

LUCIANA MARIA MARANGONI IGLECIAS

**ASPECTOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DA INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA HEPATITE B EM PRIVADOS DE LIBERDADE PORTADORES DE
TUBERCULOSE EM CAMPO GRANDE, MS.**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Farmácia/UFMS, sob a
orientação da Prof^a Dr^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro.

**CAMPO GRANDE
2015**

LUCIANA MARIA MARANGONI IGLECIAS

**ASPECTOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DA INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA HEPATITE B EM PRIVADOS DE LIBERDADE PORTADORES DE
TUBERCULOSE EM CAMPO GRANDE, MS.**

Orientação: Prof^ª Dr^ª Ana Rita Coimbra Motta de
Castro

**CAMPO GRANDE
2015**

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos: Marcela e Roque que são a riqueza na minha vida e que me ensinam todos os dias a alegria de viver.
Aos meus pais: Luis e Nilce (*in memoriam*) pela educação dada, dedicação e exemplo.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, pela minha vida, por me proteger e estar sempre presente na minha caminhada.

Aos meus irmãos Fabianna e Luis Antônio pelo incentivo e apoio constante.

Ao Marcello pela ajuda e cuidados com as crianças na minha ausência.

À minha orientadora amiga Ana Rita – pessoa admirável e guerreira - pelo convívio e pela oportunidade de retornar aos estudos sempre auxiliando com sua experiência e vasto conhecimento.

Minha muito obrigada em especial ao meu colega de pesquisa Marco Antônio: sua ajuda nas coletas e na dissertação foi fundamental para a concretização dessa etapa da minha história. Parabéns aos seus pais pela educação dada. Tenho certeza que o sucesso profissional e pessoal fará parte da sua vida.

À querida professora Beth que com seus conhecimentos e experiência me ajudaram na conclusão dessa dissertação. Minha admiração e respeito vêm da época da graduação nas aulas de parasitologia. Muito obrigada professora.

A meus amigos do Laboratório, Solange e Paulo pela ajuda e apoio sempre! Obrigado por estarem disponíveis me auxiliando na pesquisa e me oferecendo o ombro e seus ouvidos nos momentos mais atribulados. Espero um dia retribuir o apoio.

A Babi por ter realizado os testes de biologia molecular e principalmente pela paciência com a minha não experiência nessa área.

Ao Dr. Maurício Pompílio pelo exemplo de pessoa e dedicação profissional.

A toda equipe do Laboratório de Imunologia Clínica da UFMS.

Aos servidores da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e à Governança do HUMAP/EBSERH/UFMS pelo apoio.

Ao Prof. Julio Croda e toda a equipe da UFGD.

A AGEPEN e aos servidores do presídio de segurança Máxima e Instituto Penal de Campo Grande, em especial a enfermeira Renata, Guiomar e as técnicas de enfermagem Sarlete e Vanessa que colaboraram com a coleta das amostras, entrega dos resultados e tratamento destes privados de liberdade.

A todos meus amigos por celebrar comigo as alegrias e tornar as dificuldades da vida mais leves.

Agradeço também ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia pela oportunidade.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo investigar os aspectos soropidemiológicos e moleculares da infecção pelo HBV em população privada de liberdade com tuberculose ativa em Campo Grande- MS, no período de abril de 2013 a julho de 2015. Um total de 216 amostras sangue foram submetidas a detecção dos marcadores sorológicos de infecção pelo HBV utilizando eletroquimioluminescência (ECLIA). As amostras positivas para HBsAg e anti-HBc total foram submetidas à extração e amplificação da região pré S/S do HBV DNA por *semi-nested* PCR. A prevalência global da infecção pelo HBV encontrada em todos os pacientes estudados foi de 10,2% (22/216). Um baixo índice de positividade (30,5%) para o marcador sorológico de imunidade vacinal ao HBV (anti-HBs isolado) e elevada taxa de suscetibilidade a essa infecção (59,3%) foram encontrados na população estudada. O DNA do HBV foi detectado em todas as 03 amostras HBsAg positivas. Destas, duas amostras foram genotipadas e classificadas como pertencentes aos subgenótipos D2 (50%) e F2 (50%). A ocorrência de hepatite B oculta foi observada em 10,5% dos pacientes. Após análise multivariada, compartilhamento de objetos perfurocortantes, tempo de encarceramento maior que 72 meses e contato homossexual foram associados a coinfeção TB/HBV. Os achados soropidemiológicos indicam que medidas preventivas, como ações de educação em saúde e de vacinação contra hepatite B, são necessárias para o controle e prevenção desta infecção na população estudada.

Palavras-chave: coinfeção, tuberculose, HBV, prevalência.

ABSTRACT

Tuberculosis and hepatitis B are major infectious diseases present among inmates. The present study aims to investigate the seroepidemiological and molecular aspects of hepatitis B virus (HBV) infection in prisoners with active tuberculosis (TB) in Campo Grande, Midwest Brazil from April 2013 to July 2015. Blood samples from 216 prisoners with active TB were tested for serological markers of HBV infection by electrochemiluminescence (ECLIA). HBsAg and total anti-HBc positive samples were submitted to HBV RNA detection by PCR with primers complementary to PreS/S region of viral genome and genotyped by RFLP. The overall prevalence of TB-HBV co-infection was 10.2%. A multivariate analysis of risk factors showed that the history of sharing cutting instruments, length of incarceration more than 72 months and homosexual contact were associated to TB/HBV co-infection. HBV DNA was detected in all HBsAg positive samples (n=3). Among them, two isolates were classified as belonged to subgenotypes D2 and F2 by RFLP analysis. An occult HBV infection rate of 10.5% (2/19) was found. Our findings indicate that hepatitis B remains an important public health concern among prison inmates and active TB/HBV co-infection need to be addressed for effective treatment.

Keywords: co-infection, tuberculosis, HBV, prevalence

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Hepatite B	11
2.1.1 <u>Breve histórico</u>	11
2.1.2 <u>Características do vírus da hepatite B</u>	12
2.1.2.1 Replicação	16
2.1.2.2 Variabilidade genética	17
2.1.3 <u>Aspectos clínicos</u>	21
2.1.4 <u>Diagnóstico</u>	24
2.1.5 <u>Tratamento</u>	29
2.1.6 <u>Aspectos epidemiológicos</u>	32
2.1.6.1 Transmissão	32
2.1.6.2 Prevalência	33
2.1.7 <u>Prevenção e controle</u>	35
2.1.7.1 Vacina	35
2.2 Tuberculose	36
2.2.1 <u>Agente etiológico</u>	37
2.2.1 <u>Aspectos clínicos</u>	37
2.2.3 <u>Diagnóstico</u>	38
2.2.4 <u>Epidemiologia</u>	39
2.2.5 <u>Tratamento</u>	41
2.3 Coinfecção tuberculose e vírus da hepatite B	41
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivos gerais	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 RESULTADOS	44
5 ARTIGO SUBMETIDO	45
6 CONCLUSÕES	60
7 REFERÊNCIAS	61

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	77
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE.....	81
ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	

1.INTRODUÇÃO:

Apesar de possuir tratamento eficaz e de baixo custo, a tuberculose (TB) permanece como um importante problema de saúde pública no mundo devido à elevada taxa de morbimortalidade (HIJJAR e PROCÓPIO, 2001; KRITSKI *et al.*, 2007). A Organização Mundial da Saúde estima que no ano de 2012, 8,6 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e que 1,6 milhões de mortes ocorreram em todo mundo. O Brasil está entre os 22 países onde estão concentrados 81% de todos os casos de tuberculose do mundo, ocupando a 16ª posição (WHO, 2013).

Os fatores sociais que predis põem ao aparecimento de tuberculose em países em desenvolvimento incluem pobreza, baixa escolaridade, confinamento, uso de drogas ilícitas e viver em situação de rua (BUSS e PELLEGRINI, 2007; KRITSKI *et al.*, 2007; PILLER, 2012). Os estabelecimentos penais brasileiros constituem ambientes caracterizados na maioria das vezes, por superlotação e pouca ventilação, além do mal estado nutricional e dificuldades de acesso aos serviços de saúde dos privados de liberdade, favorecendo, desta forma, a disseminação da tuberculose (BAUSSANO *et al.*, 2010; DARA *et al.*, 2015; WHO, 2007)

As drogas padronizadas nos esquemas de tratamento da tuberculose (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol), apesar de eficazes e de baixo custo, podem causar efeitos colaterais podendo resultar em baixa adesão ao tratamento (MAHASHUR; PRABHUDESAI, 1991; LEE *et al.*, 2005; SIRINAK *et al.*, 2008). Além disso, fatores como idade, sexo, alcoolismo, doenças hepáticas crônicas e estado nutricional, predis põem à hepatotoxicidade, quando do tratamento da tuberculose, acarretando abandono ou tratamento incompleto, que propiciam o surgimento de resistência à medicação gerando impacto negativo no controle da doença (PANDE *et al.*, 1996; LEE *et al.*, 2005; PAIXÃO; GONTIJO, 2007).

Dentre as doenças hepáticas crônicas, a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) constitui um importante problema de saúde pública mundial. Estima-se que dois bilhões de indivíduos encontram-se infectados pelo HBV no mundo e que mais de 240 milhões estão cronicamente infectados, podendo evoluir pra cirrose e hepatocarcinoma (MUTIMER, 2011).

O ambiente prisional expõe a população privada de liberdade a um elevado risco para aquisição de patógenos transmitidos pelas vias sexual e sanguínea devido à presença de fatores comportamentais de risco relacionados ao compartilhamento de materiais perfurocortantes contaminados, às atividades sexuais de risco (elevado número de parceiros sexuais, desconsideração ao uso de preservativo e presença de doenças sexualmente transmissíveis), superlotação e à presença de coinfeções como hepatite C, infecção pelo HIV

e tuberculose. Além disso, a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) tem sido relatada como um importante preditor para o desenvolvimento de hepatotoxicidade em pacientes que fazem tratamento para tuberculose (KUNIHOLM *et al.*, 2008).

Poucos estudos sobre a infecção pelo HBV em pacientes com TB têm sido conduzidos no mundo e no Brasil (KUNIHOLM *et al.*, 2008; PANDO *et al.*, 2008; SIRINAK *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2011, BLAL *et al.*, 2005; AIRES *et al.*, 2012)), sendo este, o primeiro estudo a ser conduzido no Brasil sobre coinfeção TB/HBV em privados de liberdade com tuberculose ativa.

Portanto, devido à ausência de dados epidemiológicos da coinfeção TB/HBV em privados de liberdade em nossa região e devido à relevância clínica desta coinfeção, o objetivo do presente estudo é investigar os aspectos soropidemiológicos e moleculares da infecção pelo vírus da hepatite B em privados de liberdade portadores de tuberculose ativa em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. As informações obtidas a partir deste estudo poderão contribuir para a implementação de programas de prevenção, diagnóstico e tratamento adequado da tuberculose e coinfeções, visando o fortalecimento das ações de saúde no sistema penitenciário de nossa região.

2.REVISÃO DA LITERATURA:

2.1 Hepatite B

2.1.1. Breve histórico

Os relatos da presença de hepatite infecciosa acompanham a história da humanidade. Hipócrates (300 a 400 a.c) descreveu em seus escritos uma icterícia que seria, provavelmente, de natureza infecciosa associada ao acúmulo de líquido no abdômen que poderia estar relacionada com doença crônica hepática(FONSECA, 2010).

Em 1855, Ludman descreve, pela primeira vez, uma hepatite transmitida por via sanguínea entre trabalhadores do porto de Bremen (Alemanha), após vacinação contra a varíola. A associação entre a vacinação e o aparecimento da icterícia ocorreu devido ao fato da vacina ter sido preparada com plasma humano, sugerindo uma possível transmissão sanguínea(LURMAN, 1855; REUBEN, 2002; PARANÁ; ALMEIDA, 2005).

Nos anos 30, após verificar o aparecimento de icterícia, dois a sete meses após inoculação de vacina contra febre amarela entre voluntários que receberam vacinas preparadas com adição de soro humano, MacCallum (1947) sugeriu a existência de dois vírus distintos, sendo um agente de hepatite infecciosa – vírus da hepatite A (HAV) e o outro responsável pela hepatite pós transfusional – vírus da hepatite B (HBV).

Em 1965, Blumberg; Alter; Vinich mostraram a presença de um antígeno em soro de um aborígine australiano que reagia com soros de hemofílicos politransfundidos que foi inicialmente denominado de antígeno Austrália. Posteriormente, foi demonstrada a relação desse antígeno como vírus da hepatite B sendo descrito posteriormente como antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (BLUMBERG *et al.*, 1967; FONSECA, 2010).

A existência de uma partícula esférica com cerca de 42 nm de diâmetro, no soro de pacientes positivos para o antígeno Austrália foi visualizada por Dane; Cameron; Briggs em 1970. Posteriormente foi observado que a partícula descrita referia-se à estrutura completa do vírus da hepatite B, formada por um invólucro externo chamado de HBsAg e um núcleo constituído de um antígeno central (HBcAg) envolvendo o DNA do vírus (ALMEIDA, RUBENSTEIN; STOTT, 1971).Em 1972 foi descrito mais um antígeno do vírus da hepatite B (HBeAg) e seu anticorpo (anti-HBe), cuja presença estava relacionada à replicação viral (HADZIYANNIS *et al.*, 1983). Entretanto, no ano de 1986, descreveu-se uma cepa variante

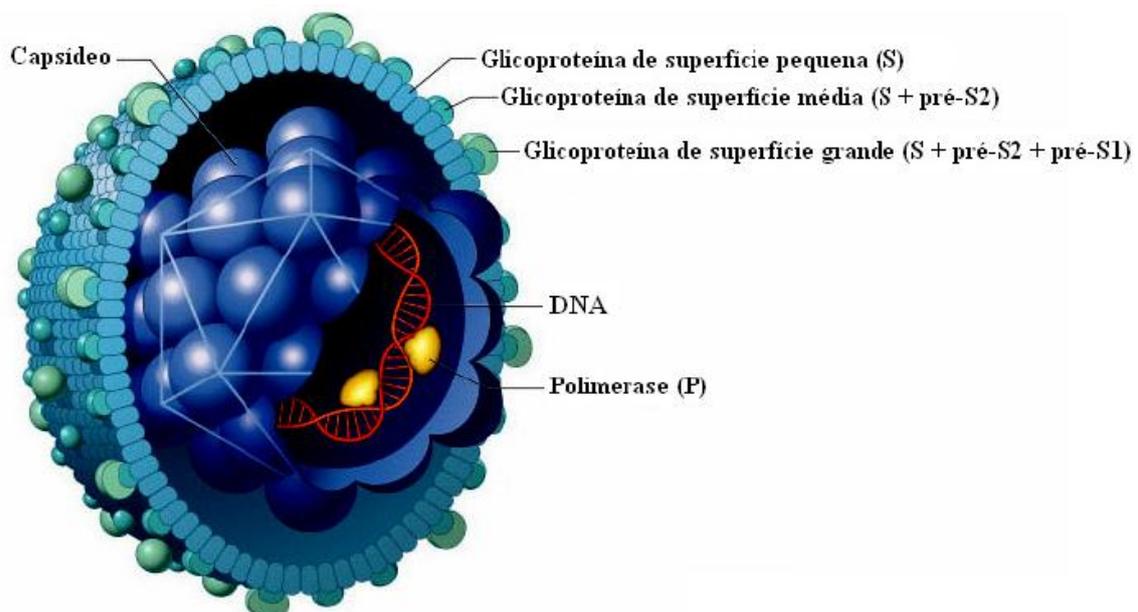
do HBV incapaz de produzir o HBeAg (mutante *precore*) (CARMAN *et al.*, 1989; BRUNETTO *et al.*, 1990).

Entre os anos de 1975 e 1976 foram publicadas pesquisas com resultados da utilização de vacinas purificadas com boa tolerância e eficácia (BLUMBERG, 2006). Em 1981, foi registrada uma vacina contra a hepatite B derivada de plasma de portadores de HBsAg e em 1986, a vacina derivada de plasma foi inteiramente substituída por outra mais segura produzida por tecnologia de DNA recombinante (BLUMBERG, 2006; FONSECA, 2010).

2.1.2 Características do vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B (figura 1) pertence à família Hepadnaviridae (DNA vírus hepatotrópico) que é dividida em dois gêneros: Orthohepadnavirus (infectam mamíferos) e Avihepadnavirus (tropismo por aves) (LIAW MIYAKAWA; KIDD, 2002; LIAW; CHU, 2009).

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura geral do vírus da hepatite B.



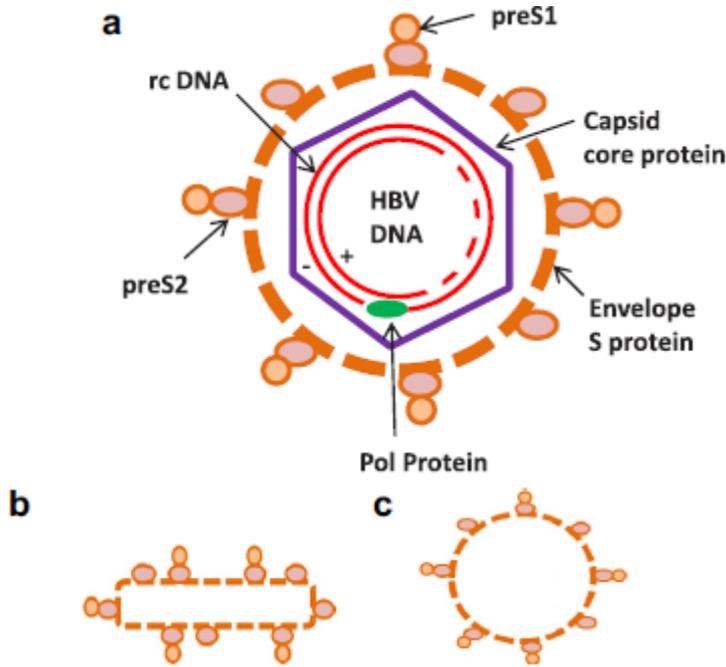
Fonte: Adaptado de Perkins, 2002.

O HBV, diferentemente de outros vírus, possui particularidades quanto a sua morfologia, organização genômica, material genético e controle de sua replicação. Seu genoma é constituído por uma molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) que se dispõe como fita circular, parcialmente dupla envolta por um capsídeo icosaédrico, formado pelo

antígeno HBcAg. O HBV é ainda envolto por um envelope composto por HBsAg e é capaz de gerar três diferentes tipos de partículas virais que podem ser observadas por microscopia eletrônica (Figura 2). Um terceiro antígeno não estrutural é produzido e está associado à replicação viral, o HBeAg. Com exceção do HBcAg que só é encontrado no tecido hepático de portadores de doença aguda ou crônica, os antígenos do HBV podem ser detectados no soro dos pacientes infectados assim como seus anticorpos específicos (FONSECA 2007)

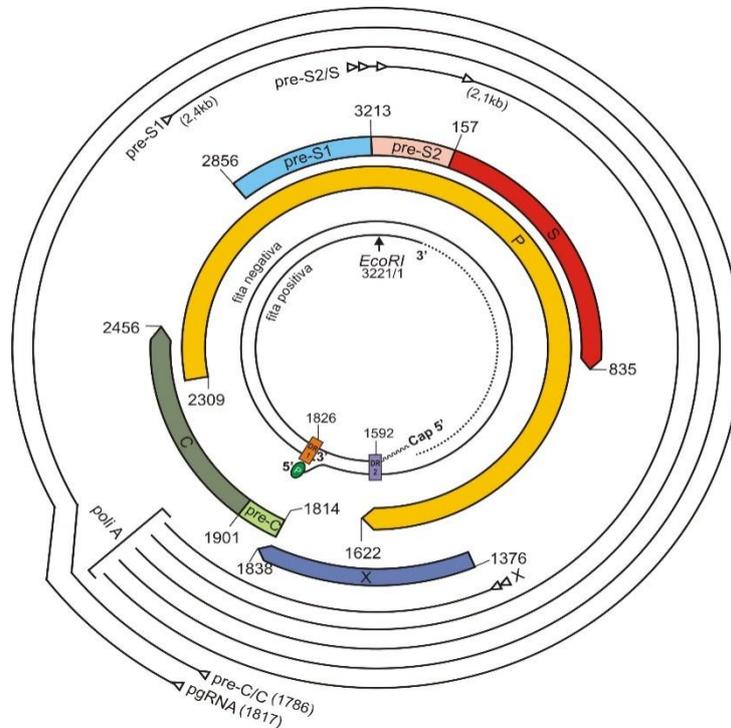
- a) Partículas esféricas medindo 42-47nm de diâmetro correspondentes às partículas completas infectantes do vírus (partículas de Dane), de estrutura complexa, contendo o ácido nucleico viral, polimerase viral e proteínas associadas envoltos por um nucleocapsídeo icosaédrico simétrico constituído pelo antígeno HBc, e um envelope externo lipoproteico derivado da célula hospedeira envolvendo toda estrutura viral (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985; LEE, 1997; DATTA *et al.*, 2012);
- b) Partículas filamentosas de 20 nm de diâmetro de comprimento e partículas esféricas, ambas com 20 nm de diâmetro que correspondem às partículas incompletas e que não são capazes de gerar infecção (MAHONEY, 1999; DATTA *et al.*, 2012). Essas partículas produzidas em quantidade 100 vezes maior do que as partículas de Dane e são compostas basicamente pela glicoproteína de superfície do vírus (HBsAg) que é altamente imunogênica, porém não infecciosa (DANE, 1970)
- c) O genoma do HBV (Figura 3) é constituído por uma molécula de DNA de, aproximadamente 3200 pares de base (bp) (KARAYIANNIS, 2003; HATZAKIS, MAGIORKINIS; HAIDA, 2006; LIAW; CHU, 2009). A fita maior é completa, tem polaridade negativa e sua extremidade 5' está ligada covalentemente à polimerase viral (BECK; NASSAL, 2007). A fita menor é incompleta, tem polaridade positiva e seu tamanho varia de 50 a 70% do tamanho da fita maior (BRUSS, 2004). O DNA do HBV possui regiões terminais coesivas pelo pareamento de bases na região 5' de ambas as fitas o que imprime a configuração circular do DNA (DELIUS *et al.*, 1983). As extremidades 5' das duas fitas possuem sequências idênticas de 11 nucleotídeos (DR1 e DR2) que são importantes para o início da replicação viral (SEEGER; MASON, 2000; HAINES; LOEB, 2007) Figura 3.

