratégia eficiente na prevenção de hepatite B entre CD, a imunização.

Em Goiânia, houve dois momentos/campanha de vacinação para CD, em 1995 e 2002. Além destes, a vacina tem estado disponível para profissionais de saúde nos postos de saúde deste 1995. Embora a vacina esteja disponibilizada, não se conhece a situação sorológica destes profissionais. É recomendado o teste quanto aos anticorpos após a vacinação, para verificar a imunidade ou identificar pessoas não respondedoras à vacina. Estas necessitam de medidas adicionais de proteção.

- 6- **Objetivo geral:** determinar a soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B bem como da imunidade vacinal dos cirurgiões- dentistas do município de Goiânia.
- 7- **Considerações finais:** Os resultados obtidos nesta pesquisa poderão ser utilizados na implementação de programas de prevenção de hepatite B para profissionais de saúde. Em função disto os dados poderão ser utilizados na totalidade para fins exclusivos de divulgação científica da pesquisa, garantindo-se a privacidade dos dados individuais. Não será efetuado qualquer tipo de remuneração durante ou após os procedimentos de coleta e se porventura existirem gastos adicionais relacionados à investigação estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
- 8- Eu,.....RG.....
....., abaixo assinado, tendo recebido as informações acima e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar do estudo.
- 9- **Direitos do entrevistado:** a) garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa; b) segurança de não ser identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;

Goiânia-GO,de.....de 200.....

Assinatura do entrevistado

ANEXO III



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO ESPORTE
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 110/03

Em, 30/10/2002

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: Prof. Enilza Maria Mendonça de Paiva

TÍTULO: "Soroprevalência da Infecção pelo Vírus da Hepatite B e Avaliação da Imunidade Vacinal em Cirurgiões Dentistas de Goiânia - Go"

Local de realização: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

Área Temática: Grupo III

Patrocinador:

Número do Estudo do Patrocinador:

Versão do protocolo:

Versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Comunicamos-lhe (s) que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do HC/UFG, analisou e aprovou o projeto de pesquisa acima referido, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, e estes foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes.

- pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios trimestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão e publicação (ões).
- Informamos que **Não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.


 Prof. Luiz Antonio Zanini
 Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

ANEXO IV

FICHA EPIDEMIOLÓGICA nº _____

Profissional – CRO/GO Nº _____ Data ____/____/____

1. Gênero: Masc.() Fem.() 2. Idade: _____ 3. Peso corporal: _____

4. _____ Especialidade(s) _____ Profissional(is) _____

5. Tempo na profissão: _____ 6. Tempo na(s) especialidade(s): _____

7. Quais Equipamentos de Proteção Individual (EPI) você utiliza? Qual a frequência?

() – Jaleco de mangas longas () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente() – Luvas () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente() – Máscara () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente() – Óculos de proteção () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente() – Gorro () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente() – Outro _____ () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente

8. Você sempre usou estes EPI em toda a sua vida profissional? Em caso negativo, há quantos anos passou a usar este(s) EPI?

() Jaleco manga longa () Sim () Não () 01 () 01 a 05 () 05 a 10 () mais de 10() – Luvas () Sim () Não () 01 () 01 a 05 () 05 a 10 () mais de 10() – Máscara () Sim () Não () 01 () 01 a 05 () 05 a 10 () mais de 10() Óculos de proteção () Sim () Não () 01 () 01 a 05 () 05 a 10 () mais de 10() – Gorro () Sim () Não () 01 () 01 a 05 () 05 a 10 () mais de 10() – Outro () Sim () Não () 01 () 01 a 05 () 05 a 10 () mais de 109. Já vacinou contra Hepatite B? Sim () Não ()

10. Em caso afirmativo, qual o número de doses?

() 01 () 02 () 03 () 04 () 05 () 06 () S/Inf.11. Se você teve 03 doses ou mais, as 3 primeiras foram no esquema recomendado de 0, 1 e 6 meses? () Sim () Não () Sem informação

12. Qual o ano que você recebeu a vacina? _____

13. Você tem este registro em seu cartão de vacina? Sim () Não ()14. Você já verificou se teve resposta vacinal (anti-HBs)? Sim () Não ()15. Em caso afirmativo, qual foi o resultado? () positivo () negativo16. Já sofreu algum tipo de acidente envolvendo material biológico? Sim () Não () S/Inf.()

17. Em caso afirmativo, responda:

a) quantas vezes já se acidentou? () 01 () 02 () 03 ou mais () Não sabe/ Não lembra

b) qual a data(ano) aproximada do(s) acidente(s)?