Figura 2- Representação esquemática das partículas produzidas pelo HBV a) partícula de Dane; b) partícula filamentososa de 20 nm; c) partícula esférica de 20 nm. Adaptado de Datta et al. (2012)



Adaptado de Datta et al., 2012.

Figura 3 - Representação esquemática do genoma do HBV



Fonte: Adaptado de Gomes, 2007.

O genoma do HBV possui quatro regiões codificadoras ou cadeias de leitura abertas (*Open Reading frames-ORF*) que se encontram parcialmente sobrepostas denominadas de Polimerase, pré-S/S, pré-Core/Core e X (LOK, 2000; DATTA *et al.*, 2012). A polimerase viral é codificada pelo gene polimerase (DELIUS *et al.*, 1983). A região do *core* codifica a síntese da proteína estrutural do nucleocapsídeo assim como o antígeno “e” (HBeAg). A região X codifica a síntese da proteína X multifuncional. O genoma também contém dois *enhancers* (Enh1 e Enh2) com funções regulatórias e promotoras (SEEGER; MASON, 2000).

A região pré-S/S sintetiza três diferentes moléculas de superfície de diferentes tamanhos: L (*Large*), M (*Middle*) e S (*Small*). A maior delas de 368 aminoácidos, sintetizada na região pré-S1 (proteína préS1 ou *Large* HBsAg ou LHBs) é responsável pela fusão do HBV à receptores no hepatócito é importante para a montagem e infectividade do *virion* (MAHONEY, 1999; BRUSS, 2007). A região pré-S2 sintetiza o antígeno de superfície intermediário pré-S2 (ou *middle* HBsAg ou MHBs), importante para a adsorção e penetração do HBV no hepatócito (MAHONEY, 1999) e a iniciação da transcrição no códon S produz o antígeno de superfície HBsAg *small* clássico ou *small* HBsAg ou SHBs constituído apenas pelo domínio S e referido comumente como antígeno de superfície do vírus da hepatite B (DATTA *et al.*, 2012; GANEM, POLLACK E TAVIS, 1994).

A região *Pré-Core/Core* é responsável pela codificação da proteína estrutural HBcAg se a tradução for iniciada a partir do códon iniciador do *core* e da proteína não estrutural HBeAg caso a tradução se inicie na região *Pré-Core* (KWEE *et al.*, 1992; HAKAMI, ALI, 2013). O HBcAg é a proteína que forma o capsídeo do HBV, que, dependendo do genótipo pode ser constituído por 183 a 185 aminoácidos (BRUSS, 2007), e seu principal papel é o envolvimento do RNA pré-genômico (pgRNA) na replicação do HBV (SEEGER, MASON, 2000; YANO; AZUMA; HAYASHI, 2015).

O gene *Polimerase* codifica a enzima DNA-polimerase que tem a função de duplicar o DNA (KARAYIANNIS, 2003). Esta enzima é constituída por três domínios funcionais: primase, no domínio amino-terminal e que tem importância no reconhecimento do RNA pré-genômico atuando como um iniciador da síntese da nova fita de DNA; transcriptase reversa localizado no domínio carboxiterminal e com atividade de RNase H. Entre esses dois domínios existe uma região espaçadora cuja função ainda é desconhecida e que se removida parece não afetar o ciclo viral (CHEN e OON, 2000).

A função do gene X não está plenamente elucidada, mas sabe-se que ele codifica a síntese da proteína não estrutural X (HBx) que desempenha funções regulatórias podendo

estar associada à replicação, patogênese e possivelmente carcinogênese (LOK, 2000; BRUSS, 2007).

2.1.2.1 Replicação

O HBV possui mecanismos únicos de replicação dentro da célula hospedeira sem que provoque a morte direta da célula infectada. Um destes mecanismos é a replicação via transcrição reversa de um RNA intermediário (RNA pré-genômico ou pgRNA), ao invés da replicação semi-conservativa do DNA (SUMMERS; MASON, 1982; SEEGER; MASON, 2000; DATTA *et al.*, 2012).

O HBV possui forte hepatotropismo e os hepatócitos são considerados como local primário de infecção desse vírus. Acredita-se que essa especificidade seja devido a receptores e correceptores ainda não bem caracterizados (KARAYIANNIS, 2003). Estudos apontam que a proteína pré-S tem participação na ligação com o receptor celular (DASH; RAO; PANDA, 1992; PARAN; COOPER; SHAUL, 2003; GANEM; PRINCE, 2004).

Uma gama de proteínas humanas tem demonstrado capacidade de se ligar às glicoproteínas do envelope do HBV e poderiam exercer o papel de possíveis receptores: apolipoproteína H, carboxipeptidase D, fibronectina e interleucina 6 (HE; JING; GAO, 2008).

Após a ligação com o receptor, a entrada do vírus no hepatócito se dá por um processo de fusão de membranas, acredita-se que essa entrada ocorra através de um mecanismo pH dependente (DATTA *et al.*, 2012).

Após a entrada na célula hospedeira, o HBV é desnudado no citoplasma e seu DNA liberado e transportado até o núcleo. A conformação de DNA relaxado e circular é modificada para DNA de fita dupla covalentemente ligada (cccDNA) pela polimerase da célula hospedeira, servindo como molde para a transcrição dos RNA mensageiros funcionais genômicos e pré-genômicos pela RNA polimerase II celular (SEEGER; MASON, 2000; LIAW; CHU, 2009). Os RNA subgenômicos transcritos são os RNA de 2,4 kb, 2,1 kb, 0,7 kb que serão traduzidos nas seguintes proteínas estruturais respectivamente: proteína do envelope pré S1, proteína pré S2 e proteínas do HBsAg e proteína X (CATTANEO; WILL; SCHALLER, 1984; ENDERS, GANEM; VARMUS, 1985). O RNA genômico conhecido também como RNA pré-genômico devido ao fato de servir de molde para a síntese do DNA viral pela transcrição reversa, traduz-se em pré-core, núcleo e proteínas da polimerase (GAO; HU, 2007).

A formação do cccDNA é a marca do início da infecção e é também a forma sob a qual o vírus persiste na célula hospedeira (DATTA *et al.*, 2012). O RNA pré-genômico é o molde para a síntese do DNA viral. Os outros três RNA são transcritos para a produção de proteínas virais como o HBcAg, proteínas do envelope, HBeAg e a DNA polimerase do vírus (SUMMERS, 1988; BECK; NASSAL, 2007).

Após a transcrição os RNA mensageiros (RNAm) são transportados para o citoplasma e o pgRNA, juntamente com a polimerase é incorporado ao nucleocapsídeo maduro. Uma vez dentro do nucleocapsídeo o pgRNA, de aproximadamente 3,5 kb, é convertido em DNA de fita simples e polaridade negativa pela transcriptase reversa do vírus que, ao mesmo tempo, vai removendo o RNA molde por sua atividade RNase H (GAO; HU, 2007). A transcriptase reversa sintetiza a fita positiva do DNA e então o genoma se torna circular (BARTENSCHLAGER e SCHALLER, 1992; LOCARNINI, 2004).

Sequencialmente, por meio da membrana do retículo endoplasmático, o envelope glicoproteico engloba o capsídeo impedindo a entrada de nucleotídeos e resulta na cadeia positiva e incompleta do DNA (GERELSAIKHAN; TAVIS; BRUSS, 1996; BECK; NASSAL, 2007). O nucleocapsídeo com o genoma em seu interior pode ser secretado para o exterior da célula via transporte vesicular como vírus maduro ou para o núcleo, aonde o genoma é reparado produzindo cccDNA, ampliando assim a quantidade de genoma viral na célula (TUTTLEMAN; POURCEL; SUMMERS, 1986; BECK; NASSAL, 2007; GAO; HU, 2007).

2.1.2.2 Variabilidade genética

O HBV apresenta elevada variabilidade genética podendo ser classificados em genótipos/subgenótipos e mutações aleatórias (DATTA *et al.*, 2012).

A polimerase do HBV não tem função de revisão e utiliza um RNA intermediário (pgRNA) no processo de replicação de seu genoma. Essas duas propriedades levam à maior probabilidade de erros serem mantidos e propagados durante o processo de replicação e evolução do genoma (BONHOEFFER; SNIEGOWSKI, 2002; KIDD-LJUNGGREN; MIYAKAWA; KIDD, 2002). Em média, considera-se a taxa de substituição do nucleotídica em $1,4$ a $5,0 \times 10^{-5}$ por sítio de inserção por ano (OKAMOTO *et al.*, 1987).

A taxa de evolução e o aparecimento de variantes podem diferir dependendo da situação clínica do paciente e devido aos fatores como: pressão do sistema imunológico

hospedeiro, vacinação profilática ou uso de drogas antivirais (STERNECK *et al.*, 1997; BLÄCKBERG; KIDD-LJUNGGREN, 2000).

Como resultado das interações vírus/hospedeiro, pressão seletiva e mutações emergentes, estas são incorporadas ao genoma, se vantajosas ou eliminadas durante ciclos posteriores, se desvantajosas (DATTA *et al.*, 2012).

Primeiramente, o HBV foi classificado em nove diferentes subtipos de acordo com seus determinantes antigênicos: *ayw1 a ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq⁻aadrq⁺* (COUROUCÉ-PAUTY; PLANÇON; SOULIER, 1983). Em 1988, OKAMOTO *et al.* compararam a sequência de aminoácidos de 18 cepas de HBV e verificaram que essas amostras se agrupavam em quatro grupos de genótipos (A ao D) levando-se em conta divergências na sequência de nucleotídeos do genoma completo de mais de 8% entre os isolados (OKAMOTO *et al.*, 1988). A porcentagem de divergência tornou-se o critério de definição para a classificação dos genótipos do HBV.

Com base nas sequências nucleotídicas o HBV é classificado em pelo menos 8 genótipos nominados de A a H com diferenças intergenotípicas de, pelo menos 8%, e intragenotípica maior que 4% em relação ao gene S (SHI, 2012). Alguns autores acreditam que diferentes genótipos têm influência no aparecimento e persistência de variantes do HBV, severidade da doença, padrões de resistência e resposta ao tratamento (GUETTOUCHE; HNATYSZYN, 2005; KRAMVIS; KEW, 2005; KAY; ZOULIM, 2007; LIN; KAO, 2011).

Recentemente, foram descobertos dois novos genótipos, I e J no Vietnã e no Japão respectivamente ficando o HBV classificado atualmente em 10 genótipos (TRAN; TRINH; ABE, 2008; TATEMATSU *et al.*, 2009).

O genótipo A encontra-se distribuído mundialmente sendo mais comumente encontrado na Europa, América do Norte, África subsaariana e Índia. Os genótipos B e C são mais predominantes no oeste e sudoeste da Ásia e Oceania. O genótipo D é prevalente no meio oeste da Europa, países mediterrâneos e norte da África e tem sido relatado globalmente entre usuários de drogas injetáveis. O genótipo E é descrito principalmente entre habitantes do oeste e sul da África. O genótipo F é encontrado nas Américas Central e do Sul, ao passo que o G é prevalente na França e Estados Unidos. O genótipo H é observado na América Central (SHI, 2012).

Em consequência da diversidade genética do HBV, diversos subgenótipos têm sido relatados para os genótipos A, B, C, D e F apoiado na divergência de pelo menos 4% do genoma completo resultando em subgenótipos A1-A7 para o genótipo A, B1-B9 do genótipo

B, C1-C16 do genótipo C, D1-D8 do genótipo D e F1-F4 para o genótipo F (NORDER *et al.*, 1996; KRAMVIS; KEW, 2005; SHI, 2012).

Quadro 1 – Distribuição mundial dos genótipos de HBV.
Adaptado de Shi et al, 2012.

Genotype/ subtype	Geographic location
A	
A1	Sub-Saharan Africa
A2	Northern Europe
A3	Western Africa
A4-7	Gambia, Nigeria, Haiti, Congo, Rwanda, Cameroon
B	
B1 ¹⁾	Japan
B2-5	East Asia, Taiwan, China, Indonesia, Vietnam, Philippines
B6	Alaska, Northern Canada, Greenland
B7-9	Indonesia
C	
C1-3 ^{2),3)}	Taiwan, China, Korea, Southeast Asia
C4	Australia
C5-16	Philippines, Vietnam, Indonesia, Nusa Tenggara, Tibet, China
D	
D1-8	Africa, Europe, Mediterranean countries, India, Indonesia, Niger
E	
Restricted to West Africa	
F	
F1-4	
G	
France, Germany, the United States	
H	
Central America	
I	
Vietnam, Laos, China	
J	
Ryukyu, Japan	

¹⁾: B1, B_j as an alias of subtype B1.

²⁾: C1, C_s as an alias of subtype C1.

³⁾: C2, C_e as an alias of subtype C2.

Mutações pontuais aleatórias podem aparecer no genoma do HBV em consequência da transcrição reversa durante o ciclo de replicação viral devido às pressões de seleção (SU *et al.*, 1989; DATTA, 2008). As substituições *in vivo* que produzem os isolados mutantes sofrem influência de fatores relativos ao hospedeiro (*clearance* imune) e ao próprio HBV (características genômicas e replicativas) e fatores ambientais que selecionam o *scape mutants* (LOCARNINI, 2004).

No HBV, as mutações podem ocorrer em diferentes regiões do genoma do HBV como na região pré-*core*, na região do promotor basal do *core*, na polimerase e na região S (DATTA *et al.*, 2012)

As mutações mais conhecidas do HBV são as que ocorrem nas regiões do *core* e promotor basal do *core* (BCP). Entre estas, a dupla mutação 1762T/1764A na região promotora basal do *core* que regula a síntese do HBeAg na fase de transcrição, podendo ser encontrados em todos os genótipos do HBV, porém sendo mais frequente no genótipo C (BUCKWOLD *et al.*, 1997). Essa dupla mutação (1762T/1764) é frequentemente observada em pacientes com hepatite crônica fulminante ou carcinoma hepatocelular e menos proporção em portadores crônicos (KUANG *et al.*, 2004). A mutação G1896A da região do *core* que regula a produção do HBeAg na etapa de tradução resulta em um códon de terminação (*stop-codon* prematuro) que impede a produção do HBeAg sem afetar a replicação viral e a expressão do HBcAg. A não produção do HBeAg pode ser um mecanismo de escape do vírus impedindo o reconhecimento pelo sistema imunológico do hospedeiro, sendo frequente em portadores do genótipo D, e mais raramente, em alguns indivíduos infectados pelos genótipos B, C e E (BUTI *et al.*, 2005; KRAMVIs *et al.*, 2008).

As mutações do gene S têm se mostrado bastante heterogêneas (WANG *et al.*, 2006). Muitos pontos de mutação, deleção e recombinações têm sido descritos na região pré-S (DATTA, 2008). As duas mutações mais estudadas e que estão relacionadas ao sistemático *escape* imune são G145R e D144A (TORRESI, 2002; PAWLOTSKY, 2005). Apesar da alta eficácia da vacina na prevenção da infecção pelo HBV, há relatos de mutações de *escape* imune em indivíduos vacinados o que reforça a importância das mutações (CARMAN *et al.*, 1990; COOREMAN; LEROUX-ROELS; PAULIJ, 2001).

Tem-se estudado a mutação na região da polimerase que confere resistência à lamivudina e outros antivirais. Essas mutações contribuem na persistência do vírus no hospedeiro, escapando do sistema imunológico e pressões terapêuticas (TACKE,; MANN; TRAUTWEIN, 2004; GÜNTHER, 2006). Mutações no domínio catalítico na região da polimerase, mais precisamente no motivo *Met-55-Ile* ou *Met-550-val* no motivo conservado *Try-Met-Asp-Asp* (YMDD), afetam a atividade da enzima transcriptase reversa e têm sido associadas à perda de atividade da lamivudina promovendo o aparecimento de cepas resistentes (BARTHOLOMEW *et al.*, 1997).

Com o uso de análogos de nucleotídeos e nucleosídeos no tratamento da hepatite B, os relatos de aparecimento de resistência a esses agentes antivirais devido as mutações no gene Pol do HBV têm aumentado nos últimos anos (MELLO; FERNANDES; GOMES, 2012). A mutação mais estudada é a rtM204V/I no domínio C que confere resistência primária à lamivudina sendo a mesma frequentemente acompanhada de uma mutação secundária compensatória da YMDD no rtL180M e/ou em rtV173L no domínio B da polimerase. Essa

mutação secundária é responsabilizada pelo aumento da eficiência replicativa do mutante resistente (HOOFNAGLE *et al.*, 2007).

A resistência ao adefovirdipivoxil está associada com mutações rtN236T no domínio D e rtA181T / V no domínio B (STUYVER *et al.*, 2001; HOOFNAGLE *et al.*, 2007). Mutações de resistência ao entecavir rtT184S/A/I/L/C/M, rtS202I/C/G, e rtM250I/V tem sido descrita para os domínios B, C e D (KIM; KIM; SEONG, 2010; DATTA *et al.*, 2012).

Além das mutações, em doentes crônicos, a evolução da doença hepática está associada com a ocorrência de deleções na região basal do *core* que afetam a expressão da proteína X (KRAMVIS *et al.*, 2008).

Mutações da região X podem envolver também fatores regulatórios de replicação viral como o promotor basal do *core* e o *enhancerIII* regulando negativamente o promotor pré-*core* e podendo estar associadas à hepatite B fulminante (LOCARNINI, 2004).

2.1.3 Aspectos Clínicos

A infecção pelo HBV pode levar ao desenvolvimento de doença hepática aguda ou crônica (FERREIRA, 2000). A história natural da doença pode variar desde uma infecção aguda assintomática autolimitada até hepatite fulminante, dependendo da relação entre a resposta imunológica do paciente e a replicação do vírus a qual é responsável pelo o curso da história natural da infecção pelo HBV (CONJEEVARAM; LOK, 2003).

Passado o período de incubação, que pode variar de 45 a 180 dias após a infecção, o paciente desenvolve hepatite aguda, na maioria das vezes, subclínica e anictérica. Destes, 20% podem evoluir com icterícia e em, cerca de, 0,2%, a doença assume característica fulminante e com alta letalidade (FERREIRA, 2000).

A resolução da hepatite B ocorre entre 90% a 95% dos indivíduos (*clearance* do HBsAg). Entretanto, 5% a 10% dos infectados tornam-se portadores crônicos. Destes, 50% não apresentam sinais de doença hepática e os demais apresentam atividade inflamatória hepática de graus variados podendo evoluir para cirrose e/ou hepatocarcinoma (FERREIRA, 2000; DI MARCO; CRAXÌ, 2009). Em recém-nascidos, a hepatite sintomática acontece em menos de 1% dos infectados e em crianças de 1 a 5 anos apenas 10% apresentam sintomas (CHEN *et al.*, 2004). Cerca de 98% dos neonatos de mães portadoras crônicas do HBV ocorre a cronificação da infecção com a persistência dos marcadores sorológicos da infecção durante várias décadas de vida (FERREIRA, 2000).

A fase aguda da infecção pelo HBV é caracterizada pela presença dos marcadores sorológicos HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM e HBV-DNA. Sendo uma infecção primária autolimitada, a viremia torna-se indetectável com a diminuição progressiva nos níveis de HBV DNA, HBeAg e HBsAg seguido de um período de convalescência e aparecimento de níveis protetores de anti-HBs (PUNGPAPONG; KIM; POTERUCHA, 2007; LIAW; CHU, 2009).

A hepatite B crônica é definida sorologicamente como a persistência do HBsAg por mais de seis meses, possui fases distintas e de durações variáveis resultantes da interação entre o vírus, hepatócitos e resposta imune do hospedeiro. A infecção crônica, adquirida no período pré-natal e primeira infância, possui três fases que são: imunotolerância, *clearance* imunológico e inatividade residual (CHU *et al.*, 1985). A hepatite B crônica quando adquirida na fase adulta, apresenta curso clínico semelhante ao adquirido na infância com exceção da fase imunotolerante (LAI; RATZIU, *et al.*, 2003).

Os portadores da hepatite B crônica podem estar em um dos seguintes estágios:

- a) Imunotolerância: A infecção persistente pelo HBV apresenta uma fase inicial imunotolerante caracterizada pela presença de HBeAg e altos níveis de HBV DNA devido às altas taxas de replicação do vírus; valores normais ou ligeiramente aumentados de alanino aminotransferases (ALT) e achados histológicos com pouca ou nenhuma reação inflamatória. Esta fase é comumente presente em indivíduos infectados logo após o nascimento e nos primeiros cinco anos de vida (CHU *et al.*, 1985; YIM; LOK, 2006). A ausência de doença hepática mesmo com altos níveis de HBV DNA é creditada à imunotolerância ao HBeAg cujos mecanismos ainda não estão bem elucidados (YIM; LOK, 2006).
- b) Imunoativa: ocorre a maturação do sistema imune que passa a reconhecer epítomos do HBV em hepatócitos e o aparecimento de danos hepáticos imunomediados (CHU; LIAW, 1987; TSAI *et al.*, 1992). Caracteriza-se pela presença de níveis séricos elevados de HBV DNA e ALT com acentuada microinflamação hepática. Esta fase poderá durar de 10 a 20 anos e evoluir para cirrose (YIM; LOK, 2006).
- c) Portador inativo: apresenta produção e liberação de HBeAg e de seu anticorpo antiHBe, os níveis de ALT caem para níveis normais e, apesar da replicação ser contínua, os níveis de HBV DNA caem a níveis indetectáveis. A maioria dos pacientes crônicos HBeAg positivos permanecem assintomáticos, o que dificulta a percepção da transição da fase de imunotolerância quando se analisa apenas os aspectos clínicos pois alguns pacientes

podem apresentar hepatomegalia semelhante ao observado na hepatite aguda e mesmo na hepatite fulminante (DAVIS; HOOFNAGLE, 1985; LOK *et al.*, 1991).

- d) Hepatite crônica HBeAg negativo: apresentam uma reativação periódica da replicação do HBV com os níveis elevados de ALT e flutuação nos níveis de HBV DNA. Nos estudos histológicos observa-se uma progressão dos danos hepáticos. Em alguns indivíduos, podem ocorrer mutações relacionadas a ausência de HBeAg, mesmo com taxa de replicação do HBV DNA elevada (YIM;LOK, 2006).
- e) Fase HBsAg negativo: baixo nível de replicação pode persistir com HBV DNA detectável no fígado. A relevância clínica da infecção oculta pelo HBV ainda é desconhecida. Em indivíduos imunossuprimidos pode haver a reativação da infecção (PUNGPAPONG; KIM; POTERUCHA, 2007; DÉNY; ZOULIM, 2010).

Em decorrência da evolução da infecção pelo HBV o paciente poderá apresentar cirrose e/ou hepatocarcinoma. Estudo populacional demonstrou que 85% dos indivíduos HBeAg negativos e HBsAg positivos com mais de 30 anos apresentaram maior risco de desenvolvimento de cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito de acordo com o aumento da carga viral do HBV (ILOEJE *et al.*, 2006, CHEN *et al.*, 2006). Achados demonstram que a replicação viral juntamente com os danos provocados pela resposta imune do hospedeiro e são responsáveis pelo curso desfavorável da infecção (LIAW, 2006; DÉNY e ZOULIM, 2010).

Metade dos portadores crônicos não apresenta doença hepática permanecendo na condição de portador assintomático (MCMAHON, 2008). O restante apresenta sinais de atividade inflamatória no fígado, de intensidade variada, podendo evoluir para cirrose e/ou hepatocarcinoma nas fases mais avançadas da doença com altos índices de morbidade e mortalidade (LAI; LIAW, 2010; MCMAHON, 2010).

A constatação de que muitos portadores do HBV são assintomáticos e têm seu fígado praticamente íntegro, apesar da grande e contínua replicação viral, ampara a teoria de que o HBV não é o causador direto de danos hepáticos (DE FRANCHI *et al.*, 1993; GANEM; PRINCE, 2004). A intensidade da resposta imune do hospedeiro é que determina a extensão dos danos aos hepatócitos e tem papel fundamental no curso e prognóstico da hepatite B (RAPICETTA; FERRARI; LEVRERO, 2002; VILLENEUVE, 2005). Os danos hepáticos resultam da interação entre os hepatócitos infectados e a resposta imune do hospedeiro. Citocinas antivirais estão envolvidas na eliminação dos vírus e os linfócitos T citotóxicos estão relacionados tanto com a eliminação do HBV como pelo desenvolvimento de lesões hepáticas (JUNG; PAPE, 2002; CONJEEVARAM; LOK, 2003).

A resolução da hepatite acontece em cerca de 95% dos adultos porém, pequenas quantidades de DNA do HBV podem ser detectadas por técnicas de biologia molecular no soro e em células mononucleares periféricas após a recuperação da infecção, indicando o estado de infecção oculta (REHERMANN *et al.*, 1996). A hepatite B oculta definida pela presença de HBV DNA e ausência de HBsAg. Nestes casos, o HBV pode ser transmitido por doação de órgãos e pode haver reativação da doença com o uso de imunossupressivos ou quimioterapia (RAIMONDO *et al.*, 2008; ALLAIN *et al.*, 2009).

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial e o monitoramento da infecção pelo HBV baseiam-se na pesquisa de marcadores sorológicos (anticorpos e antígenos), moleculares (HBV DNA) e função hepática (DÉNY; ZOULIM, 2010). As técnicas laboratoriais permitem, ainda, a avaliação do estado clínico do paciente e monitoramento da terapia específica (FERREIRA, 2000). Importantes avanços nos estudos de virologia e biologia molecular do HBV têm sido introduzidos na rotina laboratorial permitindo a avaliação da carga viral, índice de replicação e eficácia da medicação (YOU *et al.*, 2014).

Quadro 2 – Marcadores sorológicos do HBV

Marcadores sorológicos	Definições	Significado
HBsAg	Ag de superfície do HBV	Infecção aguda ou crônica.
HBeAg	Ag viral secretado no sangue	Elevada infecciosidade.
Anti-HBs	Ac para o HBsAg	Imunidade: infecção passada ou vacinação.
Anti-HBc	Ac total para o HBcAg (IgG/IgM)	Infecção em algum tempo indefinido, aguda, crônica ou passada.
Anti-HBcIgM	Ac IgM para o HBcAg	Altos títulos: infecção aguda ou recente.
Anti-HBe	Ac total para o HBeAg	Neutraliza o HBeAg, diminuição da infecciosidade.
HBV DNA	DNA viral	Replicação e infecciosidade.

Fonte: adaptado de Brasil (2008).

Na fase aguda da hepatite B há uma intensa replicação viral, tanto nas formas sintomáticas ictericas quanto nas apresentações anictéricas e oligossintomáticas. O HBsAg é o primeiro marcador sorológico da infecção pelo HBV, aparecendo cerca de seis semanas após a infecção, e podendo permanecer por até 180 dias (FERREIRA, 2000). A seguir pode-se detectar o HBV DNA e HBeAg traduzindo a atividade da replicação viral (BANKER, 2003). A presença do HBsAg no soro é um indicador da presença do vírus ou de seu DNA no fígado,

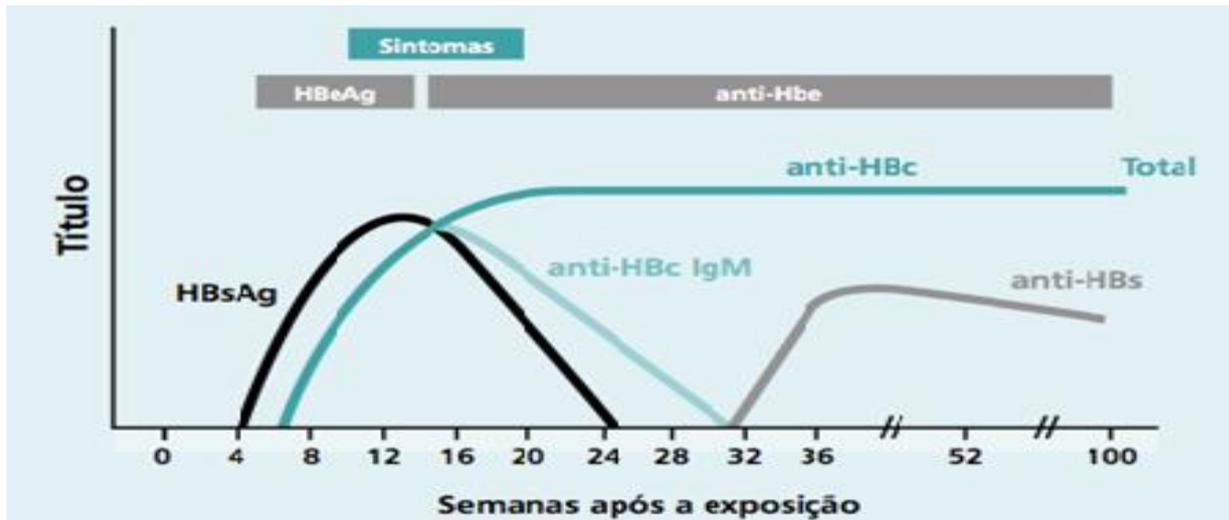
podendo ser detectado em infecções agudas e crônicas. Porém, sua ausência não descarta infecção pois cerca de 5% das infecções não produzem HBsAg (FERREIRA, 2000).

Considerando um curso normal da doença, o anti-HBs surge após algumas semanas ou meses após o desaparecimento do HBsAg, período este denominado de janela imunológica. O aparecimento do anti-HBs em geral sinaliza a resolução do processo e confere imunidade duradoura à infecção pelo HBV. Alguns indivíduos permanecem com o HBsAg detectável no soro por período superior a seis meses tornando-se portadores crônicos da doença. A imunidade após infecção pelo HBV é caracterizada sorologicamente pela presença de anti-HBs e anti-HBc IgG no soro enquanto que, na imunidade adquirida por vacinação só é encontrado o anti-HBs (KROGSGAARD *et al.*, 1985; FERREIRA, 2000; CHU; LOK, 2002; LIANG; GHANY, 2002; FONSECA, 2007).

O HBcAg não é encontrado livre no soro dos pacientes infectados, sendo apenas detectável nos hepatócitos, portanto, sua pesquisa não é comum em rotinas laboratoriais (El KHOURI; DOS SANTOS, 2004). Poucos dias após a detecção do HBsAg ocorre o surgimento do anti-HBc, inicialmente da classe IgM e posteriormente IgG. O anti-HBc total pode ser detectado isoladamente e constitui o marcador clínico e epidemiológico mais importante da infecção pelo HBV, porém não confere proteção, pois não tem capacidade neutralizante (FERREIRA, 2000; WOLK, JONES; ROSENBLATT, 2001; FREITAS *et al.*, 2014).

O HBeAg está relacionado com altos índices de replicação viral e infecciosidade do HBV sendo possível sua detecção no início da infecção pois pode desaparecer em poucas semanas, dando lugar ao aparecimento do seu anticorpo, o anti-HBe (Figura 4). O desaparecimento do HBeAg e o surgimento do anti-HBe indica um prognóstico favorável à resolução/cura de doença. De modo contrário, a persistência do HBeAg por mais de três meses aponta para falha no sistema imunológico e tendência de cronificação (HOOFNAGLE, 1983; HOOFNAGLE; DI BISCEGLIE, 1991; LIANG; GHANY, 2002).

Figura 4 - Perfil sorológico da hepatite b aguda primária típica.



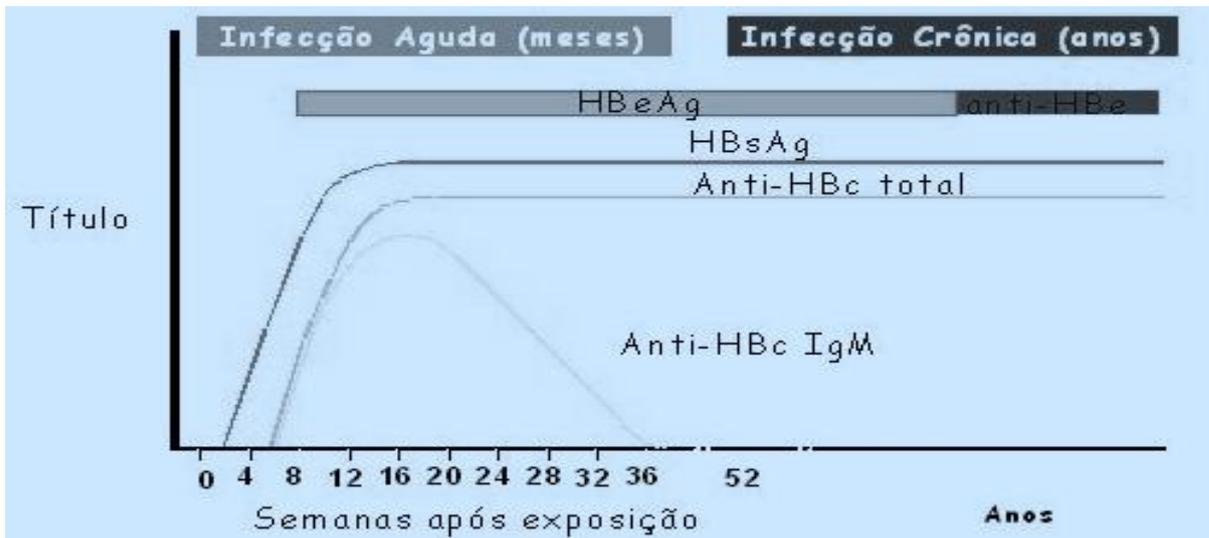
Nota: disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases>.

Nos portadores crônicos de hepatite B os marcadores HBsAg e anti-HBcIgG estarão presentes por toda a vida e o marcador HBeAg poderá ou não ser encontrado (MAHONEY, 1999). A infecção crônica pelo HBV é resolvida quando o indivíduo, com história prévia de hepatite crônica apresenta o perfil sorológico (Figura 5) e molecular de anti-HBc total positivo, anti-HBs positivo ou não, HBsAg negativo, aminotransferases normais e HBV DNA sérico indetectável (FONSECA, 2010).

A avaliação do tecido hepático por biópsia é indicada para pacientes cronicamente infectados pelo HBV com o objetivo de graduar a extensão do processo inflamatório e da fibrose, e ainda documentar a presença de HBsAg e HBeAg no hepatócito (FERREIRA, 2000; BONINO *et al.*, 2010). Atualmente está disponível equipamento não invasivo de avaliação da fibrose hepática que utiliza a tecnologia de elastografia hepática transitória (FibroScan®), capaz de quantificar a fibrose hepática sendo utilizado para diagnóstico e monitoramento de cirrose hepática em substituição à biópsia (KIM *et al.*, 2012).

Nas formas fulminantes da hepatite B ocorre o desaparecimento rápido do HBsAg, normalmente após quatro semanas do início dos sintomas clínicos e o diagnóstico é baseado no encontro de anti-HBcIgM e HBV DNA. Caso o paciente sobreviva, ou seja submetido ao transplante de fígado, o anti-HBs poderá ser detectado precocemente indicando a resolução da infecção (O'GRADY *et al.*, 1989; HOOFNAGLE E DI BISCEGLIE, 1991; FERREIRA, 2000)

Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite B crônica.



Nota: disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases>.

Na cirrose hepática causada pelo HBV pode ser encontrada ou não evidência de replicação viral. Nos casos em que há replicação, evidencia-se uma maior atividade micronecrótica levando mais a descompensação da doença mais rapidamente. A maioria dos portadores de cirrose por HBV apresenta positividade para o anti-HBe. A infecção por isolados com mutação na região pré-core tende a uma evolução mais rápida para cirrose hepática e deve ser detectada precocemente (LEE, 1997).

Nos pacientes que evoluíram para hepatocarcinoma (CHC) encontram-se normalmente os marcadores HBsAg e anti-HBc, apesar de que em alguns pacientes o antígeno de superfície pode estar ausente ou em títulos baixos, porém o anti-HBc é encontrado. As alterações celulares e no genoma do HBV produzindo os efeitos mutagênicos e carcinogênicos parecem ser produzidas a partir da interação do DNA do HBV com o DNA do hospedeiro. As sequências de DNA do HBV pode ser encontrada nos tecidos tumorais de indivíduos HBsAg negativos com anti-HBc e mesmo anti-HBs positivos (FERREIRA, 2000).

Usualmente, portadores crônicos assintomáticos do HBV apresentam aminotransferases séricas normais e presença do HBsAg no soro por mais de seis meses. Na maioria dos casos os pacientes são HBeAg negativo e anti-HBe positivo, sem evidências de atividade inflamatória na análise histopatológicas (HOOFNAGLE; DI BISCEGLIE, 1991; LEE, 1997).

As técnicas de biologia molecular para a detecção qualitativa e quantitativa do DNA do vírus da hepatite B são utilizadas para a confirmação da viremia, determinação da carga

viral, monitoramento da atividade replicativa do vírus, progressão da doença, indicação do tipo de droga utilizada e resposta ao tratamento de pacientes cronicamente infectados utilizando técnicas de genotipagem e pesquisa de mutações (BADUR; AKGÜN, 2001; KIMURA *et al.*, 2003).

O HBV DNA é encontrado no soro antes mesmo das alterações bioquímicas provocadas pela hepatite B (BADUR; AKGÜN, 2001). Os métodos de detecção do DNA do HBV são baseados em um sinal de amplificação e posterior amplificação do ácido nucleico na reação em cadeia da polimerase ou transcrição mediada por amplificação. Métodos que utilizam a hibridação molecular possuem um limite de detecção de aproximadamente 0,3pg de DNA de HBV/mL, permitindo a detecção de cerca de 10^5 partículas virais por mL. A amplificação utilizando as metodologias de PCR, qPCR (PCR em tempo real) ou TMA, possibilitam a detecção de um número muito reduzido de moléculas com 1000 a 10.000 vezes maior sensibilidade quando comparados com os testes de hibridização molecular (CHEN; OON, 2000; PAWLOTSKY, 2002).

Com o aprimoramento das metodologias de biologia molecular, especialmente pela maior sensibilidade das técnicas de PCR, é possível a identificação de um crescente número de indivíduos cujo único marcador de infecção pelo HBV é a presença de seu DNA revelando uma infecção oculta pelo vírus, sendo esta definida pela presença do HBV DNA sem HBsAg detectável com ou sem anti-HBc ou anti-HBs fora do período de janela imunológica (ALLAIN, 2004; RAIMONDO *et al.*, 2007).

O HBV DNA pode ser encontrado em baixas quantidades no fígado e no sangue periférico de portadores crônicos e em indivíduos com hepatocarcinoma. A importância clínica da presença de hepatite B oculta não está bem definida e tem sido relatada em populações assintomáticas tais como doadores de sangue, indivíduos com marcadores bioquímicos de doença hepática normais e na população em geral (MARUSAWA *et al.*, 2000; HENNIG *et al.*, 2002; Allain, 2004).

Em indivíduos aparentemente normais, a infecção oculta pelo HBV pode ser encontrada basicamente em quatro situações clínicas (ALLAIN, 2004):

- 1) em infecções já recuperadas definidas, pela presença de anti-HBs;
- 2) hepatite B crônica onde a infecção é causada por isolados do HBV com mutações na região S, em que o HBsAg não é detectado nos testes sorológicos de rotina;
- 3) em portadores saudáveis com perfil sorológico definido pela presença de anti-HBc com ou sem anti-HBe detectável;

- 4) em portadores sãos ou portadores crônicos cujo único marcador de infecção é a presença do HBV DNA.

A explicação para o fato de que portadores de infecção oculta pelo HBV serem HBsAg negativos mesmo com a presença do genoma do HBV em seu fígado ainda é desconhecida, fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro parecem ser responsáveis pela supressão replicação viral e controle da infecção (TORBENSON; THOMAS, 2002).

Alguns indivíduos são infectados com cepas que produzem uma variação do gene S antigenicamente modificado e impossibilita sua detecção pelos métodos disponíveis (YAMAMOTO *et al.*, 1994; HOU *et al.*, 1995) ou a mutação inibe a expressão do gene S e/ou a replicação viral (BLUM *et al.*, 1991; CHAUDHURI *et al.*, 2004; HASS *et al.*, 2005). A hepatite B oculta parece ocorrer devido principalmente, a uma forte inibição da replicação e expressão do gene S do HBV cuja variabilidade genética é semelhante aos isolados provenientes de indivíduos com ostensiva hepatite crônica (POLLICINO; RAIMONDO, 2014)

2.1.5 Tratamento

Nenhum tratamento farmacológico específico é indicado nos casos de infecção aguda pelo HBV. Contudo, aproximadamente 95% dos adultos infectados na fase aguda são capazes de produzir anticorpos anti-HBs e evoluir para cura (LEE; NÚÑEZ, 2009; DÉNY; ZOULIM, 2010).

Para os casos de hepatite B crônica, o objetivo da terapia medicamentosa é a eliminação ou supressão da replicação do HBV para prevenir complicações da doença tais como cirrose e carcinoma hepatocelular (DÉNY; ZOULIM, 2010). O sucesso do tratamento consiste no aparecimento do anticorpo anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg; soroconversão do HBeAg para anti-HBe, normalização das transaminases e diminuição do dano hepático (YUAN; LEE, 2007). Contudo, os anti-virais disponíveis para o tratamento da hepatite B crônica não são eficientes para a completa eliminação do HBV devido a resposta imune defeituosa contra os hepatócitos infectados e a persistência de DNA do HBV de fita dupla circular covalentemente ligada (DNAcc) no núcleo do hepatócito (ZOULIM, 2011).

Os critérios geralmente utilizados para o uso de medicação são os níveis de HBV DNA no soro, presença de HBeAg sérica, valores de alanino aminotransferases (ALT) e biópsia hepática, com atividade necroinflamatória presente, evidenciando a presença de dano hepático (ZHUANG, 2012).

As drogas atualmente disponíveis para o tratamento da hepatite B são divididas em dois grupos: os imunomoduladores e os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos. No primeiro grupo estão o alfa interferon (INF- α) e a sua forma peguilhada (PEG-INF), que tem a capacidade de permanecer por mais tempo no organismo que o convencional (INF- α). O INF age estimulando o sistema imunológico (YOU *et al.*, 2014). As principais vantagens no tratamento com o INF são a curta duração, a resposta antiviral mais duradoura com altas taxas de soroconversão do HBeAg e HBsAg, e o não aparecimento de resistência. Entretanto, os efeitos colaterais importantes como sintomas gripais, reações hematológicas, dermatológicas, endocrinológicas, oftalmológicas, neuropsiquiátricas e cardiovasculares são as principais desvantagens do tratamento, sendo contraindicado para pacientes portadores de imunossupressão severa e cirrose avançada causada pelo HBV (DÉNY; ZOULIM, 2010; GERLICH, 2013). Diferentes respostas ao tratamento com INF são observadas de acordo com o genótipo do HBV, melhores respostas são reportadas para os genótipos A e B do que para os genótipos C e D, levando a uma maior possibilidade de desaparecimento do HBSAg e HBeAg, respectivamente (FLINK *et al.*, 2006).

No segundo grupo estão os análogos de nucleos(t)ídeos. Os principais representantes dessa classe que estão disponíveis são a lamivudina (3TC), tenofovir (TDF), entecavir (ETD), telbivudine (LdT) e adefovir (ADV). Esses fármacos agem seletivamente sobre a transcriptase reversa impedindo a replicação viral. São em geral, bem tolerados pelo organismo porém, induzem o aparecimento de cepas resistentes, o que tem sido a principal desvantagem na sua utilização (Quadro 2) (MUTIMER, 2011).

A lamivudina foi o primeiro análogo nucleosídico disponível para o tratamento da hepatite B e atua inibindo a replicação viral pelo bloqueio da atividade da transcriptase reversa (TR). Contudo, altas taxas de resistência do HBV (75%) ocorrem em pacientes depois de cinco anos de tratamento com o surgimento de isolados com mutações específicas no gene da polimerase no domínio tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD). Nestes casos, recomenda-se a combinação com o adenofovir ou tenofovir. A administração de associações de análogos de nucleotídeo pode ser uma saída eficiente no combate ao HBV (LAI, *et al.*, 2003; YOON *et al.*, 2005).

No ano de 2002 foi autorizado o uso de adefovir para tratamento da hepatite B crônica nos pacientes que apresentavam resistência a lamivudina. Atualmente, o adefovir vem sendo substituído pelo tenofovir, aprovado para tratamento da hepatite B em 2008 e é o fármaco de escolha devido a boa tolerância e baixos índices de resistência. A desvantagem do uso de adefovir e tenofovir é a nefrotoxicidade causada como efeito colateral (GERLICH, 2013).