1º _____ 2º _____ 3º _____

- c) exposição ocorreu em ()pele íntegra ()pele não-íntegra ()olhos ()boca ()nariz
- d) situação em que ocorreu o acidente: () durante procedimentos clínicos
 () durante procedimentos cirúrgicos () durante a lavagem do material
 () no manuseio de lixo () reencape de agulha
- e) tipo de material biológico envolvido () sangue () saliva () outro _____
- f) com instrumento perfurocortante ()Sim ()Não Qual instrumento? _____
18. Em caso afirmativo, dentre as condutas pós-exposição você:
- a) como cuidado local, ()não fez nada ()lavou com água e sabão ()passou alguma substância. Neste caso, qual(is)? _____
- b) procurou um Serviço Médico? () Não () Sim
- c) recebeu vacina para Hepatite B? () Não () Sim - Quantas doses?

- d) recebeu imunoglobulina para Hepatite B? () Não () Sim - Quantas doses?

19. Já recebeu transfusão de sangue? () Não () Sim - que ano? _____
20. Tem alguma tatuagem ou peercing? () Não () Sim () S/inform.
21. Já fez uso de drogas injetáveis? () Não () Sim () S/inform.
22. Em caso afirmativo, a(s) seringa(s) era(m) descartável(is)? () Não () Sim () S/inform.
22. É fumante? () Não () Sim
23. Já fez acupuntura? () Não () Sim () S/inform.
24. Manteve contato sexual com mais de uma pessoa nos últimos seis meses?
 () Não () Sim () S/inform.
25. Já contraiu alguma doença sexualmente transmissível? () Não () Sim () S/inform.
26. Faz uso de preservativos? () Não () Sim () S/inform.
27. Em caso afirmativo, qual a regularidade?
 () sempre () na maioria das vezes () ocasionalmente
28. Tem algum destes problemas de saúde geral?
 () diabetes () insuficiência renal () fez cirurgias () fez quimioterapia () outro(s)
29. Observações: _____

ANEXO V

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/ INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E
SAÚDE PÚBLICA

Prezado colega,

Agradecemos a sua participação na Pesquisa “Soroprevalência da Infecção pelo Vírus da Hepatite B e Avaliação da Imunidade Vacinal em Cirurgiões-dentistas de Goiânia-GO” e enviamos o resultado de seu exame sorológico em anexo. A interpretação dos resultados poderá ser realizada de acordo com o quadro abaixo (Fonte: CDC, 2003). Havendo dúvidas elas poderão ser esclarecidas pela autora da pesquisa Profa. Enilza nos seguintes telefones 3241-2705 ou 99794873.

Quadro da interpretação dos resultados do teste sorológico para Hepatite B

TESTES	RESULTADOS	INTERPRETAÇÃO
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Negativo Negativo	SUSCEPTÍVEL
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Negativo Positivo	IMUNE DEVIDO À VACINAÇÃO
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Positivo Positivo	IMUNE DEVIDO À IMUNIDADE NATURAL
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc IgM Anti-HBs	Positivo Positivo Positivo Negativo	INFECTADO RECENTE
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc IgM Anti-HBs	Positivo Positivo Negativo Negativo	INFECTADO CRÔNICAMENTE
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Positivo Negativo	4 INTERPRETAÇÕES POSSÍVEIS *

* 1. Pode estar recuperando de uma infecção aguda pelo VHB (Vírus da Hepatite B); 2. Pode estar imune há muito tempo e o teste não é sensível o suficiente para detectar um nível muito baixo de anti-HBs no soro; 3. Pode ser susceptível com um resultado falso-positivo para anti-HBc; 4. Pode estar infectado cronicamente e ter um nível indetectável de HBsAg no soro.

D. Enilza

De: "BJM" <sistema@bjmonline.com.br>
Para: "ENILZA MARIA MENDONÇA DE PAIVA" <enilza@terra.com.br>
Enviada em: terça-feira, 19 de fevereiro de 2008 14:21
Assunto: BJM1057 - Manuscript Evaluation

To ENILZA MARIA MENDONÇA DE PAIVA

Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the center west of Brazil

Prezada Dra. Enilza

Temos o prazer de informar que a nova versão do seu manuscrito Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the center west of Brazil, submetido ao Brazilian Journal of Microbiology, foi reavaliada pelos revisores. Baseando-se nessa análise final, os Editores decidiram que o referido manuscrito está aceito para publicação. Informamos também que o título do trabalho foi modificado para Serological markers and risk factors related to hepatitis B virus in dentists in the center west region of Brazil, e o texto passou por alguns ajustes da redação em inglês. Em breve V.Sa. receberá a prova gráfica para sua aprovação.

Agradecemos novamente a escolha do BJM para publicação desse trabalho. Esperamos receber outras contribuições interessantes e inovadoras no futuro.

Atenciosamente

Prof. Bernadette D.G.M. Franco

Editora-chefe

E-mail classificado pelo Identificador de Spam Inteligente.
Para alterar a categoria classificada, visite o Terra Mail

Esta mensagem foi verificada pelo E-mail Protegido Terra.
Scan engine: McAfee VirusScan / Atualizado em 18/02/2008 / Versão: 5.2.00/5232
Proteja o seu e-mail Terra: <http://mail.terra.com.br/>

20/02/2008