Quadro 3 – Mutações de resistência na polimerase do HBV

Antiviral	Tipos de mutações
Lamivudina	rtL80V, rtL82M, <u>rtI169T</u> , rtV 173L. rtL180M, <u>rtA181T</u> , <u>RTt184S</u> , rtA 200V, <u>rtM204</u> /VS, rtV207I
Adenofovir	rtV84M, rtS85A/T, <u>rtA181T/V</u> , rtQ215S, rtI233V, rtN236T , rtP237H, rtN238D/T
Tenofovir	rtA194T
Entecavir	<u>RTI 169T</u> , <u>rtL189M</u> , <u>rt184G/S</u> , rtS202I, rtM204V , rtM250V
Telbivudina	<u>rtM204I</u> , <u>rtL180M</u> , <u>rtL80I/V</u>

Mutações primárias. Mutações de resistência cruzada. Mutações secundárias.

Fonte: Adaptado de Tuma e Diaz (2010)

O entecavir foi originalmente desenvolvido para o tratamento da infecção causada pelo herpes simples humano 1 e 2 (HSV 1 e 2), e, posteriormente, se mostrou mais eficiente que a lamivudina no tratamento da hepatite B, com a vantagem de menores índices de resistência em pacientes virgens de tratamento. Entretanto, mais da metade dos pacientes com pré-resistência à lamivudina desenvolvem resistência ao entecavir também (GERLICH, 2013).

O protocolo brasileiro para o tratamento da hepatite B com análogos de nucleotídeos indica o tratamento para pacientes HBeAg positivos, ALT elevada, mesmo sem quantificação do DNA. Nos casos de valores de ALT normais, deve-se realizar biópsia hepática em pacientes maiores de 40 anos do sexo masculino. Indica-se o tratamento também quando há atividade inflamatória ou fibrose hepática maior ou igual a 2. Quando o HBeAg não for detectado e o HBV DNA estiver acima de 2.000/mL cópias, o paciente deverá ser tratado com tenofovir por tempo indefinido. Havendo contraindicação do uso dessa medicação, o entecavir deverá ser prescrito. As drogas disponíveis no Brasil para o tratamento da hepatite B crônica são: interferon-alfa, interferon-alfa peguilado, lamivudina, tenofovir, entecavir e adefovir (BRASIL, 2011).

A prevenção da resistência aos antivirais se dá pela utilização de fármacos com alta barreira genética para resistência (entecavir), pelas mudanças na terapia inicial quando não houver resposta virológica nos primeiros seis meses de tratamento e pelo uso de combinações

de antivirais, evitando-se, assim, a monoterapia sequencial quando possível (SHAW; BARTHOLOMEUSZ; LOCARNINI, 2006).

2.1.6 Aspectos epidemiológicos

2.1.6.1 Transmissão

O HBV é encontrado em grandes quantidades no sangue de indivíduos infectados e em menor proporção nos outros fluídos corporais tais como sêmen, lágrima, secreção vaginal, fluido menstrual, urina e leite (FERREIRA, 2000; PASSOS, 2003). A elevada resistência ao ambiente externo e sua elevada concentração no sangue humano determinam um poder infectante 100 vezes maior do que o HIV e 10 vezes maior que o HCV e facilitam sua propagação por meios de contato com fluídos corporais contaminados (FERREIRA, 2000; HUTSE *et al.*, 2010).

De duas a três semanas antes do aparecimento dos primeiros sintomas, o sangue e outros fluídos de um indivíduo que se infectou com o HBV já podem conter partículas infectantes, permanecendo assim durante toda a fase aguda da doença e por toda a vida nos portadores crônicos (PASSOS, 2003; LIAW; CHU, 2009).

O HBV é transmitido por via sanguínea, por contato percutâneo ou exposição da mucosa ao sangue e/ou materiais contaminados. As principais fontes de transmissão da infecção pelo HVB são: sexo desprotegido, compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas por usuários de drogas ilícitas, compartilhamento de materiais perfurocortantes contaminados na área hospitalar, confecção de tatuagem e/ou *piercing* e contato íntimo não sexual por tempo prolongado com pacientes HBsAg positivos (ALEXANDER; KOWDLEY, 2006; CHIEN *et al.*, 2006).

Nas regiões de alta prevalência, a transmissão pode ocorrer principalmente pela via vertical (de mãe pra filho durante o parto) e horizontal ou intrafamiliar durante os primeiros anos da infância (DAVIS, WEBER; LEMON, 1989; LIAW; CHU, 2009).

Nas áreas de baixa endemicidade, a hepatite B acomete principalmente adultos jovens devido à comportamentos de risco como consumo de drogas devido ao compartilhamento de objetos para o consumo da droga ilícita e uso irregular do preservativo.

2.1.6.2 Prevalência

O HBV está distribuído mundialmente, porém sua prevalência é variável, sendo inversamente proporcional ao grau de desenvolvimento da região. Na América do Norte,

América Central e Europa Ocidental o índice é baixo (0,1 a 2,0%) No Leste Europeu, países do Mediterrâneo, Japão, Ásia Central, Israel, Turquia, Rússia e em regiões das Américas do Sul e Central, o índice é intermediário (2,0 a 8,0%). Índices elevados (8,0% a 20%) são observados no sudoeste da Ásia, regiões da África subsaariana, China, Bacia Amazônica, parte da Oceania e Caribe, ilhas do Oceano Pacífico, grande parte do Oriente Médio, populações aborígenes da Austrália e esquimós da Groelândia e Alasca (8,0 a 20,0)(WRIGHT, 2006; LIAW; CHU, 2009; OTT *et al.*, 2012).

No Brasil, estima-se que, 20,5 milhões de pessoas já tiveram contato com um dos vírus causadores das hepatites e acredita-se que existam 800 mil pessoas infectadas pelo HBV (BRASIL, 2010).

O Brasil é considerado como área de baixa prevalência para a infecção pelo HBV, possuindo taxas variáveis que vão de baixa até alta prevalência dependendo da área geográfica estudada. As regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste consideradas de baixa prevalência para o HBV, o nordeste do país e parte do Sudeste apresentam prevalência intermediária e a Amazônia Legal, partes da região sul, Espírito Santo e Mato Grosso são consideradas regiões de alta prevalência para o HBV (ASSIS *et al.*, 2004; ANASTÁCIO *et al.*, 2008; PEREIRA *et al.*, 2009).

Estudo epidemiológico de base populacional, realizado nas capitais brasileiras em 2010, revelou uma redução da infecção pelo HBV. Inquéritos nacionais evidenciaram a ocorrência de baixa endemicidade da infecção nas capitais de cada macrorregião e no Distrito Federal (XIMENES *et al.*, 2010). A prevalência da infecção pelo HBV no conjunto das capitais foi de 7,4% sendo que na faixa etária de 10 a 19 anos a taxa de exposição encontrada foi de 1,1% e para o grupo de 20-69 anos da ordem de 11,6%. Em todas as regiões foi observada uma elevação da positividade para o anti-HBc total com o aumento da idade. Em relação ao sexo, os homens apresentaram maior probabilidade de exposição à hepatite B, exceto na região Norte. Baixas condições socioeconômicas também influenciaram a maior probabilidade de infecção pelo HBV, a exceção da região Sudeste. A transmissão sexual apresentou importância nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul sendo que, nessa última, a transmissão sanguínea também foi importante. Para o HBsAg, a taxa encontrada para a faixa etária de 10 a 19 anos foi de 0,05% e para a faixa de 20 a 69 anos foi de 0,6% com taxas globais para o HBsAg nas capitais brasileiras da ordem de 0,37% (BRASIL, 2011).

No norte do país, no Acre e Sul do Amazonas, considerados como de alta prevalência para o HBV, índices da ordem de 54,8% de positividade para o anti-HBc foram encontrados entre doadores de sangue (SILVA *et al.*, 2006).

Na região Centro-Oeste, índices de endemicidade que variaram de baixa a moderada foram observadas em Mato Grosso do Sul, sul de Mato Grosso e no estado de Goiás. Já no norte de Mato Grosso, os índices são elevados. Devido à população ser composta por migrantes, as taxas de infecção variam conforme a sub-região estudada. Estudos realizados em diferentes populações na cidade de Goiânia-GO revelaram índices baixos a moderados de positividade para o HBsAg (0,6% a 2,5) (MARTELLI *et al.*, 1990; SILVA *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2006; MATOS *et al.*, 2008; MATOS *et al.*, 2009)

Em Mato Grosso do Sul, taxas baixas a moderadas vêm sendo encontradas em estudos realizados com diferentes populações (Quadro 3).

Quadro 3 – Estudos de prevalência da infecção pelo HBV realizados em Mato Grosso do Sul.

Referência	Local	N	Prevalência (%)	
			HBsAg	Global
Freitas et al. (2014)	Pacientes HIV+	848	2,5	26,2
Lindenberg et al. (2013)	Primodoadores de sangue	8.840	0,19	3,04
Morais (2013)	Profissionais de enfermagem	275	0,4	11,6
Mousquer (2011)	Mulheres profissionais do sexo	402	0,7	9,3
Stief et al. (2010)	Privados de liberdade	408	0,5	17,9
Bigaton (2009)	População pantaneira	321	1,6	36,5
Botelho (2008)	Gestantes	119.774	0,3	0,6
Sanches et al. (2008)	Profissionais da saúde	332	0,9	11,1
Figueiró-Filho (2007)	Gestantes	32.512	0,3	-
Rodrigues (2006)	Usuários de drogas ilícitas	268	0,4	10,1
Batista et al. (2006)	Cirurgiões dentistas	474	0,6	10,8
Motta-Castro et al. (2005)	Afro descendentes	1.058	2,2	19,8
Aguiar et al. (2001)	Primodoadores de sangue	552	0,7	9,4

2.1.7 Prevenção e controle da infecção:

Várias estratégias têm sido implementadas para prevenir e controlar a infecção pelo HBV. A identificação precoce de indivíduos com infecção crônica e o manejo clínico adequado pode diminuir sua transmissão e o risco de evolução para doença hepática grave.

Medidas que incluem a triagem de doadores de sangue, rastreamento da infecção pelo HBV pelos programas de diagnósticos pré-natal, adoção de procedimentos seguros para utilização de perfurocortantes, esterilização de equipamentos médicos e odontológicos, estímulo ao uso de preservativos, implementação de precauções universais e programas de educação em saúde para profissionais de saúde e grupos expostos a elevado risco de contraírem o HBV têm sido implementadas com o objetivo de prevenir a infecção pelo HBV (HOU, LIU; GU, 2005; FERREIRA; DA SILVEIRA, 2006).

2.1.7.1 Vacina

A produção dos anticorpos anti-HBs tanto naturalmente quanto por estímulo artificial como a vacinação, confere ao indivíduo proteção eficaz e permanente contra a infecção pelo HBV (PUVACIĆ *et al.*, 2005; TUAILLON *et al.*, 2006).

O início dos estudos para o desenvolvimento de uma vacina para hepatite B ocorreu em 1971, quando Samuel Krugman inoculou um soro contendo o HBV inativado a uma temperatura de 98°C por um minuto (soro MS2) em crianças portadoras de deficiência mental da escola *Willowbrook State School for the Mentally Handicapped* em Nova York, e não obteve proteção adequada (KRUGMAN, 1971).

Pesquisas publicadas entre os anos de 1975 e 1976, mostraram resultados da utilização de uma vacina mais purificada com melhor qualidade e eficácia (BLUMBERG, 2006; FONSECA, 2010). Em 1981, foi registrada uma vacina derivada do plasma de portadores saudáveis do HBsAg que conferia proteção em 95% dos indivíduos. Somente em 1986, foi desenvolvida uma vacina por tecnologia de DNA recombinante que é utilizada até o momento (RIZZETTO; ZANETTI, 2002; BLUMBERG, 2006).

A vacinação contra a hepatite B é o mecanismo mais efetivo para o controle da doença no mundo. Em maio de 2003, 151 dos 192 países membros da Organização Mundial da Saúde já tinham a vacina contra a hepatite B no calendário oficial de vacinação (FONSECA, 2010). A implementação da vacinação reduziu drasticamente a incidência do câncer de fígado na infância e contribuiu para a diminuição da incidência de hepatite B crônica (SJOGREN, 2003; LAI; LIAW, 2010; MUTIMER, 2011).

No Brasil, a introdução da vacina contra hepatite B no Programa Nacional de Imunizações (PNI) teve início em 1989, com a introdução da vacinação contra a hepatite B nos municípios de Purus, Boca do Acre e Lábrea, devido à elevada incidência da infecção na Amazônia Ocidental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

No início, a recomendação do Ministério da Saúde era que fossem vacinados todos os recém-nascidos nas primeiras 12 horas de vida ou na ocasião da vacina contra tuberculose. Desde a década de 90, está disponível para as populações vulneráveis desde a década de 90 independente da faixa etária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). É administrada em 3 doses (0, 1, e 6 meses) sendo considerado para proteção títulos maiores ou igual a 10UI/mL. Doses adicionais podem ser administradas em imunodeprimidos e com alto risco de exposição ao HBV (RAKESH; PIYUSH, 2004).

Os níveis de anti-HBs, considerados protetores, ocorrem em mais de 90% dos adultos e em mais de 95% dos lactentes, crianças e adolescentes imunocompetentes vacinados com as três doses (SJOGREN, 2005). Cerca de 5% a 15% dos indivíduos vacinados são considerados não respondedores, isto é, não produzem títulos protetores de anti-HBs. Alguns fatores que podem levar a essa condição incluem predisposição genética, idade superior a 40 anos, obesidade, sexo masculino, tabagismo, doenças crônicas, alcoolismo e imunodeficiências, podendo esses fatores estarem associados ou não (JARROSSON *ET AL.*, 2004; DAVIS, 2005; SJOGREN, 2005)

A administração de gamaglobulina hiperimune em indivíduos expostos ao HBV, tem sido usada para conferir proteção passiva imediata visando impedir a infecção pelo vírus (PERRILLO *et al.*, 2013).

2.2 Tuberculose

A tuberculose é a doença infecciosa com maior número de óbitos no mundo (KRITSKI *et al.*, 2007). Sua incidência é relatada desde a antiguidade e por datação de carbono 14, havendo evidências da doença desde 5000 anos a.c. (CAMPOS, 2006), sendo sua mais antiga constatação em múmias do antigo Egito com datação de 3.700 a 1000 anos a.c. Nas Américas foi identificada por biologia molecular uma múmia da era pré-colombiana (ROSEMBERG, 1999). A tuberculose no Brasil e no mundo vem, ao longo do tempo apresentando crescente impacto na saúde pública, principalmente no final do século XIX e início do século XX (HIJJAR *et al.*, 2007).

Apesar de ser uma doença que acompanha a história do homem e desde a década de 60 e possuir tratamento seguro e eficaz, a tuberculose permanece como um grave problema de saúde pública (KRITSKI *et al.*, 2007) impondo grandes desafios no seu controle (PILLER, 2012).

Não existe uma vacina eficaz contra a tuberculose e o diagnóstico ainda depende principalmente da observação do bacilo em material corado e possui apenas 60 a 70% de sensibilidade (KRITSKI *et al.*, 2007).

Socialmente, a tuberculose tem a característica de estar associada a fatores como baixa renda familiar, baixo nível educacional, condições habitacionais ruins ou mesmo inexistentes, famílias numerosas, desnutrição, alcoolismo, insuficientes pesquisas para o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas, fluxos migratórios, alta prevalência de casos multirresistentes, deficiências do sistema de saúde e associação com o HIV (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007). Outro agravante foi a tuberculose ter sido equivocadamente considerada controlada na década de 80, principalmente, nos países desenvolvidos (RUFFINO-NETTO, 2002).

2.2.1 Agente etiológico

A tuberculose é causada por bacilos pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* sendo transmitida por meio da inalação a partir de gotículas de aerossóis lançadas no ar por indivíduos infectados com a forma pulmonar (SAI; WIELAND, 2011, OLIVEIRA *et al.*, 2013). O reservatório principal da doença é o homem e a fonte de infecção é o portador da forma pulmonar ativa que elimina bacilos para o exterior na forma de aerossóis ao tossir, falar ou espirrar (SIA E WIELAND, 2011). Com o uso do esquema de tratamento a transmissão é reduzida ao fim de poucos dias e semanas (ZUMLA, RAVIGLIONE, *et al.*, 2013).

2.2.2 Aspectos Clínicos

Os estados de saúde e de imunidade do hospedeiro estão diretamente relacionados ao desenvolvimento ou não da doença. Os indivíduos mais suscetíveis a adoecer são aqueles com comprometimento do sistema imune e portadores de doenças crônicas (LOUDON; SPOHN, 1969). Uma vez instalada a doença, a tuberculose pode assumir formas clínicas diferentes. A mais comum é a TB pulmonar que pode ser primária com sintomas leves e brandos logo após a infecção incluindo febre baixa. Os achados no exame clínico são banais e estima-se que dois terços dos portadores de TB primária permanecem assintomáticos (POULSEN, 1950; 1957; SAI; WIELAND, 2011).

Na maioria dos casos de TB em adultos (90%) são devidos à reativação e os sintomas mais comuns são: tosse, febre, inapetência, cansaço e suor noturno. Menos comumente são

relatados dor no peito e hemoptise. Os achados clínicos podem ser inespecíficos e podem incluir relatos de efusão pleural e radiografia de tórax com infiltrados pulmonares em 95% dos indivíduos com tuberculose ativa (SAI; WIELAND, 2011).

A tuberculose extrapulmonar ocorre em 5% dos indivíduos imunocompetentes e em 50% a 70% nos portadores de HIV (RAVIGLIONE, NARAIN; KOCHI, 1992. Pode acometer qualquer órgão do corpo humano sendo mais comuns em linfonodos, pleura, sistema nervoso central, peritônio, pericárdio e ossos (SIA E WIELAND, 2011).

2.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo da tuberculose é realizado por meio da história clínica e achado radiológico, e a confirmação diagnóstica se dá pela observação de bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR) no escarro ou outros materiais biológicos e/ou cultura. A baciloscopia é um método diagnóstico rápido e de baixo custo, porém considerado de baixa sensibilidade. A cultura possui uma alta sensibilidade, porém é demorada, pois o bacilo possui um crescimento lento e o diagnóstico pode levar de quatro a oito semanas o que prejudica o controle da doença já que o rápido diagnóstico e início oportuno do tratamento interrompe a transmissão (SHINNICK; GOOD, 1995; SANTO, SANTOS; MOREIRA, 2009).

O diagnóstico da tuberculose latente é baseado no resultado positivo para o teste de PPD (reação de *Mantoux*) ou para o ensaio de liberação de interferon γ (IGRA) (SHINNICK; GOOD, 1995; NAYAK; ACHARJYA, 2012). Técnicas de biologia molecular sendo empregadas para o diagnóstico da tuberculose proporcionando rapidez e precisão (CAMPOS *et al.*, 2008; LARAQUE *et al.*, 2009)

2.2.4 Epidemiologia

Estima-se que um terço da população mundial seja portador do *Mycobacterium tuberculosis* e com risco de adoecer e transmitir a doença para seus comunicantes (KRITSKI *et al.*, 2007; HIJJAR; PROCÓPIO, 2001).

Com o surgimento e disseminação da AIDS a partir de 1981, o perfil epidemiológico da tuberculose se alterou com aumento da morbidade e mortalidade em todo mundo (PILLER, 2012). Estima-se que, pelo menos 1,6 milhões de pessoas, morram por ano devido à tuberculose e que 12% desses casos estão associados à coinfeção pelo HIV (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007).

No mundo, 22 países são responsáveis por 81% de todos os casos de tuberculose, sendo liderados pela Índia, China, África do Sul, Indonésia e Paquistão. O Brasil ocupa a 17ª colocação (KRITSKI *et al.*, 2007; PILLER, 2012).

No ano de 1993, a Organização Mundial da Saúde declarou a tuberculose como emergência sanitária e propôs a Estratégia de Tratamento Diretamente Observado (DOTS) com a intenção de aumentar sua detecção e cura (HIJJAR *et al.*, 2007; PILLER, 2012). As principais metas estabelecidas foram o acréscimo em 70% de detecção de novos casos da doença e cura de 85% dos casos até o ano 2000 e as ações incluíram o compromisso dos governantes, busca ativa de novos casos, adoção de tratamento padronizado de curta duração, fornecimento regular da medicação e ações de monitoramento e avaliação do programa (WHO, 2006).

Em 2006, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs um novo plano para o controle mundial da tuberculose – *Stop TB Partnership* que tinha como objetivos o fomento de pesquisas em epidemiologia, modelagens matemáticas, pesquisas básicas e aplicadas de novos métodos diagnósticos, fármacos e vacinas entre outros (WHO, 2002; KRITSKI *et al.*, 2007).

No Brasil, desde 2003, a tuberculose é considerada como uma prioridade pelo Ministério da Saúde fazendo parte de vários programas como: Mais Saúde, Programação das Ações de Vigilância em Saúde, Pacto pela Vida, entre outros, e sua incidência está incluída como indicador do Programa Brasil sem Miséria (PILLER, 2012). A incidência de tuberculose no Brasil é estimada em 37,2/100.000 habitantes existindo cerca de 57 milhões de infectados e notificação de 85 mil casos por ano afetando principalmente homens com faixa etária na 20 a 49 anos (PILLER, 2012).

Quando se trata das populações vulneráveis as taxas são maiores do que a média nacional sendo duas vezes maior na população negra, quatro vezes maior na indígena e 25 vezes maior na população carcerária (SÁNCHEZ *et al.*, 2012; SANCHEZ *et al.*, 2013). As prisões são reconhecidas como lugar de concentração de doenças nas quais a tuberculose é frequentemente associada às outras doenças infecciosas como as causadas pelo HIV, vírus da hepatite B (HVB) e o vírus da hepatite C (HCV) (CARBONARA *et al.*, 2005). Embora seja considerada pelos profissionais da saúde ligados ao sistema carcerário como um grave problema de saúde pública, no Brasil a situação real da tuberculose entre os detentos não é bem conhecida pela falta de dados e de programas específicos para essa população (SANCHEZ *et al.*, 2013).

Existem cerca de 9,25 milhões de pessoas privadas de liberdade em todo o mundo, sendo que 3 milhões retornam para a comunidade ou retornam às prisões a cada ano. Em 2009, a população carcerária no Brasil era da ordem de 470 mil presos, composta, em sua maioria, por jovens, pobres, de baixa escolaridade, negros ou pardos. Considerando que essa população cresceu 103% desde 2001 e que os estabelecimentos prisionais aumentaram 27% de suas capacidades, pode-se entender que há uma superlotação com condições precárias de higiene e saúde (SANCHEZ *et al.*, 2009; SÁNCHEZ *et al.*, 2012). Atualmente, o Brasil possui a quarta maior população em situação de encarceramento com uma incidência de tuberculose 20 vezes maior que na população em geral (SACCHI *et al.*, 2015).

Devido à superlotação e o acesso restrito aos serviços de saúde, as prisões são locais extremamente favoráveis para a transmissão de doenças infecciosas tanto pelo ar como pelo sangue. Alguns estudos mostram uma alta prevalência de tuberculose, síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite B, hepatite C e sífilis entre os encarcerados (MACNEIL, LOBATO; MOORE, 2005; STUCKLER *et al.*, 2008).

O sistema carcerário representa um item fundamental quando se fala do controle da tuberculose, as taxas de tuberculose reportadas no sistema prisional mostraram ser muito superiores às taxas encontradas nas populações civis locais. Além disso, surtos com elevado número de casos multirresistentes foram documentados (BONE *et al.*, 2000; CARBONARA *et al.*, 2005; BABUDIARI *et al.*, 2012). Estudo realizado na Europa central e Ásia aponta que o aumento da incidência de tuberculose multirresistente está associado ao crescimento da população privada de liberdade (STUCKLER *et al.*, 2008).

Os principais fatores que contribuem para a alta prevalência de tuberculose entre os privados de liberdade são a superlotação, demora na detecção de novos casos, tratamento inadequado, alta rotatividade de detentos, pouca ventilação, baixo estado nutricional e demora no acesso aos serviços de saúde (DARA *et al.*, 2015).

A prisão é um local aonde ainda é possível realizar intervenções para a detecção precoce da doença cujo tratamento não beneficia apenas os privados de liberdade e agentes penitenciários, mas também os seus familiares (BICK, 2007; MCINTYRE *et al.*, 2009; KAZI *et al.*, 2010).

2.2.5 Tratamento

A tuberculose é uma enfermidade grave que possui tratamento de baixo custo alcançando cura nos casos de primo infecção se houver correta adesão ao tratamento (ROSEMBERG, 1999).

O esquema de tratamento da tuberculose, implementado nos anos 60, é eficaz em 95% dos casos e reduz o período de transmissão. As drogas padronizadas eram: isoniazida, rifampicina, pirazinamida. No ano de 2010, devido ao aumento da taxa de resistência primária a isoniazida e rifampicina, ficou estabelecido, pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, a inclusão de uma quarta droga na primeira fase do tratamento - o etambutol. As quatro drogas são apresentadas na forma de um único comprimido dose fixa combinada de rifampicina 150 mg (R), isoniazida 75mg (H), pirazinamida 400mg (Z) e etambutol 275mg (E), administrado durante os dois primeiros meses, seguido de quatro meses de administração de rifampicina 300mg associada a isoniazida 100mg - esquema 2RHZE/4RH totalizando seis meses de tratamento (FERREIRA *et al.*, 2013, GEORGE, *et al.*, 2013).

Apesar das drogas utilizadas como primeira escolha serem eficazes no tratamento da tuberculose, a hepatotoxicidade é um efeito colateral comum e pode provocar a interrupção no tratamento (BLACK *et al.*, 1975; STEELE; BURK; DESPREZ, 1991; WONG *et al.*, 2000; CHIEN *et al.*, 2010). Os danos hepáticos podem ser devido à defeitos congênitos, malformação, baixo nível de atividade ou mesmo inibição das enzimas microsossomais pela medicação ou seus metabólitos, ou o desenvolvimento de hipersensibilidade causada pelo mecanismo de apteno (PAN *et al.*, 2005).

2.3 Coinfecção tuberculose e vírus da hepatite B

A infecção crônica pelo HBV é frequentemente encontrada em populações de risco para tuberculose e tem sido relatada como um importante preditor para o desenvolvimento de hepatotoxicidade em pacientes que fazem uso das drogas recomendadas para o tratamento da tuberculose (WU *et al.*, 1990; LEE *et al.*, 2005).

A hepatite induzida por essas drogas é sempre um grande problema pois há a necessidade de modificar ou mesmo interromper o tratamento (WONG *et al.*, 2000). A presença de fatores de risco para a hepatotoxicidade induzida por essas drogas incluem idade avançada (BLAL *et al.*, 2005), baixa escolaridade, desnutrição, doenças hepáticas crônicas e hepatites virais, sendo que o risco relativo de cada um dos fatores ainda não está bem estabelecido e não há um consenso qual fator específico estando sozinho ou em combinação com um outro são determinantes para o desenvolvimento da hepatotoxicidade (WONG *et al.*, 2000, GANGADHARAM, 1986; PATEL; VOIGT, 2002)

Apesar do conhecimento que doenças crônicas do fígado aumentam a probabilidade de desenvolvimento de hepatotoxicidade devido ao tratamento da tuberculose, pouco se conhece

sobre o impacto da coinfeção das hepatites virais nos pacientes em tratamento da tuberculose (CHIEN *et al.*, 2010).

Indivíduos que fazem uso do esquema anti-tuberculose e que são portadores da hepatite B têm mais chance se desenvolver disfunções hepáticas, e os danos são histologicamente mais severos nos portadores crônicos de hepatite B (WONG *et al.*, 2000).

Pan *et al.* (2005) mostrou probabilidade de danos hepáticos em 80% dos portadores crônicos do HBV que fizeram uso do esquema terapêutico padronizado para tuberculose.

Blal *et al* (2005), em estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, descrevem maior prevalência do vírus da hepatite B em pacientes com tuberculose (14,6%) e quando associado à infecção pelo HIV(35,8%), indicando uma alta prevalência de infecção pelo HBV em pacientes portadores de tuberculose e sugerindo a vacinação dessa população. Em outro estudo realizado em Goiânia, Aires *et al.*(2012) encontrou uma prevalência global para o HBV de 25,6% e para os portadores de HIV a taxa de coinfeção foi de 36,9% e para os não portadores a prevalência foi de 20,0%. Estas taxas de prevalência são superiores a algumas encontradas em estudos populacionais (quadro 1) e estão de acordo com estudo realizado no Reino Unido onde a prevalência total encontrada foi 16,8% (NOOREDINVAND *et al.*, 2015)

Muito pouco se sabe sobre a coinfeção tuberculose/HBV e o desenvolvimento da hepatotoxicidade é o mais importante efeito colateral do tratamento da tuberculose podendo levar ao seu abandono e aparecimento de cepas resistentes. A detecção precoce e acompanhamento dos pacientes coinfectados TB/HBV poderão garantir o sucesso do tratamento e contribuir com o controle da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar os aspectos soropidemiológicos e moleculares da infecção pelo vírus da hepatite B em privados de liberdade portadores de tuberculose ativa em Campo Grande, MS.

3.2 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em privados de liberdade portadores de tuberculose ativa em Campo Grande, MS.
- Investigar os principais fatores de risco associados a essa coinfeção;
- Identificar os principais genótipos do HBV circulantes em privados de liberdade portadores de tuberculose ativa em Campo Grande, MS.
- Determinar o índice de infecção oculta pelo HBV nos pacientes HBsAg negativos e anti-HBc positivos.

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos na presente dissertação serão apresentados sob forma de manuscrito submetido à publicação em revista científica indexada – *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.

5 ARTIGO

Submetido ao *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*

Qualis: A2

Epidemiological study of HBV among prisoners with active tuberculosis in Central Brazil

Running title: Hepatitis B in inmates with TB

Luciana M. Marangoni Iglecias¹, Marco Antonio Moreira Puga¹, Maurício Antonio Pompílio¹, Sheila A. Teles⁴, Julio Croda⁵, Bárbara V. Lago⁶, Regina M.B. Martins³, Ana Rita C. Motta-Castro^{1,2}

¹ Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil;

² Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil.

³ Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil;

⁴ School of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil;

⁵ Federal University of Grande Dourados, Dourados, MS, Brazil

⁶ Laboratory of Molecular Viral Hepatitis, IOC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.

Correspondence: Ana Rita Coimbra Motta-Castro, Federal University of Mato Grosso do Sul, Caixa Postal 549, CEP 79070900; Campo Grande, MS, Brazil. Telephone: +55 6733457559, e-mail: anacastro@fiocruz.br or arcm.castro@hotmail.com

Autor Contributions

Conceived and designed the experiments: JC RMBM ARCMC

Performed the experiments: LMMI MAMP MAP BVL

Analyzed the data: LMMI SAT ARCMC

Contributed reagents/materials/analysis tools: LMMI MAMP SAT JC BVL ARCMC

Wrote the paper: ARCMC LMMI

Funding: Fundect - Fundação de Apoio ao Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest

Summary

BACKGROUND: Tuberculosis (TB) and hepatitis B virus (HBV) infection are major diseases present among inmates.

OBJECTIVE: To determinate the overall and occult HBV infection (OBI) prevalence rates, risk factors and genotype distribution among inmates with active TB.

STUDY DESIGN: A cross-sectional study was conduct among 216 inmates with active TB recruited at the largest prisons in Campo Grande, Central Brazil. The participants were interviewed and tested for the presence of serological markers for HBV infection.

RESULTS: The overall prevalence of HBV infection (total anti-HBc) was 10.2% (95% CI: 6.2 - 14.2). The HBsAg prevalence was 1.4% (3/216). HBV DNA was detected in all 3 HBsAg-positive samples and in 10.5% (2/19) of anti-HBc-positive samples (OBI), resulting in a prevalence of HBV/TB co-infection of 2.3% (5/216). Two HBV DNA-positive samples were genotyped as genotype D2 (33.3%) and F5 (33.0%). A multivariate analysis of risk factors showed that the history of sharing cutting instruments, length of incarceration and homosexual sex were associated with HBV infection.

CONCLUSION: Our findings indicate that hepatitis B remains an important public health concern among prison inmates and active TB/HBV co-infection need to be addressed for effective treatment.

Keywords: Hepatitis B virus. Prevalence. Risk factors. Co-infection

1. Introduction

Globally, hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most common infectious diseases. World Health Organization (WHO) estimates that 2 billion people are infected with HBV and over than 240 million chronic carriers are at risk of developing liver cirrhosis¹ and/or hepatocellular carcinoma².

Occult Hepatitis B infection (OBI) is defined by the presence of HBV infection with undetectable hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum, despite the presence of circulating HBV DNA in the liver, blood serum, or peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) usually in very low levels (< 200 IU/mL)^{1,3}.

HBV genome has been classified in eight genotypes (A to H), based on the divergence in the complete nucleotide sequence of entire genome⁴⁻⁷. Actually, Brazil is characterized by a low prevalence of chronic hepatitis B (CHB) carriers^{8,9} and Genotypes A, D and F are predominant in Brazil¹⁰.

Worldwide, tuberculosis (TB) is a leading cause of human mortality and it is estimated that 2 billion people are infected by *Mycobacterium tuberculosis*, but only 5-10% of infected people develop active tuberculosis disease. Incidence of active tuberculosis is the estimated number of new pulmonary, smear positive, and extra-pulmonary TB cases. The last epidemiological data for TB from Brazil in 2013 showed an incidence of 46.0 per 100,000 inhabitants. In incarcerated population, TB incidence rates are, at least, 20 times higher when compared to the general population (669.7-3,173 per 100,000 individuals vs 46.0 per 100,000 individuals)¹¹.

Moreover, hepatotoxicity caused by first-line of TB treatment is a frequent cause of its discontinuation. Previous studies have reported that liver disease caused by HBV and/or HCV co-infections may increase the risk of anti-TB drug-induced hepatotoxicity. Therefore, HBV and HCV infections in TB patients need to be identified and monitored from the start and while in anti-TB treatment in order to reduce this risk¹².

Incarcerated populations are frequently exposed to conditions that favor blood-borne diseases (HBV, HIV, HCV) and TB dissemination, such as long terms of incarceration, overcrowding, poor access to health services in prisons, history of poor nutrition, injection and non-injection drug use and unprotected sexual activity¹³⁻¹⁸. Available global data suggest that special populations groups such as inmates were exposed to high prevalence and transmission of infectious diseases, such as tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV) and HBV infection and require specific interventions. The purpose of this study was to determine the overall and OBI prevalence, risk factors and genotype distribution among inmates with active TB in Central Brazil.

2. Materials and methods

2.1. Study population

This cross-sectional survey was conducted among prisoners with active TB in the capital city of Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Central Brazil. From May 2014 to July 2015, male prisoners were recruited at the Presídio de Trânsito de Campo Grande transit Presídio (PTCG), Instituto Penal de Campo Grande (IPCG) and Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho (EPJFC). Female prisoners were recruited at the Estabelecimento Penal Feminino Irmã Irma Zorzi (EPFIIZ).

All prisoners with active TB diagnosis constituted the eligible population. All 216 prisoners with active tuberculosis agree to participate of the study. They were distributed in four prisons (PTCG, n=2; IPCG, n=61; EPJFC, n=144 and EPFIIZ, n=9). Participants were interviewed face-to-face using a questionnaire on sociodemographic characteristics, HBV vaccination and risk factors. The participation was voluntary, no compensation was provided and written informed consent was obtained. Blood samples were collected from all individuals and the serum samples were stored at -70°C. The protocol used in this investigation was approved by the Ethical Committee of the Federal University of Mato Grosso do Sul (CAAE 27786614.1.0000.002).

Smear microscopy and solid culture were utilized to test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. Radiography was not available in the prisons, and a TB case was therefore defined as the presence of at least one positive smear or culture.

Serological HBV (HBsAg, anti-HBs and total anti-HBc), HCV (anti-HCV) and HIV (anti-HIV-1/2) markers were measured by electroimmunoassay (ECLIA), using the Cobas® e601 Analyser (Roche diagnostics, Mannheim, Germany) with commercially available kits. Samples reactive to HBsAg were tested for HBeAg, anti-HBe and anti-HBc IgM. HBV DNA was extracted from HBsAg and anti-HBc-positive samples, and the pre-S/S genome region was amplified using semi-nested PCR assay. PCR products were genotyped by fragment length polymorphism (RFLP). A previous developed genotyping method¹⁹, based on PCR amplification of the preS/S region and subsequent RFLP analysis, was used with some modifications²⁰.

The HBV prevalence was estimated using a 95% confidence interval (95% CI). Initially, bivariate analysis was performed to determine the relation between the dependent variable (prevalence of current or previous HBV infection, anti-HBc positivity) and each independent variable, thus obtaining the prevalence ratios and respective confidence intervals of 95%. Variables with value $p < 0.10$ were included in the multivariate Poisson regression models. A p value of 0.05 or less was considered significant. Analysis was performed using the SPSS v. 7.5 for windows, SPSS Inc., Chicago IL, USA.

3. Results

Sociodemographic characteristics are presented in Table 1. The age average of sample studied was 32.8 years ($SD \pm 9.35$). The majority of prisoners were male (95.4%), brown (52.3%), without a steady partner (56%) and reported less than 12 years of schooling (98.7%).

The overall prevalence of HBV infection was 10.2% (95% CI: 6.2 - 14.2). Out of 216 inmates, 3 (1.4%) were positive for HBsAg and anti-HBc. The total anti-HBc associated with anti-HBs was found in 6.5% (14/216) of the prisoners and 2.3% (5/216) were anti-HBc only. Isolated anti-HBs, marker of immune response of HBV vaccine, was present in 66 (30.5%) of the prisoners. In addition, most (59.3%) of the population studied was susceptible to HBV infection (Table 2).

Out of 216 prisoners studied, both HCV and HBV infections were reported in 2.3% and HBV and HIV infections in 0.5%.

As shown in Table 3, HBV exposure was significantly associated to length of incarceration more than 72 months, homosexual sex, sex with partner HIV+, sex with injecting drug use (IDU), HIV and HCV seropositivity ($p < 0.05$). These variables, in addition to age more than 40 years ($p=0.07$), history of sharing cutting instruments ($p=0.07$) and IDU ($p=0.06$), were included in a multivariate Poisson regression model. The multiple logistic regression analysis revealed that history of sharing cutting instruments ($PR_{adj}=7.41$; 95% CI: 1.17-47.01), length of incarceration ($PR_{adj}=4.92$; 95% CI: 1.96-12.38) and homosexual sex ($PR_{adj}=3.35$; 95% CI: 1.26-8.91) were independently associated with HBV infection among prisoners with active TB.

The HBsAg-positive samples ($n=3$) were negative for both markers IgM anti-HBc and HBeAg, but were HBV DNA positive. Of 19 anti-HBc-positive samples, HBV DNA was also detected in two, resulting in OBI rate of 10.5%. The prevalence of HBV/TB co-infection was 2.3% (5/216). Two HBV DNA-positive samples were genotyped as genotype D2 (33.3%) and F5 (33%).

Discussion

To our knowledge, this was the first investigation in Brazil about epidemiology of HBV infection among prison inmates with active TB, indicating that they are at increased risk for hepatitis B, as suggested elsewhere¹⁴⁻¹⁶. The overall prevalence (10.2%; 95% CI: 6.2-14.2%) of HBV infection in this study was higher than those determined in local blood donors (3.0%)²¹ and in the general population of Central Brazil (5.3%)⁸. Although this study was conducted only in individuals with active TB, the HBV prevalence found was lower than those observed in Goiânia (25.6%; 95% CI: 21.5-30.2) and Rio de Janeiro (26.8%; 95% CI: 19.7–31.9), Brazil.²²⁻²³

Relative to data on HBV in TB patients reported in other countries, the prevalence estimated in this study was slightly lower than that determined among active and latent TB infection (LTBI) patients in Argentina (19.8%; 95% CI: 14.3-16.8), but similar to those reported in Georgia (13%; 95% CI: 9.5-17.5), Taiwan (11.7%; 95% CI: 6.8-15.5).²⁴⁻²⁶

Few studies conducted among LTBI Southeast-Asian individuals suggest that active, but not quiescent, hepatitis may be a risk factor for increased incidence of first-line anti-TB drug-induced hepatotoxicity²⁷. In this investigation, active hepatitis B infection (HBsAg-positive) and HBV/HCV co-infection were found in 1.4% and 2.3% of active TB-infected prisoners, respectively. Fortunately, none of them had HBeAg positive status.

Low rate of isolated anti-HBs, serological marker of previous vaccination against HBV, in addition to the high number of susceptible individuals suggest that prevention measures, including HBV vaccination, are needed in order to minimize risk, control and prevent further HBV infections. Several studies conducted among male and female prisoners found similar finding.²⁸⁻³³

The presence of genotypes D2 (n=1) and F5 (n=1) found in this study was in accordance with data reported in other populations and in the Midwest region of Brazil.^{10,19,21}

The frequency of occult HBV infection (10.5%) in the prisoners with active tuberculosis was similar than that found among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City (14.4%).²³

Due to environmental and social conditions, the prisoners are at high risk of acquiring TB and blood-borne and sexual transmission infections, including hepatitis B. A multivariate analysis of predictors of HBV positivity indicated that history of sharing cutting instruments, length of incarceration more than 72 months and homosexual contact were significantly associated to HBV infection in studied population. The very close interaction of individuals in overcrowded cells may favor the person to person transmission of HBV through no visible blood and body fluids found in shared objects such as nail clippers, razors and/or toothbrushes.^{22,34} In additional, lifestyle inside the prison contribute to the occurrence of homosexual sex between prisoners checking up a cumulative

risk of exposure to the virus due to sexual practices and sharing of personal items by a long term in prison. As previous reported for others risk groups, homosexual sex probably related to unprotected sex, trauma to the rectal mucosa and multiple sexual partners were practices common, which were associated to HBV seropositivity.^{14,29,35}

Despite the small sample size, our findings showed a high prevalence of HBV infection and risk factors among active TB-infected prisoners, indicating that hepatitis B testing should be highly considered, as well as permanent surveillance to better inform treatment decisions. In addition, hepatitis B vaccination program should be highly recommended in order to prevent further HBV infections, especially in this high-risk population.

References:

1. Bremer CM, Saniewski M, Wend UC, Torres P, Lelie N, Gerlich WH, et al. Transient occult hepatitis B virus infection in a blood donor with high viremia. *Transfusion*. 2009;49(8):1621-9.
2. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):50-7.
3. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652-7.
4. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*. 1988;69 (Pt 10):2575-83.
5. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol*. 1992;73 (Pt 12):3141-5.
6. Naumann H, Schaefer S, Yoshida CF, Gaspar AM, Repp R, Gerlich WH. Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype adw4. *J Gen Virol*. 1993;74 (Pt 8):1627-32.
7. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 8):2059-73.
8. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):240-7.
9. BRASIL. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2010.
10. Mello FC, Souto FJ, Nabuco LC, Villela-Nogueira CA, Coelho HS, Franz HC, et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiol*. 2007;7:103.
11. Sacchi FP, Praça RM, Tatará MB, Simonsen V, Ferrazoli L, Croda MG, et al. Prisons as reservoir for community transmission of tuberculosis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):452-5.
12. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-52.
13. Stuckler D, Basu S, McKee M, King L. Mass incarceration can explain population increases in TB and multidrug-resistant TB in European and central Asian countries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13280-5.
14. Verneuil L, Vidal JS, Ze Bekolo R, Vabret A, Petitjean J, Leclercq R, et al. Prevalence and risk factors of the whole spectrum of sexually transmitted diseases in male incoming prisoners in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(4):409-13.
15. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Ampofo WK, Boamah I, Adu-Gyamfi C, et al. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:33.
16. Solomon L, Flynn C, Muck K, Vertefeuille J. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B, and hepatitis C among entrants to Maryland correctional facilities. *J Urban Health*. 2004;81(1):25-37.
17. Singh S, Prasad R, Mohanty A. High prevalence of sexually transmitted and blood-borne infections amongst the inmates of a district jail in Northern India. *Int J STD AIDS*. 1999;10(7):475-8.
18. Wong MY, Leung CC, Tam CM, Kam KM, Ma CH, Au KF. TB surveillance in correctional institutions in Hong Kong, 1999-2005. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(1):93-8.
19. Araujo NM, Mello FC, Yoshida CF, Niel C, Gomes SA. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. *Arch Virol*. 2004;149(7):1383-95.
20. Motta-Castro AR, Martins RM, Yoshida CF, Teles SA, Paniago AM, Lima KM, et al. Hepatitis B virus infection in isolated Afro-Brazilian communities. *J Med Virol*. 2005;77(2):188-93.

21. Lindenberg ASC, Motta-Castro ARC, Puga MA, Tanaka TCO, Cunha RV. Decrease in hepatitis B prevalence among blood donors in Central-West Brazil. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases* 2013. p. 1-3.
22. Blal CA, Passos SR, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):41-3.
23. Aires RS, Matos MA, Lopes CL, Teles SA, Kozlowski AG, Silva AM, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J Clin Virol*. 2012;54(4):327-31.
24. Pando MA, De Salvo C, Bautista CT, Eyzaguirre L, Carrion G, Feola M, et al. Human immunodeficiency virus and tuberculosis in Argentina: prevalence, genotypes and risk factors. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 2):190-7.
25. Kuniholm MH, Mark J, Aladashvili M, Shubladze N, Khechinashvili G, Tsertsvadze T, et al. Risk factors and algorithms to identify hepatitis C, hepatitis B, and HIV among Georgian tuberculosis patients. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):51-6.
26. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntornsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai LO, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health*. 2008;8:245.
27. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000;31(1):201-6.
28. Stief AC, Martins RM, Andrade SM, Pompilio MA, Fernandes SM, Murat PG, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(5):512-5.
29. Barros LA, Pessoni GC, Teles SA, Souza SM, Matos MA, Martins RM, et al. Epidemiology of the viral hepatitis B and C in female prisoners of Metropolitan Regional Prison Complex in the State of Goiás, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):24-9.
30. Adoga MP, Banwat EB, Forbi JC, Nimzing L, Pam CR, Gyar SD, et al. Human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: sero-prevalence, co-infection and risk factors among prison inmates in Nasarawa State, Nigeria. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(7):539-47.
31. Ziaee M, Sharifzadeh G, Namaee MH, Fereidouni M. Prevalence of HIV and Hepatitis B, C, D Infections and Their Associated Risk Factors among Prisoners in Southern Khorasan Province, Iran. *Iran J Public Health*. 2014;43(2):229-34.
32. Khan AJ, Simard EP, Bower WA, Wurtzel HL, Khristova M, Wagner KD, et al. Ongoing transmission of hepatitis B virus infection among inmates at a state correctional facility. *Am J Public Health*. 2005;95(10):1793-9.
33. Nokhodian Z, Yazdani MR, Yaran M, Shoaei P, Mirian M, Ataei B, et al. Prevalence and Risk Factors of HIV, Syphilis, Hepatitis B and C Among Female Prisoners in Isfahan, Iran. *Hepat Mon*. 2012;12(7):442-7.
34. Van Damme P, Cramm M, Van der Auwera JC, Vranckx R, Meheus A. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1995;345(8941):27-9.
35. Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013;13:181.

Table 1. Sociodemographic characteristics of 216 prisoners with active tuberculosis in Central Brazil.

Variable	HBV	
	Positive/total ¹	%
Gender		
Female	10	4.6
Male	206	95.4
Age (years)		
<30 years	109	50.5
31-39 years	61	28.2
≥ 40 years	46	21.13
Marital status		
With a steady partner	95	44.0
Without a steady partner	121	56.0
Race/ethnicity		
White	51	23.6
Brown/ <i>pardo</i>	114	52.8
Black	51	23.6
Education level³		
Higher	3	1.4
Lower	209	96.8
Illiterate	4	1.9

CI 95%: confidence Interval

³Lower education level was defined as Junior school, graduated or below; and higher education level was defined as senior high school graduated or above.

Table2 – Prevalence of HBV serological markers in 216 prisoners with active tuberculosis in Central Brazil.

Category	Serologicalmarker	Positive		(CI 95%) ¹
		N	%	
Infected				
	HBsAg/Anti-HBc	03	1.4	0.9 – 1.9
	Alone anti-HBc	05	2.3	1.7 – 2.9
	Anti-HBc/Anti-HBs	14	6.5	3.3 - 9.8
	Any infectionmarker	22	10.2	6.2 - 14.2
	<u>Not exposed, possible vaccinated</u>	66	30.5	24.4 - 36.7
	<u>Not exposed, susceptible</u>	128	59.3	52.7 - 65.8

⁽¹⁾ CI 95%: Confidence Interval

Table 3. Factors associated with hepatitis B virus (HBV) in prisoners with active tuberculosis in Central Brazil.

Variable	HBV Positive/total1	%	Prevalence ratio (95% CI)	p	Adjusted Prevalenceratio2 (95% CI)	p
Gender						
Female	2/8	14.1	1.0			
Male	20/142	25.0	1.77 (0.41-7.59)	0.439		
Age (years)						
<30 years	6/71	8.5	1.0		1.0	
30-39 years	9/48	18.8	2.22 (0.79-6.23)	0.131	1.90 (0.763-4.75)	0.167
≥ 40 years	7/31	22.6	2.67 (0.90-7.95)	0.077	1.79 (0.53-6.10)	0.350
Marital status						
With a steady partner	7/63	11.1	1.0			
Without a steady partner	15/87	17.2	1.55 (0.63-3.80)	0.337		
Education level3						
Higher	1/2	50.0	1.0			
Lower	21/144	14.6	0.29 (0.39-2.37)	0.229		
Illiterate	0/4					
Tattooing/Piercing						
No	6/36	16.7	1.0			
Yes	16/114	14.0	0.84 (0.33-2.15)	0.720		
History of sharing cutting instruments						
No	1/35	2.9	1.0		1.0	
Yes	21/115	18.3	6.39 (0.86-47.51)	0.070	7.41 (1.17-47.01)	0.034
Use of illicit drug						
No	3/26	11.5	1.0		1.0	
Non-injectable	14/113	12.4	1.07 (0.31-3.74)	0.911	0.86 (0.24-3.11)	0.814
Injectable	5/11	45.5	3.94 (0.94-16.48)	0.060	1.66 (0.52-5.30)	0.392
History of sharing syringe and/or needle						
No	18/139	12.9	1.0			
Yes	4/11	36.4	2.81 (0.95-8.29)	0.62		

Table 3. Continued

Variable	HBV Positive/Total	%	Prevalence ratio CI 95%	p	Adjusted Prevalenceratio2 CI95%	P
Previous of blood transfusion						
No	17/121	14.0	1.0			
Yes	5/29	17.2	0.13 (0.45-3.33)	0.687		
Previous Incarceration						
No	6/29	20.7	1.0			
Yes	16/121	13.2	0.64 (0.25-1.63)	0.350		
Length of Incarceration (months)						
≤48	16/131	12.2	1.0		1.0	
49-72	2/11	18.2	1.49 (0.34-6.47)	0.596	1.39 (0.40-4.79)	0.606
>72	4/8	50.0	4.09 (1.37-12.24)	0.012	4.92 (1.96-12.38)	0.001
Number of prisoners per cell						
≤8	4/34	11.8	1.0			
9-15	5/54	9.3	0.79 (0.21-2.93)	0.721		
>15	13/62	21.0	1.78 (0.58-5.47)	0.312		
Ever homosexual sex						
No	18/141	12.8	1.0		1.0	
Yes	4/9	44.4	3.48 (1.18-10.29)	0.024	3.35 (1.26-8.91)	0.015
Ever condom use						
Always	5/37	13.5	1.0			
Occasional	6/75	8.0	0.59 (0.18-1.94)	0.387		
Never	11/38	28.9	2.14 (0.74-6.16)	0.158		
Sex exchange for money and goods						
No	17/128	13.3	1.0			
Yes	3/9	33.3	1.00 (0.97-1.03)	0.925		
Previous STI						
No	16/106	15.1	1.0			
Yes	6/42	14.3	0.94 (0.48-1.81)	0.846		
Sex with partner HIV+						
No	16/132	12.1	1.0		1.0	
Yes	6/18	33.3	2.75 (1.08-7.03)	0.035	1.70 (0.62-4.66)	0.305
Sex with IDU						
No	18/143	12.6	1.0		1.00	
Yes	4/7	57.1	4.54 (1.54-13.41)	0.006	1.15 (0.29-4.56)	0.839

Table 3. Continued

Variable	HBV Positive/Total	%	Prevalence ratio CI 95%	p	Adjusted Prevalenceratio2 CI95%	P
Number of sexual partners in the last year						
None or 1	16/118	13.6	1.00			
2 – 5	1/12	8.3	0.61 (0.08-4.63)	0.637		
> 5	5/18	27.8	2.05 (0.75-5.59)	0.161		
HIV positivity						
No	16/132	12.1	1.0		1.0	
Yes	6/18	33.3	2.75 (1.08-7.03)	0.035	1.75 (0.93-3.27)	0.082
HCV positivity						
No	17/137	12.4	1.0		1.0	
Yes	5/13	38.5	3.10 (1.14-8.40)	0.026	1.31 (0.51-3.41)	0.575

CI 95%: confidence Interval; STI: sexually transmitted infections; IDU: injection drug user

¹ HBV vaccinated individuals were excluded

² Adjusted for age more than 40 years, history of sharing cutting instruments, IDU, length of incarceration, homosexual contact, sex worker, sex with IDU, sex with partner HIV+, HIV and HCV positivity

³ Lower education level was defined as Junior school, graduated or below, and higher education level was defined as senior high school graduated or above.

⁴ Minimum wage: approximately US\$ 300.00 per month.

Significance values are indicated in bold

6 CONCLUSÕES

A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) encontrada em privados de liberdade com tuberculose ativa em Campo Grande-MS (10,2%) foi mais elevada do que à estimada na população em geral na mesma região (5,3%);

Os genótipos D e F foram encontrados nas amostras HBsAg positivas, o mesmo já encontrado em Mato Grosso do Sul e no Brasil;

A ocorrência de hepatite B oculta foi evidenciada em 10,5% dos privados de liberdade com tuberculose ativa estudados;

Após análise multivariada, os fatores associados à infecção pelo HBV na população privada de liberdade estudada foram: tempo de encarceramento maior que 72 meses, história de compartilhamento de materiais perfurocortantes e contato homossexual.

O baixo índice de positividade para o marcador sorológico de imunidade vacinal ao HBV (30,5%) e a elevada taxa de suscetibilidade a essa infecção (59,3%), ressaltam a urgente necessidade da efetivação das ações de prevenção, promoção e atenção integral à saúde para a população privada de liberdade estudada.

7 REFERÊNCIAS

- AIRES, R. S. et al. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. **J Clin Virol**, v. 54, n. 4, p. 327-31, Aug 2012. ISSN 1873-5967. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608842>>.
- ALEXANDER, J.; KOWDLEY, K. V. Epidemiology of hepatitis B--clinical implications. **MedGenMed**, v. 8, n. 2, p. 13, 2006. ISSN 1531-0132. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926752>>.
- ALLAIN, J. P. Occult hepatitis B virus infection. **Transfus Clin Biol**, v. 11, n. 1, p. 18-25, Feb 2004. ISSN 1246-7820. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980545>>.
- ALLAIN, J. P. et al. Characterization of occult hepatitis B virus strains in South African blood donors. **Hepatology**, v. 49, n. 6, p. 1868-76, Jun 2009. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434719>>.
- ALMEIDA, J. D.; RUBENSTEIN, D.; STOTT, E. J. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. **Lancet**, v. 2, n. 7736, p. 1225-7, Dec 1971. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4143591>>.
- ANASTÁCIO, J. et al. Prevalência do vírus da hepatite B em indivíduos da região Centro-Ocidental do Paraná, Brasil. Campo Mourão: **Revista de Saúde e Biologia**. 3: 10-15 p. 2008.
- ASSIS, S. B. et al. [Prevalence of hepatitis B viral markers in children 3 to 9 years old in a town in the Brazilian Amazon]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 15, n. 1, p. 26-34, Jan 2004. ISSN 1020-4989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987455>>.
- BABUDIARI, S. et al. Tuberculosis screening before anti-hepatitis C virus therapy in prisons. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 4, p. 689-91, Apr 2012. ISSN 1080-6059. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469015>>.
- BADUR, S.; AKGÜN, A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. **J Clin Virol**, v. 21, n. 3, p. 229-37, Jun 2001. ISSN 1386-6532. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397659>>.
- BANKER, D. D. Viral hepatitis (Part-II). **Indian J Med Sci**, v. 57, n. 9, p. 415-24, Sep 2003. ISSN 0019-5359. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14515033>>.
- BARREIRA, D.; GRANGEIRO, A. Evaluation of tuberculosis control strategies in Brazil. **Revista De Saude Publica**, v. 41, SEP 2007 2007. ISSN 0034-8910.
- BARTENSCHLAGER, R.; SCHALLER, H. Hepadnaviral assembly is initiated by polymerase binding to the encapsidation signal in the viral RNA genome. **EMBO J**, v. 11, n. 9, p. 3413-20, Sep 1992. ISSN 0261-4189. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1380455>>.
- BARTHOLOMEW, M. M. et al. Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. **Lancet**, v. 349, n. 9044, p. 20-2, Jan 1997. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988118>>.
- BAUSSANO, I. et al. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. **PLoS Med**, v. 7, n. 12, p. e1000381, 2010. ISSN 1549-1676. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21203587>>.
- BECK, J.; NASSAL, M. Hepatitis B virus replication. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 1, p. 48-64, Jan 2007. ISSN 1007-9327. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206754>>.

BICK, J. A. Infection control in jails and prisons. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 8, p. 1047-55, Oct 2007. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17879924>>.

BLACK, M. et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. **Gastroenterology**, v. 69, n. 2, p. 289-302, Aug 1975. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1150039>>.

BLAL, C. A. et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 24, n. 1, p. 41-3, Jan 2005. ISSN 0934-9723. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616838>>.

BLUM, H. E. et al. Naturally occurring missense mutation in the polymerase gene terminating hepatitis B virus replication. **J Virol**, v. 65, n. 4, p. 1836-42, Apr 1991. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2002544>>.

BLUMBERG, B. S. The curiosities of hepatitis B virus: prevention, sex ratio, and demography. **Proc Am Thorac Soc**, v. 3, n. 1, p. 14-20, 2006. ISSN 1546-3222. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493147>>.

BLUMBERG, B. S. et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. **Ann Intern Med**, v. 66, n. 5, p. 924-31, May 1967. ISSN 0003-4819. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4225883>>.

BLÄCKBERG, J.; KIDD-LJUNGGREN, K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. **J Hepatol**, v. 33, n. 6, p. 992-7, Dec 2000. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131464>>.

BONE, A. et al. El control de la tuberculosis en prisiones : manual para directores de programas. Ginebra: **Organización Mundial de la Sante**, 2000. 192 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_TB_2000.281_spa.pdf>.

BONHOEFFER, S.; SNIÉGOWSKI, P. Virus evolution: the importance of being erroneous. **Nature**, v. 420, n. 6914, p. 367, 369, Nov 2002. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459766>>.

BONINO, F. et al. Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. **Antivir Ther**, v. 15 Suppl 3, p. 35-44, 2010. ISSN 2040-2058. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041902>>.

BRASIL. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: **Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais** 2010.

BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da hepatite viral B e coinfeções: **Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**.: 132 p. 2011.

BRUNETTO, M. R. et al. A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. **J Hepatol**, v. 10, n. 2, p. 258-61, Mar 1990. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2332598>>.

BRUSS, V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. **Virus Res**, v. 106, n. 2, p. 199-209, Dec 2004. ISSN 0168-1702. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567498>>.

BUCKWOLD, V. E. et al. Effects of a frequent double-nucleotide basal core promoter mutation and its putative single-nucleotide precursor mutations on hepatitis B virus gene expression and replication. **J Gen Virol**, v. 78 (Pt 8), p. 2055-65, Aug 1997. ISSN 0022-1317. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267007>>.

BUSS, P. M.; PELLEGRINI, A. F. **A saúde e seus determinantes sociais**. Cadernos de Saúde Pública. 23: 245 - 252 p. 2007.

BUTI, M. et al. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes. **J Clin Virol**, v. 34 Suppl 1, p. S79-82, Dec 2005. ISSN 1386-6532. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461229>>.

CAMPOS, M. et al. Feasibility of shortening respiratory isolation with a single sputum nucleic acid amplification test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 178, n. 3, p. 300-5, Aug 2008. ISSN 1535-4970. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467509>>.

CAMPOS S., H. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão**. 15(1): 29-35 p. 2006.

CARBONARA, S. et al. Correlates of Mycobacterium tuberculosis infection in a prison population. **Eur Respir J**, v. 25, n. 6, p. 1070-6, Jun 2005. ISSN 0903-1936. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929964>>.

CARMAN, W. F. et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. **Lancet**, v. 2, n. 8663, p. 588-91, Sep 1989. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570285>>.

CATTANEO, R.; WILL, H.; SCHALLER, H. Hepatitis B virus transcription in the infected liver. **EMBO J**, v. 3, n. 9, p. 2191-6, Sep 1984. ISSN 0261-4189. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092066>>.

CHAUDHURI, V. et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic liver disease: full-length genome and analysis of mutant surface promoter. **Gastroenterology**, v. 127, n. 5, p. 1356-71, Nov 2004. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521005>>.

CHEN, C. J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. **JAMA**, v. 295, n. 1, p. 65-73, Jan 2006. ISSN 1538-3598. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391218>>.

CHEN, H. L. et al. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. **Hepatology**, v. 39, n. 1, p. 58-63, Jan 2004. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752823>>.

CHEN, W. N.; OON, C. J. Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) mutants in Singapore adults and vaccinated children with high anti-hepatitis B virus antibody levels but negative for HBsAg. **J Clin Microbiol**, v. 38, n. 7, p. 2793-4, Jul 2000. ISSN 0095-1137. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979749>>.

CHIEN, J. Y. et al. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 14, n. 5, p. 616-21, May 2010. ISSN 1815-7920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392356>>.

CHIEN, Y. C. et al. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. **Epidemiol Rev**, v. 28, p. 126-35, 2006. ISSN 0193-936X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782778>>.

CHU, C. J.; LOK, A. S. Clinical utility in quantifying serum HBV DNA levels using PCR assays. **J Hepatol**, v. 36, n. 4, p. 549-51, Apr 2002. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943429>>.

CHU, C. M. et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. **Hepatology**, v. 5, n. 3, p. 431-4, 1985 May-Jun 1985. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3997072>>.

CHU, C. M.; LIAW, Y. F. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. **Gastroenterology**, v. 92, n. 1, p. 220-5, Jan 1987. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3536652>>.

CONJEEVARAM, H. S.; LOK, A. S. Management of chronic hepatitis B. **J Hepatol**, v. 38 Suppl 1, p. S90-103, 2003. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591188>>.

COOREMAN, M. P.; LEROUX-ROELS, G.; PAULIJ, W. P. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. **J Biomed Sci**, v. 8, n. 3, p. 237-47, 2001 May-Jun 2001. ISSN 1021-7770. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11385295>>.

COUROUCÉ-PAUTY, A. M.; PLANÇON, A.; SOULIER, J. P. Distribution of HBsAg subtypes in the world. **Vox Sang**, v. 44, n. 4, p. 197-211, 1983. ISSN 0042-9007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6845678>>.

DARA, M. et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. **Int J Infect Dis**, v. 32, p. 111-7, Mar 2015. ISSN 1878-3511. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809766>>.

DASH, S.; RAO, K. V.; PANDA, S. K. Receptor for pre-S1(21-47) component of hepatitis B virus on the liver cell: role in virus cell interaction. **J Med Virol**, v. 37, n. 2, p. 116-21, Jun 1992. ISSN 0146-6615. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1629710>>.

DATTA, S. An overview of molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) in India. **Virol J**, v. 5, p. 156, 2008. ISSN 1743-422X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19099581>>.

DATTA, S. et al. **Molecular Biology of the Hepatitis B Virus for Clinicians: Journal of Clinical and Experimental Hepatology**. 2: 353-365 p. 2012.

DAVIS, G. L.; HOOFNAGLE, J. H. Reactivation of chronic type B hepatitis presenting as acute viral hepatitis. **Ann Intern Med**, v. 102, n. 6, p. 762-5, Jun 1985. ISSN 0003-4819. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3994187>>.

DAVIS, J. P. Experience with hepatitis A and B vaccines. **Am J Med**, v. 118 Suppl 10A, p. 7S-15S, Oct 2005. ISSN 0002-9343. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271535>>.

DAVIS, L.; WEBER, D.; LEMON, S. HORIZONTAL TRANSMISSION OF HEPATITIS-B VIRUS. **Lancet**, v. 1, n. 8643, p. 889-893, APR 22 1989 1989. ISSN 0140-6736.

DE FRANCHIS, R. et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. **Ann Intern Med**, v. 118, n. 3, p. 191-4, Feb 1993. ISSN 0003-4819. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417636>>.

DELIUS, H. et al. Structure of the hepatitis B virus genome. **J Virol**, v. 47, n. 2, p. 337-43, Aug 1983. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6620456>>.

DI MARCO, V.; CRAXÌ, A. Chronic hepatitis B: who to treat and which choice of treatment? **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 7, n. 3, p. 281-91, Apr 2009. ISSN 1744-8336. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344242>>.

- DÉNY, P.; ZOULIM, F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. **Pathol Biol (Paris)**, v. 58, n. 4, p. 245-53, Aug 2010. ISSN 1768-3114. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580167>>.
- EL KHOURI, M.; DOS SANTOS, V. A. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. **Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo**, v. 59, n. 4, p. 216-24, Aug 2004. ISSN 0041-8781. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361988>>.
- ENDERS, G. H.; GANEM, D.; VARMUS, H. Mapping the major transcripts of ground squirrel hepatitis virus: the presumptive template for reverse transcriptase is terminally redundant. **Cell**, v. 42, n. 1, p. 297-308, Aug 1985. ISSN 0092-8674. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410139>>.
- FERREIRA, A. C. et al. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 39, n. 1, p. 76-83, 2013 Jan-Feb 2013. ISSN 1806-3756. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23503489>>.
- FERREIRA, C. T.; DA SILVEIRA, T. R. Viral hepatitis prevention by immunization. **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, n. 3 Suppl, p. S55-66, Jul 2006. ISSN 0021-7557. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826313>>.
- FERREIRA, M. S. [Diagnosis and treatment of hepatitis B]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 33, n. 4, p. 389-400, 2000 Jul-Aug 2000. ISSN 0037-8682. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936954>>.
- FERREIRA, R. C. et al. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 6, p. 689-92, Sep 2006. ISSN 0074-0276. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072485>>.
- FLINK, H. J. et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBsAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. **Am J Gastroenterol**, v. 101, n. 2, p. 297-303, Feb 2006. ISSN 0002-9270. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454834>>.
- FONSECA, J. C. [Natural history of chronic hepatitis B]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 40, n. 6, p. 672-7, 2007 Nov-Dec 2007. ISSN 0037-8682. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200423>>.
- FREITAS, S. Z. et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis B infection among HIV-infected patients in the State of Mato Grosso do Sul, Central Brazil. **Braz J Infect Dis**, Mar 2014. ISSN 1678-4391. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662138>>.
- GANEM, D.; POLLACK, J. R.; TAVIS, J. Hepatitis B virus reverse transcriptase and its many roles in hepadnaviral genomic replication. **Infect Agents Dis**, v. 3, n. 2-3, p. 85-93, 1994 Apr-Jun 1994. ISSN 1056-2044. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529120>>.
- GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. **N Engl J Med**, v. 350, n. 11, p. 1118-29, Mar 2004. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014185>>.
- GANGADHARAM, P. R. Isoniazid, rifampin, and hepatotoxicity. **Am Rev Respir Dis**, v. 133, n. 6, p. 963-5, Jun 1986. ISSN 0003-0805. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3013057>>.
- GAO, W.; HU, J. Formation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: removal of genome-linked protein. **J Virol**, v. 81, n. 12, p. 6164-74, Jun 2007. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409153>>.

GERELSAIKHAN, T.; TAVIS, J. E.; BRUSS, V. Hepatitis B virus nucleocapsid envelopment does not occur without genomic DNA synthesis. **J Virol**, v. 70, n. 7, p. 4269-74, Jul 1996. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676448>>.

GERLICH, W. H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. **Virol J**, v. 10, p. 239, 2013. ISSN 1743-422X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870415>>.

GUETTOUCHE, T.; HNATYSZYN, H. J. Chronic hepatitis B and viral genotype: the clinical significance of determining HBV genotypes. **Antivir Ther**, v. 10, n. 5, p. 593-604, 2005. ISSN 1359-6535. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152753>>.

GÜNTHER, S. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants. **J Clin Virol**, v. 36 Suppl 1, p. S3-S11, May 2006. ISSN 1386-6532. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831690>>.

HADZIYANNIS, S. J. et al. Analysis of liver, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver an serum of HBeAg versus anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus.: **Hepatology**. 3: 656-662 p. 1983.

HAINES, K. M.; LOEB, D. D. The sequence of the RNA primer and the DNA template influence the initiation of plus-strand DNA synthesis in hepatitis B virus. **J Mol Biol**, v. 370, n. 3, p. 471-80, Jul 2007. ISSN 0022-2836. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531265>>.

HAKAMI, A.; ALI, A. Effects of hepatitis B virus mutations on its replication and liver disease severity. **Open Virol J**, v. 7, p. 12-8, 2013. ISSN 1874-3579. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400390>>.

HASS, M. et al. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. **Hepatology**, v. 42, n. 1, p. 93-103, Jul 2005. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15962285>>.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E.; HAIDA, C. HBV virological assessment. **J Hepatol**, v. 44, n. 1 Suppl, p. S71-6, 2006. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343681>>.

HE, C.; JING, X.; GAO, P. J. [Attachment sites and receptors of hepatitis B virus]. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi**, v. 16, n. 11, p. 878-80, Nov 2008. ISSN 1007-3418. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032881>>.

HENNIG, H. et al. Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. **Blood**, v. 100, n. 7, p. 2637-41, Oct 2002. ISSN 0006-4971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239179>>.

HIJAR, M. A. et al. [Retrospect of tuberculosis control in Brazil]. **Rev Saude Publica**, v. 41 Suppl 1, p. 50-8, Sep 2007. ISSN 0034-8910. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18038091>>.

HIJAR, M. A.; PROCÓPIO, M. J. A tuberculose no Brasil e no mundo. **Boletim de Epidemiologia Sanitária**: FUNASA. 9 2001.

HOOFNAGLE, J. H. Serodiagnosis of acute viral hepatitis. **Hepatology**, v. 3, n. 2, p. 267-8, 1983 Mar-Apr 1983. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6299921>>.

HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE, A. M. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. **Semin Liver Dis**, v. 11, n. 2, p. 73-83, May 1991. ISSN 0272-8087. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1909458>>.

- HOOFNAGLE, J. H. et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. **Hepatology**, v. 45, n. 4, p. 1056-75, Apr 2007. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393513>>.
- HOU, J. et al. A unique insertion in the S gene of surface antigen--negative hepatitis B virus Chinese carriers. **Hepatology**, v. 21, n. 2, p. 273-8, Feb 1995. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843693>>.
- HOU, J.; LIU, Z.; GU, F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. **Int J Med Sci**, v. 2, n. 1, p. 50-57, 2005. ISSN 1449-1907. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968340>>.
- HUTSE, V. et al. Oral fluid for the serological and molecular diagnosis of measles. **Int J Infect Dis**, v. 14, n. 11, p. e991-7, Nov 2010. ISSN 1878-3511. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851015>>.
- ILOEJE, U. H. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. **Gastroenterology**, v. 130, n. 3, p. 678-86, Mar 2006. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530509>>.
- JARROSSON, L. et al. Most humoral non-responders to hepatitis B vaccines develop HBV-specific cellular immune responses. **Vaccine**, v. 22, n. 27-28, p. 3789-96, Sep 2004. ISSN 0264-410X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315860>>.
- JUNG, M. C.; PAPE, G. R. Immunology of hepatitis B infection. **Lancet Infect Dis**, v. 2, n. 1, p. 43-50, Jan 2002. ISSN 1473-3099. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892495>>.
- KARAYIANNIS, P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. **J Antimicrob Chemother**, v. 51, n. 4, p. 761-85, Apr 2003. ISSN 0305-7453. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654750>>.
- KAY, A.; ZOULIM, F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. **Virus Res**, v. 127, n. 2, p. 164-76, Aug 2007. ISSN 0168-1702. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383765>>.
- KAZI, A. M. et al. Risk factors and prevalence of tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan. **Int J Infect Dis**, v. 14 Suppl 3, p. e60-6, Sep 2010. ISSN 1878-3511. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189863>>.
- KIDD-LJUNGGREN, K.; MIYAKAWA, Y.; KIDD, A. H. Genetic variability in hepatitis B viruses. **J Gen Virol**, v. 83, n. Pt 6, p. 1267-80, Jun 2002. ISSN 0022-1317. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12029141>>.
- KIM, K. H.; KIM, N. D.; SEONG, B. L. Discovery and development of anti-HBV agents and their resistance. **Molecules**, v. 15, n. 9, p. 5878-908, Sep 2010. ISSN 1420-3049. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802402>>.
- KIM, S. U. et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e36676, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574212>>.
- KIMURA, T. et al. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. **J Clin Microbiol**, v. 41, n. 5, p. 1901-6, May 2003. ISSN 0095-1137. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734224>>.

- KRAMVIS, A. et al. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. **J Med Virol**, v. 80, n. 1, p. 27-46, Jan 2008. ISSN 0146-6615. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18041043>>.
- KRAMVIS, A.; KEW, M. C. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. **J Viral Hepat**, v. 12, n. 5, p. 456-64, Sep 2005. ISSN 1352-0504. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16108759>>.
- KRITSKI, A. L. et al. [Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications]. **Rev Saude Publica**, v. 41 Suppl 1, p. 9-14, Sep 2007. ISSN 0034-8910. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18038086>>.
- KROGSGAARD, K. et al. Hepatitis B virus DNA in serum from patients with acute hepatitis B. **Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 10-3, 1985 Jan-Feb 1985. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3967850>>.
- KRUGMAN, S. Experiments at the Willowbrook State School. **Lancet**, v. 1, n. 7706, p. 966-7, May 1971. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4102289>>.
- KUANG, S. Y. et al. Specific mutations of hepatitis B virus in plasma predict liver cancer development. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, n. 10, p. 3575-80, Mar 2004. ISSN 0027-8424. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990795>>.
- KUNIHOLM, M. H. et al. Risk factors and algorithms to identify hepatitis C, hepatitis B, and HIV among Georgian tuberculosis patients. **Int J Infect Dis**, v. 12, n. 1, p. 51-6, Jan 2008. ISSN 1201-9712. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644020>>.
- KWEE, L. et al. Alternate translation initiation on hepatitis B virus X mRNA produces multiple polypeptides that differentially transactivate class II and III promoters. **J Virol**, v. 66, n. 7, p. 4382-9, Jul 1992. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318408>>.
- LAI, C. L. et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. 6, p. 687-96, Mar 2003. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627352>>.
- LAI, M.; LIAW, Y. F. Chronic hepatitis B: past, present, and future. **Clin Liver Dis**, v. 14, n. 3, p. 531-46, Aug 2010. ISSN 1557-8224. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638030>>.
- LARAQUE, F. et al. Performance of nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculosis in a large urban setting. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 1, p. 46-54, Jul 2009. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476429>>.
- LEE, B. H. et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. **Chest**, v. 127, n. 4, p. 1304-11, Apr 2005. ISSN 0012-3692. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821209>>.
- LEE, T.; NÚÑEZ, M. Longer duration of HBV-active antiretroviral therapy is linked to favorable virological outcome in HIV-HBV co-infected patients. **HIV Clin Trials**, v. 10, n. 3, p. 153-9, 2009 May-Jun 2009. ISSN 1528-4336. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632954>>.
- LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. **N Engl J Med**, v. 337, n. 24, p. 1733-45, Dec 1997. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392700>>.
- LIANG, T. J.; GHANY, M. Hepatitis B e Antigen--the dangerous endgame of hepatitis B. **N Engl J Med**, v. 347, n. 3, p. 208-10, Jul 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124411>>.

- LIAW, Y. F. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. **Antivir Ther**, v. 11, n. 6, p. 669-79, 2006. ISSN 1359-6535. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310811>>.
- LIAW, Y. F.; CHU, C. M. Hepatitis B virus infection. **Lancet**, v. 373, n. 9663, p. 582-92, Feb 2009. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19217993>>.
- LIN, C. L.; KAO, J. H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 26 Suppl 1, p. 123-30, Jan 2011. ISSN 1440-1746. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199523>>.
- LOCARNINI, S. Molecular virology of hepatitis B virus. **Semin Liver Dis**, v. 24 Suppl 1, p. 3-10, 2004. ISSN 0272-8087. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192795>>.
- LOK, A. S. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. **J Hepatol**, v. 32, n. 1 Suppl, p. 89-97, 2000. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10728797>>.
- LOK, A. S. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. **Gastroenterology**, v. 100, n. 1, p. 182-8, Jan 1991. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1983820>>.
- LOUDON, R. G.; SPOHN, S. K. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. **Am Rev Respir Dis**, v. 99, n. 1, p. 109-11, Jan 1969. ISSN 0003-0805. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5762102>>.
- LURMAN, A. **Eine icterus epidemic**. Berlin: Berlin klin wochenschr. 22: 20-23 p. 1855.
- MACNEIL, J. R.; LOBATO, M. N.; MOORE, M. An unanswered health disparity: tuberculosis among correctional inmates, 1993 through 2003. **Am J Public Health**, v. 95, n. 10, p. 1800-5, Oct 2005. ISSN 0090-0036. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186458>>.
- MAHASHUR, A. A.; PRABHUDESAI, P. P. Hepatitis and antitubercular therapy. **J Assoc Physicians India**, v. 39, n. 8, p. 595-6, Aug 1991. ISSN 0004-5772. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1814871>>.
- MAHONEY, F. J. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. **Clin Microbiol Rev**, v. 12, n. 2, p. 351-66, Apr 1999. ISSN 0893-8512. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194463>>.
- MARTELLI, C. M. et al. [Seroprevalence and risk factors for hepatitis B virus infection by AgHBs and anti-HBs markers in prisoners and prime blood donors]. **Rev Saude Publica**, v. 24, n. 4, p. 270-6, Aug 1990. ISSN 0034-8910. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2103644>>.
- MARUSAWA, H. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. **Hepatology**, v. 31, n. 2, p. 488-95, Feb 2000. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655275>>.
- MATOS, M. A. et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in truck drivers in Brazil, South America. **Sex Transm Infect**, v. 84, n. 5, p. 386-9, Oct 2008. ISSN 1472-3263. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653568>>.
- MCINTYRE, A. F. et al. STD, HIV/AIDS, and hepatitis services in Illinois County Jails. **Sex Transm Dis**, v. 36, n. 2 Suppl, p. S37-40, Feb 2009. ISSN 1537-4521. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303351>>.

MCMAHON, B. J. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. **Medscape J Med**, v. 10, n. 4, p. 91, 2008. ISSN 1934-1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504503>>.

MELLO, F. C.; FERNANDES, C. A.; GOMES, S. E. A. Antiviral therapy against chronic hepatitis B in Brazil: high rates of lamivudine resistance mutations and correlation with HBV genotypes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 3, p. 317-25, May 2012. ISSN 1678-8060. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510826>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica conjunta Número 02/2013/CGPNJ/DEPEV e CGDHRV/DST-AIDS/SUS/MS - Ampliação da oferta de vacina hepatite B para a faixa etária 30-49 anos em 2013. Brasília: **Secretaria de Vigilância em Saúde / Departamento de vigilâncias das Doenças Transmissíveis /Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações**Coordenação Geral dos Direitos Humanos, Riscos e Vulnerabilidade 2013.

MUTIMER, D. J. **Hepatitis B**: Liver infections. 39 545-549 p. 2011.

NAYAK, S.; ACHARJYA, B. Mantoux test and its interpretation. **Indian Dermatol Online J**, v. 3, n. 1, p. 2-6, Jan 2012. ISSN 2249-5673. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23130251>>.

NIVEAU, G. Prevention of infectious disease transmission in correctional settings: a review. **Public Health**, v. 120, n. 1, p. 33-41, Jan 2006. ISSN 0033-3506. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129465>>.

NOOREDINVAND, H. A. et al. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 29, p. 8920-6, Aug 2015. ISSN 2219-2840. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269682>>.

NORDER, H. et al. Complete sequencing of a gibbon hepatitis B virus genome reveals a unique genotype distantly related to the chimpanzee hepatitis B virus. **Virology**, v. 218, n. 1, p. 214-23, Apr 1996. ISSN 0042-6822. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615024>>.

O'GRADY, J. G. et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. **Gastroenterology**, v. 97, n. 2, p. 439-45, Aug 1989. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2490426>>.

OKAMOTO, H. et al. Genomic heterogeneity of hepatitis B virus in a 54-year-old woman who contracted the infection through materno-fetal transmission. **Jpn J Exp Med**, v. 57, n. 4, p. 231-6, Aug 1987. ISSN 0021-5031. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3430800>>.

OLIVEIRA, G. P. et al. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 2, p. 218-33, 2013 Mar-Apr 2013. ISSN 1678-4391. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474189>>.

OLIVEIRA, M. D. 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, p. 251-6, May 2006. ISSN 0074-0276. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862317>>.

OTT, J. J. et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. **Vaccine**, v. 30, n. 12, p. 2212-9, Mar 2012. ISSN 1873-2518. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273662>>.

PAIXÃO, L. M.; GONTIJO, E. D. [Profile of notified tuberculosis cases and factors associated with treatment dropout]. **Rev Saude Publica**, v. 41, n. 2, p. 205-13, Apr 2007. ISSN 0034-8910. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384794>>.

PAN, L. et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 16, p. 2518-21, Apr 2005. ISSN 1007-9327. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832429>>.

PANDE, J. N. et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. **Thorax**, v. 51, n. 2, p. 132-6, Feb 1996. ISSN 0040-6376. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711642>>.

PARAN, N.; COOPER, A.; SHAUL, Y. Interaction of hepatitis B virus with cells. **Rev Med Virol**, v. 13, n. 3, p. 137-43, 2003 May-Jun 2003. ISSN 1052-9276. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740829>>.

PARANÁ, R.; ALMEIDA, D. HBV epidemiology in Latin America. **J Clin Virol**, v. 34 Suppl 1, p. S130-3, Dec 2005. ISSN 1386-6532. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461213>>.

PASSOS, A. D. C. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. **Medicina**. 36: 30-36 p. 2003.

PATEL, P. A.; VOIGT, M. D. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 5, p. 1198-203, May 2002. ISSN 0002-9270. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12014728>>.

PAWLOTSKY, J. M. Molecular diagnosis of viral hepatitis. **Gastroenterology**, v. 122, n. 6, p. 1554-68, May 2002. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12016423>>.

PEREIRA, L. M. et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 81, n. 2, p. 240-7, Aug 2009. ISSN 1476-1645. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635877>>.

PERRILLO, R. et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. **Liver Transpl**, v. 19, n. 8, p. 887-95, Aug 2013. ISSN 1527-6473. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788462>>.

PILLER, R. V. B. **Epidemiologia da Tuberculose**. Pulmão Rio de Janeiro -RJ. 21: 4-9 p. 2012.

POLLICINO, T.; RAIMONDO, G. Occult hepatitis B infection. **J Hepatol**, v. 61, n. 3, p. 688-9, Sep 2014. ISSN 1600-0641. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976111>>.

POULSEN, A. Some clinical features of tuberculosis. 1. Incubation period. **Acta Tuberc Scand**, v. 24, n. 3-4, p. 311-46, 1950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14783027>>.

PUNGPAPONG, S.; KIM, W. R.; POTERUCHA, J. J. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. **Mayo Clin Proc**, v. 82, n. 8, p. 967-75, Aug 2007. ISSN 0025-6196. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673066>>.

PUVACIĆ, S. et al. Long term protection after hepatitis B vaccination. **Bosn J Basic Med Sci**, v. 5, n. 3, p. 50-3, Aug 2005. ISSN 1512-8601. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16351582>>.

RAIMONDO, G. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 49, n. 4, p. 652-7, Oct 2008. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715666>>.

RAKESH, A.; PIYUSH, R. **Preventing and treating hepatitis B infection**: British Medical Journal. 329: 1080-1086 p. 2004.

RAPICETTA, M.; FERRARI, C.; LEVRERO, M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. **J Med Virol**, v. 67, n. 3, p. 454-7, Jul 2002. ISSN 0146-6615. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116045>>.

RAVIGLIONE, M. C.; NARAIN, J. P.; KOCHI, A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. **Bull World Health Organ**, v. 70, n. 4, p. 515-26, 1992. ISSN 0042-9686. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1394786>>.

REHERMANN, B. et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. **Nat Med**, v. 2, n. 10, p. 1104-8, Oct 1996. ISSN 1078-8956. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8837608>>.

REUBEN, A. The thin red line. **Hepatology**, v. 36, n. 3, p. 770-3, Sep 2002. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198682>>.

RIZZETTO, M.; ZANETTI, A. R. Progress in the prevention and control of viral hepatitis type B: closing remarks. **J Med Virol**, v. 67, n. 3, p. 463-6, Jul 2002. ISSN 0146-6615. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116047>>.

ROSEMBERG, J. Tuberculose - Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Boletim de Epidemiologia Sanitária: Ministério da Saúde**. 7: 5-29 p. 1999.

RUFFINO-NETTO, A. [Tuberculosis: the neglected calamity]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 1, p. 51-8, 2002 Jan-Feb 2002. ISSN 0037-8682. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873262>>.

SACCHI, F. P. et al. Prisons as reservoir for community transmission of tuberculosis, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 3, p. 452-5, Mar 2015. ISSN 1080-6059. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642998>>.

SANCHEZ, A. et al. Screening for tuberculosis on admission to highly endemic prisons? The case of Rio de Janeiro State prisons. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 13, n. 10, p. 1247-52, Oct 2009. ISSN 1815-7920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793429>>.

SANTO, L. A. L. A.; SANTOS, P. C. H.; MOREIRA, M. E. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com tuberculose em hospital universitário da região do vale do Paraíba, estado de São Paulo. **Bepa**. 6: 14-21 p. 2009.

SAUDE, M. D. Tuberculose. SAÚDE, S. D. V. E. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7: 39 - 62 p.

SEEGER, C.; MASON, W. S. Hepatitis B virus biology. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 64, n. 1, p. 51-68, Mar 2000. ISSN 1092-2172. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704474>>.

SHAW, T.; BARTHOLOMEUSZ, A.; LOCARNINI, S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. **J Hepatol**, v. 44, n. 3, p. 593-606, Mar 2006. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455151>>.

SHI, Y. H. Correlation between hepatitis B virus genotypes and clinical outcomes. **Jpn J Infect Dis**, v. 65, n. 6, p. 476-82, 2012. ISSN 1884-2836. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183198>>.

SHINNICK, T. M.; GOOD, R. C. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. **Clin Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 291-9, Aug 1995. ISSN 1058-4838. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562734>>.

- SIA, I. G.; WIELAND, M. L. Current concepts in the management of tuberculosis. **Mayo Clin Proc**, v. 86, n. 4, p. 348-61, Apr 2011. ISSN 1942-5546. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454737>>.
- SILVA, C. M. et al. Low rate of occult hepatitis B virus infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. **J Infect**, v. 51, n. 1, p. 24-9, Jul 2005. ISSN 0163-4453. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979486>>.
- SILVA, R. S. U. et al. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc) em candidatas à doação de sangue no Estado do Acre. Uberaba: **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 39: 179-182 p. 2006.
- SIRINAK, C. et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. **BMC Public Health**, v. 8, p. 245, 2008. ISSN 1471-2458. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638392>>.
- SJOGREN, M. Immunization and the decline of viral hepatitis as a cause of acute liver failure. **Hepatology**, v. 38, n. 3, p. 554-6, Sep 2003. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12939580>>.
- SJOGREN, M. H. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. **Am J Med**, v. 118 Suppl 10A, p. 34S-39S, Oct 2005. ISSN 0002-9343. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271539>>.
- STEELE, M. A.; BURK, R. F.; DESPREZ, R. M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. **Chest**, v. 99, n. 2, p. 465-71, Feb 1991. ISSN 0012-3692. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824929>>.
- STERNECK, M. et al. Hepatitis B virus sequence changes evolving in liver transplant recipients with fulminant hepatitis. **J Hepatol**, v. 26, n. 4, p. 754-64, Apr 1997. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126786>>.
- STOP TB INITIATIVE.; STOP TB PARTNERSHIP. The global plan to stop tuberculosis : Stop TB Partnership. **Geneva: World Health Organization, 2002**. 189 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_STB_2001.16.pdf>.
- STUCKLER, D. et al. Mass incarceration can explain population increases in TB and multidrug-resistant TB in European and central Asian countries. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 36, p. 13280-5, Sep 2008. ISSN 1091-6490. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728189>>.
- STUYVER, L. J. et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. **Hepatology**, v. 33, n. 3, p. 751-7, Mar 2001. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230757>>.
- SU, T. S. et al. Hepatitis B virus transcript produced by RNA splicing. **J Virol**, v. 63, n. 9, p. 4011-8, Sep 1989. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2760987>>.
- SUMMERS, J. The replication cycle of hepatitis B viruses. **Cancer**, v. 61, n. 10, p. 1957-62, May 1988. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2834035>>.
- SUMMERS, J.; MASON, W. S. Replication of the genome of a hepatitis B--like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. **Cell**, v. 29, n. 2, p. 403-15, Jun 1982. ISSN 0092-8674. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6180831>>.
- SÁNCHEZ, A. et al. Extensive Mycobacterium tuberculosis circulation in a highly endemic prison and the need for urgent environmental interventions. **Epidemiol Infect**, v. 140, n. 10, p. 1853-61, Oct 2012. ISSN 1469-4409. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313725>>.

TACKE, F.; MANNS, M. P.; TRAUTWEIN, C. Influence of mutations in the hepatitis B virus genome on virus replication and drug resistance--implications for novel antiviral strategies. **Curr Med Chem**, v. 11, n. 20, p. 2667-77, Oct 2004. ISSN 0929-8673. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15544468>>.

TATEMATSU, K. et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. **J Virol**, v. 83, n. 20, p. 10538-47, Oct 2009. ISSN 1098-5514. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640977>>.

TIOLLAIS, P.; POURCEL, C.; DEJEAN, A. The hepatitis B virus. **Nature**, v. 317, n. 6037, p. 489-95, 1985 Oct 10-16 1985. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2995835>>.

TORBENSON, M.; THOMAS, D. L. Occult hepatitis B. **Lancet Infect Dis**, v. 2, n. 8, p. 479-86, Aug 2002. ISSN 1473-3099. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150847>>.

TORRESI, J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. **J Clin Virol**, v. 25, n. 2, p. 97-106, Aug 2002. ISSN 1386-6532. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12367644>>.

TRAN, T. T.; TRINH, T. N.; ABE, K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. **J Virol**, v. 82, n. 11, p. 5657-63, Jun 2008. ISSN 1098-5514. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353958>>.

TSAI, S. L. et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. **J Clin Invest**, v. 89, n. 1, p. 87-96, Jan 1992. ISSN 0021-9738. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1729285>>.

TUAILLON, E. et al. Detection of memory B lymphocytes specific to hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) from HBsAg-vaccinated or HBV-immunized subjects by ELISPOT assay. **J Immunol Methods**, v. 315, n. 1-2, p. 144-52, Aug 2006. ISSN 0022-1759. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959261>>.

TUTTLEMAN, J. S.; POURCEL, C.; SUMMERS, J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. **Cell**, v. 47, n. 3, p. 451-60, Nov 1986. ISSN 0092-8674. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3768961>>.

UPLEKAR, M.; STOP TB PARTNERSHIP.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Stop TB strategy : building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: **World Health Organization**, 2006. 20 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf>.

VILLENEUVE, J. P. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. **J Clin Virol**, v. 34 Suppl 1, p. S139-42, Dec 2005. ISSN 1386-6532. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461215>>.

WANG, H. C. et al. Hepatitis B virus pre-S mutants, endoplasmic reticulum stress and hepatocarcinogenesis. **Cancer Sci**, v. 97, n. 8, p. 683-8, Aug 2006. ISSN 1347-9032. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16863502>>.

WOLK, D. M.; JONES, M. F.; ROSENBLATT, J. E. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. **Infect Dis Clin North Am**, v. 15, n. 4, p. 1109-26, Dec 2001. ISSN 0891-5520. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780269>>.

WONG, W. M. et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. **Hepatology**, v. 31, n. 1, p. 201-6, Jan 2000. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613746>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2013 (in IRIS). **Geneva: World Health Organization**, 2013. xi, 289 p. ISBN 9789241564656.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. Status paper on prisons and tuberculosis. **Copenhagen: WHO Regional Office for Europe**, 2007. 21 p. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/document/e89906.pdf>>.Disponível em: <<http://www.euro.who.int/document/e89906R.pdf>>.

WRIGHT, T. L. Introduction to chronic hepatitis B infection. **Am J Gastroenterol**, v. 101 Suppl 1, p. S1-6, 2006. ISSN 0002-9270. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448446>>.

WU, J. C. et al. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. **Gastroenterology**, v. 98, n. 2, p. 502-4, Feb 1990. ISSN 0016-5085. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295408>>.

XIMENES, R. A. et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 26, n. 9, p. 1693-704, Sep 2010. ISSN 1678-4464. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877930>>.

YAMAMOTO, K. et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. **J Virol**, v. 68, n. 4, p. 2671-6, Apr 1994. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8139044>>.

YANO, Y.; AZUMA, T.; HAYASHI, Y. Variations and mutations in the hepatitis B virus genome and their associations with clinical characteristics. **World J Hepatol**, v. 7, n. 3, p. 583-92, Mar 2015. ISSN 1948-5182. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848482>>.

YIM, H. J.; LOK, A. S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. **Hepatology**, v. 43, n. 2 Suppl 1, p. S173-81, Feb 2006. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16447285>>.

YOON, S. K. et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. **Intervirol**, v. 48, n. 6, p. 341-9, 2005. ISSN 0300-5526. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024938>>.

YOU, C. R. et al. Update on hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 37, p. 13293-305, Oct 2014. ISSN 2219-2840. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25309066>>.

YUAN, H. J.; LEE, W. M. Molecular mechanisms of resistance to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. **Curr Mol Med**, v. 7, n. 2, p. 185-97, Mar 2007. ISSN 1566-5240. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346170>>.

ZHUANG, H. [Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection]. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi**, v. 20, n. 6, p. 427-9, Jun 2012. ISSN 1007-3418. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23230593>>.

ZOULIM, F. Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going? **Liver Int**, v. 31 Suppl 1, p. 111-6, Jan 2011. ISSN 1478-3231. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205147>>.

ZUMLA, A. et al. WHO's 2013 global report on tuberculosis: successes, threats, and opportunities. **Lancet**, v. 382, n. 9907, p. 1765-7, Nov 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269294>.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PRIVADOS DE LIBERDADE

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

PROFª. DRª ANA RITA CASTRO

TELEFONE PARA CONTATO: (67) 3345-7559

FARM. MARCO ANTONIOPUGA

TELEFONE PARA CONTATO: (67) 3345-7559

FARM. LUCIANA MARIA MARANGONI IGLECIAS

TELEFONE PARA CONTATO: (67) 3345-3172

Prezada Senhor (a),

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), na pesquisa “ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DAS HEPATITES B, C e HIV EM PACIENTES COM TUBERCULOSE EM MATO GROSSO DO SUL “. O objetivo desta pesquisa é identificar entre as pessoas que tem tuberculose a existência de infecções causadas por vírus que atacam o fígado e também pesquisar a presença do vírus da AIDS. No caso de aceitar fazer parte do estudo, assine no final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul pelo telefone 3345-7186.

A sua participação na pesquisa se dará em duas etapas: Você será convidado à responder um questionário sobre sua vida e seus costumes e será solicitado também à fornecer aproximadamente 2 colheres de sangue (18 ml) que será usado para a investigação das seguintes doenças infecciosas: hepatite B, hepatite C e AIDS. Todo o material coletado durante a realização desta pesquisa será descartado após a realização dos exames com exceção de uma pequena quantidade de sangue/soro que serão armazenados em banco de amostra sob a responsabilidade do coordenador desta pesquisa. Em caso de uso para investigações futuras você será comunicado dos resultados que possam contribuir para o estabelecimento de sua saúde.

Com essa pesquisa vai ser criado um banco de dados que poderá ser utilizado em outras pesquisas e os resultados poderão ser apresentados em eventos científicos Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo. Por favor, não se apresse em tomar uma decisão, leia as instruções abaixo atentamente e, em caso de dúvidas, esclareça-as junto à equipe, para decidir se participa ou não do estudo. No caso de participar do mesmo, assine ao final deste documento. A sua participação nesta pesquisa é voluntária, gratuita não remunerada e você poderá retirar seu consentimento sem qualquer prejuízo para sua pessoa

OBJETIVO DO ESTUDO: Para ampliar o conhecimento sobre da hepatite B, hepatite C e HIV pessoas que tenham também tuberculose em nossa região, nos propomos a realizar este estudo cujo objetivo geral é determinar a frequência destas viroses em paciente com tuberculose e conhecer sobre os vírus circulantes na população estudada.

CONDUÇÃO DO ESTUDO: Será realizada uma entrevista pela equipe, após consentimento dos participantes. O roteiro a ser utilizado é constituído de duas partes, a primeira se refere aos dados sócio-demográficos e, a segunda parte, sobre possíveis fatores de risco associados às infecções pelo vírus das hepatites B, C e HIV. Após a entrevista, será coletado aproximadamente duas colheres de sopa de sangue (18 mL), que será transportado para o laboratório de imunologia da universidade (DFB/UFMS), onde os soros serão congelados a -20°C até a realização dos exames de hepatite B e C e HIV que poderá demorar até 45 dias.

RISCOS: Esta investigação não oferece riscos aos participantes. Durante a coleta de sangue você poderá sentir uma dor leve e momentânea e o local da coleta poderá ficar um pouco roxo. Todo material utilizado para punção venosa será estéril e descartável. Os profissionais responsáveis pela coleta utilizarão técnica totalmente limpa para realização dos procedimentos. O material utilizado será descartado em recipiente apropriado, para posterior coleta pública de material hospitalar.

BENEFÍCIOS: Ao participar desta pesquisa você receberá informações sobre sua saúde em relação às doenças investigadas, receberá cópia dos resultados dos exames (caso queira). Os eventuais portadores de alguma destas viroses serão encaminhados para aconselhamento e tratamento caso queiram e terão os resultados de seus exames mantidos em sigilo.

CONFIDENCIABILIDADE E PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO: A sua participação neste estudo se dará no momento da entrevista e da doação do sangue, o nome e a identidade dos participantes serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador a equipe do estudo Comitê de Ética independente e caso queira, o médico que poderá (a) atendê-lo se necessário terão acesso a suas informações para verificar o conteúdo do estudo. Se você concordar em participar, as informações obtidas relacionadas a você serão registradas em formulários próprios. Os dados e resultados serão armazenados e analisados por computador na forma de códigos, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em segredo o tempo todo e sua integridade preservada. Portanto, o seu nome não constará nos formulários ou em qualquer outro registro ou publicação. Ainda, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone institucional da pesquisadora responsável (3345-7559) e do Comitê de Ética em Pesquisa (3345-7186), onde poderá tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

ASSINATURA DO PESQUISADOR:

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO
Eu, _____, RG/CPF/_____

abaixo assinado, concordo em participar do estudo “ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DAS HEPATITES B, C e HIV EM PACIENTES COM TUBERCULOSE EM MATO GROSSO DO SUL “”. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pela equipe da pesquisadora Profa. Dra. Ana Rita Castro sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

() Quero ser encontrado para receber os resultados dos exames

() Não quero ser encontrado para conhecer os resultados da utilização de minhas amostras de sangue.

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte neste estudo.

Local e data: Campo Grande – MS, ____ de _____ de 20__

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Assinatura



Dactiloscópica:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Nome: _____

Assinatura: _____ Nome: _____

Assinatura: _____

APENDICE B – QUESTIONÁRIO	
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL Fatores de Risco para HCV, HBV, HIV em coinfetados com Tuberculose na população carcerária de Campo Grande - Mato Grosso do Sul	
INFORMAÇÕES GERAIS	
1. Número do questionário _____	1. _____
2. Responsável pela coleta de dados: _____	2. _____
3. Data da coleta de dados: ____/____/____	3. ____/____/____
4. Digitador: _____	4. _____
5. Data da digitação: ____/____/____	5. ____/____/____
6. Cidade: _____	6. _____
7. Presídio: _____	7. _____
8. Pavilhão: _____	8. _____
9. Identificação da cela: _____	9. _____
10. Nome: _____	10. _____
11. Sexo: ____	11. _____
12. Data de Nascimento: ____/____/____	12. ____/____/____
13. Cidade/Estados de origem: _____	13. _____
14. Qual sua cor ou raça? (1) Branca (2) Negra (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena	14. _____
15. Estado civil: (1) Casado ou tem companheiro(a) (2) Viúvo(a) (3) Separado(a)/Divorciado(a) (4) Solteiro(a)	15. ____/____/____
16. Qual foi a última série escolar que você cursou e foi aprovado? _____	16. _____
17. Trabalhava antes de ser preso? Tipo de trabalho? _____	17. _____
DROGAS	
18. Qual seu peso? _____	18. _____
19. Qual sua altura? _____	19. _____
20. Você toma alguma medicação? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 22	20. _____
21. Se sim, especifique qual medicação faz uso? _____	21. _____
<u>Histórico de drogas e álcool</u>	22. _____
22. Você fuma? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 25.	

23. Sem sim, quantos cigarros você fuma por dia? __ __

24. Se sim com que idade começou? _____

25. Você já fumou? (1) Sim (2) Não

Você já usou alguma das seguintes drogas:

	Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não	Quantas vezes você a usou? (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias	Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois	Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois	Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não
Álcool	26.	35.	44.	53.	62.
Maconha	27.	36.	45.	54.	63.
Cocaína	28.	37.	46.	55.	64.
Crack (pedra)	29.	38.	47.	56.	65.
Fumou heroína	30.	39.	48.	57.	66.
Cheirou cola/ outros solventes	31.	40.	49.	58.	67.
Pasta base	32.	41.	50.	59.	68.
Haxixe	33.	42.	51.	60.	69.
Injetou alguma droga? Quais:	34.	43.	52.	61.	70.

23.____

24.____

25.____

26.____

27.____

28.____

29.____

30.____

31.____

32.____

33.____

34.____

35.____

36.____

37.____

38.____

39.____

40.____

41.____

42.____

43.____

44.____

45.____

46.____

47.____

48.____

49.____

50.____

51.____

52.____

53.____

54.____

55.____

56.____

57.____

58.____

59.____

60.____

61.____

62.____

63.____

64.____

65.____

66.____

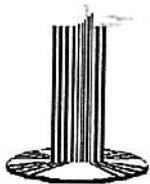
67.____

	68.____ 69.____ 70.____
TUBERCULOSE	
<u>Histórico de sinais e sintomas relacionados a tuberculose</u>	
71. Onde estava quando diagnosticado com tuberculose? _____	71. _____
72. Quando foi realizado o último tratamento? ___ __ meses.	72. _____
73. Esquema utilizado (o último): _____	73. _____
74. Tempo que usou a medicação (o último): ___ __	74. _____
75. Tipo de alta (a última): ___ (1) Cura (2) Abandono (3) em tratamento (4) Não sabe	75. _____
76. Você conheceu alguém com TB? ___ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não, vá para a questão 78	76. _____
77. Você tem contato com essa pessoa? ___ (1) Menos de uma vez na semana (2) 1-2 vezes na semana (3) + de 3 vezes na semana (4) Todos os dias	77. _____
78. Há pessoas na sua cela com tosse, febre ou emagreceu? ___ (1) Sim (2) Não	78. _____
79. Você tem tosse? (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 75.	79. _____
80. Por quantas semanas? ___ __	80. _____
81. Você tem expectoração? ___ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 84.	81. _____
82. Sua expectoração tem sangue? ___ (1) Sim (2) Não	82. _____
83. Por quantas semanas? ___ __	83. _____
84. Você tem febre? ___ (1) Sim (2) Não	84. _____
85. Você sente falta de apetite? ___ (1) Sim (2) Não	85. _____
86. Você emagreceu ou está emagrecendo? ___ (1) Sim (2) Não.	86. _____
87. Você tem sudorese noturna? ___ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 89	87. _____
88. Por quantas semanas ou dias? ___ __	88. _____
89. Você sente dor torácica? ___ (1) Sim (2) Não	89. _____
90. Você sente dificuldade para respirar? ___ (1) Sim (2) Não	90. _____
91. Faz quanto tempo que você está preso? _____	91. _____
92. Já esteve preso antes? (1) Sim (2) Não. Por quanto tempo? _____	92. _____
93. No total por quanto tempo já esteve preso? _____	93. _____
94. Quanto tempo ficou em liberdade? _____	94. _____
95. Você foi transferido quantas vezes de presídio? _____	95. _____
96. Em quantas alas diferentes você passou neste presídio? _____	96. _____
97. Em quantas celas você passou neste presídio? _____	97. _____
98. Qual o tamanho da cela? _____	98. _____

99. Quantas pessoas na sua cela? _____	97. _____
100. Você tem a marca da vacina BCG no braço direito? Posso ver? (1) Sim (2) Não	98. _____
	99. _____
	100. _____
DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS	
101. Você tem ou teve alguma doença sexualmente transmissível? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe	101. _____
102. Qual doença? _____ Se não vá para a questão 107.	102. _____
103. Qual o nome da medicação para o tratamento utilizado? _____	103. _____
104. Quantos tratamentos foram realizados? ____	104. _____
105. Onde foi realizado o tratamento? _____	105. _____
106. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento? ____ meses.	106. _____
107. Você tem HIV, HBV, HCV e/ou Sífilis? __ (1) Sim (2) Não. Qual? _____	107. _____
108. Conhece as formas de transmissão da hepatite B e C? (1) Sim (2) Não	108. _____
109. Você fez alguma transfusão sanguínea? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 111	109. _____
110. Se sim, em que ano? _____	110. _____
111. Você tem tatuagem?(1) Sim (2) Não. Se sim, quantas? _____ Se não, pular para a questão 113	111. _____
112. Tipo da tatuagem: __ (1) caseira (2) profissional	112. _____
113. Você tem piercing?(1) Sim (2) Não. Se sim, quantos? _____	113. _____
114. Trabalha ou já trabalhou como profissional do sexo? (1) Sim (2) Não	114. _____
115. Você tem ou teve corrimento uretral? __ (1) Sim (2) Não	115. _____
116. Você tem ou teve verruga no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não	116. _____
117. Você tem alguma mancha na região palmar ou plantar? __ (1) Sim (2) Não	117. _____
118. Você tem ferida no pênis ou vagina? __ (1) Sim (2) Não	118. _____
119. Você teve relação sexual com parceiro usuário de droga ilícita não-injetável? __ (1) Sim (2) Não	119. _____
120. Você teve relação sexual com usuário de droga injetável? (1) Sim (2) Não	120. _____
121. Você teve relação sexual com parceiro com HIV? __ (1) Sim (2) Não	121. _____
122. Há visitas atuais no sistema? _____	122. _____
123. Tem parceiro sexual fixo? __ (1) Sim (2) Não	123. _____
124. Se sim, há quantos tempo? ____	124. _____
125. Quanto tempo faz que teve a última relação sexual? ____ meses	125. _____
126. Qual a quantidade de parceiros no último ano? ____	126. _____
127. Qual sua orientação sexual? __ (1) homossexual(2)heterossexual (3) bi	127. _____

128. Se for heterossexual, você já teve alguma relação homossexual? __ (1) Sim (2) Não	128. ____
129. Você usa camisinha nas relações sexuais? __ (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca	129. ____
130. Práticas sexuais frequentes? (1) Oral (2) Vaginal (3) Anal	130. ____
131. Você já compartilhou seringas/agulhas? __ (1) Sim (2) Não	131. ____
132. Você compartilhou objetos para realizar tatuagem, alicate, aparelho de barbear, para uso de droga inalatória? __ (1) Sim (2) Não	132. ____
133. Realizou alguma cirurgia? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 135	133. ____
134. Se sim, em que ano? _____	134. ____
135. Já tomou vacina da hepatite B? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 137.	135. ____
136. Se sim, quantas doses? __	136. ____
137. Se gestante, qual semana de gestação? _____ () Não se aplica	137. ____
138. Realizou o Pré-Natal? (1) Sim (2) Não () Não se aplica	138. ____
EXAMES REALIZADOS	
<u>Prova tuberculínica</u>	
139. Realizada em: __ (1) MSE (2) MSD	139. __
140. Data: __/__/____ Horário: __h __min.	140. __/__/____
<u>Avaliação:</u>	
141. Data da avaliação: __/__/____ Horário: __h __min.	_____
142. Resultado: _____ mm	142. __/__/____
<u>Escarro</u>	
<u>1ª amostra</u>	
143. Colhido: __ (1) Sim (2) Não	143. __
144. Data: __/__/____ Horário: __h __min.	_____
145. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não	145. __
146. Resultado: _____	146. __/__/____
<u>2ª amostra</u>	
147. Colhido: __ (1) Sim (2) Não	147. __
148. Data: __/__/____ Horário: __h __min.	_____
149. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não	149. __
150. Resultado: _____	_____
<u>Cultura</u>	
151. Resultado: _____	151. __
<u>Bioquímica</u>	
152. AST: _____	152. ____

153. ALT: _____	150. _____
<u>Sorologias</u>	____
154. Data da coleta de sangue: __/__/____	
155. HBsAg: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	151. _____
156. Anti-HBs: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	____
157. Anti-HBc total: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	152. _____
158. Anti-HCV: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	153. _____
159. Anti-HIV 1/ 2: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	
160. INNO-LIA III HCV Ab: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	
161. Western Blot para HIV: __ (1)Reagente (2) Não-reagente	154. ____/____/____
162. Anti-Tpallidum ____ (1) Reagente (2) Não-reagente	155. ____
163. VDRL ____ (1)Reagente (2) Não Reagente	156. ____
164. Título: _____	157. ____
	158. ____
	159. ____
	160. ____
	161. ____
	162. ____
	163. ____
	164. ____



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

O protocolo CAAE 27786614.1.0000.0021 da Pesquisadora Ana Rita Coimbra Motta de Castro intitulado **“Aspectos Epidemiológicos e Moleculares das Hepatites B, C e HIV em pacientes com Tuberculose em Mato Grosso do Sul”**, foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 22 de abril de 2014, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Edilson dos Reis

Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Edilson dos Reis
Vice-coordenador
CEP/UFMS

Campo Grande, 8 de maio de 2014