

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade de
Mato Grosso do Sul**

GRAZIELLI ROCHA DE REZENDE

**Dourados - MS
2018**

GRAZIELLI ROCHA DE REZENDE

**Infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade de
Mato Grosso do Sul**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro

Co-orientador: Dr.^a Bárbara Vieira Lago

Dourados - MS
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

R467i Rezende, Grazielli Rocha De

Infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade de Mato Grosso do Sul
[recurso eletrônico] / Grazielli Rocha De Rezende. -- 2018.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Ana Rita Coimbra Motta de Castro.

Coorientadora: Bárbara Vieira Lago.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2018.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. infecção pelo HBV. 2. privados de liberdade. 3. epidemiologia. I. Castro, Ana Rita Coimbra Motta De. II. Lago, Bárbara Vieira. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA DA DEFESA DE **TESE DE DOUTORADO** APRESENTADA PELA CANDIDATA GRAZIELLI ROCHA DE REZENDE, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "**DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS**".

Aos dez dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezoito (10/12/2018), às 08h30min, em sessão pública, realizou-se, na sala 102 da FAMED Unidade IX, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, a Defesa de Tese de Doutorado intitulada "Infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade de Mato Grosso do Sul" apresentada pela discente **GRAZIELLI ROCHA DE REZENDE**, do Programa de Pós-Graduação Doutorado em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos professores **Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro** (Presidente/orientadora), **Dra. Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira** (membro Titular/UFMS), **Dra. Clarice Souza Pinto** (membro titular/SES/MS), **Dra. Luana Silva Soares** (membro titular/UCDB) e **Dr. Júlio Henrique Rosa Croda** (membro suplente/UFMS/UFGD). Iniciada a sessão, a presidência deu a conhecer a candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a candidata ter apresentado a sua Tese, no tempo previsto de 40 até 50 minutos, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições, que foram intercaladas pela defesa da candidata, no tempo previsto de até 240 minutos. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou ao julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **DOUTORA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dourados, 10 de dezembro de 2018.

Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro

Dra. Sandra Maria do Valle de Oliveira

Dra. Clarice Souza Pinto

Dra. Luana Silva Soares

ATA HOMOLOGADA EM: ___/___/___, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Profa. Kely de Picoli Souza
Pró-Reitora de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Erick, pelo amor, paciência e apoio constante.
Obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu filho, Davi, o amor mais precioso do meu coração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tantas bênçãos concedidas e por sempre me dar forças para continuar, executar cada tarefa que a mim foi confiado e seguir em frente.

Aos meus pais, Merivan e Siloé, pelo amor, apoio e por sempre me incentivarem a estudar. Em especial à minha mãe, que sempre acreditou em mim e incentivou a nunca desistir dos meus sonhos, obrigada pelas suas orações, por enxugar minhas lágrimas e pelas palavras de incentivo durante todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo, Erick, pela sua infinita paciência, compreensão, amor, colaboração, investimento e suporte (financeiro e emocional) durante todos os momentos da nossa caminhada juntos. Seu amor, apoio, conselhos, madrugadas me ajudando e cuidando do Davi durante minha ausência foram essenciais no cumprimento de mais esta etapa na minha vida, muito obrigada por estar sempre ao meu lado.

Ao meu filho, Davi, o meu amor maior, amor que desconheço igual, meu companheirinho, obrigada por ser esse menino lindo, incrível, amável, que já enxugou minhas lágrimas e entendeu minha ausência mesmo sendo tão pequeno...nem nos meus melhores sonhos imaginei ter um filho como você.

À minha orientadora, amiga, musa inspiradora, que tenho o privilégio de caminhar há oito anos, exemplo de pesquisadora, competência, sabedoria, humildade, determinação, disposição, sinceridade, amor e carinho...meus sinceros agradecimentos, por ter me acolhido no seu laboratório e confiado a mim este e outros trabalhos. Jamais terei palavras para agradecer tudo que a senhora fez e faz por mim, pelas madrugadas empenhada em ajudar e corrigir meus trabalhos, por sempre preocupar-se em nos proporcionar o melhor e por tornar-me melhor como profissional e pessoa. Profs, sem você nada disso teria sido possível. Muito obrigada por sempre ter acreditado que eu era capaz e pela oportunidade de realizar o mestrado e doutorado sob sua orientação. Que venha o pós doc!

À minha coorientadora, Babi, meus sinceros agradecimentos pela amizade, carinho, por não medir esforços em ajudar e pela colaboração na realização deste trabalho.

Às minhas irmãs, Larissa e Priscila, pelo carinho, incentivo e apoio.

Aos meus amigos e parceiros do Laboratório de Imunologia Clínica: Vivi, Carol, Tay, Gabi, Sol, Lu, Lisie, obrigada pelos estímulos, apoio, inúmeras ajudas, conselhos, risadas, compreensão e companheirismo em todas as atividades do laboratório. Vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui e tornarem essa trajetória mais leve.

Às minhas bests, Larissa, Sabrina e Lívia, vocês são presentes de Deus na minha vida, só tenho a agradecer pelo carinho, amizade, incentivo, disponibilidade, conselhos...por terem enxugado minhas lágrimas, ouvido meus desabafos nos momentos de desespero, desânimo e também por muitas risadas juntas, muito obrigada por tudo, vocês são muito importantes para mim e fazem toda a diferença na minha vida.

À minha friend, Carol, que há 6 anos compartilhamos muitas alegrias, choros, desafios, conquistas e muito aprendizado. Amigos são irmãos que Deus nos permitiu escolher, obrigada por fazer parte da minha vida e ser minha amiga-irmã.

Ao meu amigo, Marco, que tanto contribuiu para o meu crescimento, obrigada pelo companheirismo, pelo ombro amigo e pelas palavras de incentivo sempre. Você, a Lari e a Isis são muito especiais.

Ao Prof. Julio Croda, exemplo de dedicação à pesquisa, muito obrigada por nos proporcionar a parceria e realização neste trabalho. Agradeço também a sua equipe, pela disposição e auxílio prestado durante as coletas.

À Sandra, pelos ensinamentos desde a graduação, professora, orientadora de PIBIC, a convivência com você contribuiu para o meu crescimento profissional. Obrigada por ter me apresentado a este universo da pesquisa e hoje poder estar concluindo mais esta etapa na minha vida.

À Luana, que prontamente aceitou participar na banca de defesa, sempre atenciosa e disposta a contribuir nos trabalhos.

À Clarice, parceira de pesquisa, noites de trabalho juntas, sempre com uma palavra de ânimo, alegre, suas histórias engraçadas e aulas que nos ajudam no casamento. Obrigada por essa pessoa incrível e por ter aceitado fazer parte na banca de defesa.

Ao corpo docente do PPGCS, pelos ensinamentos recebidos e apoio ao longo desses quatro anos.

Ao Dr. Maurício Pompilio, pelo apoio, colaboração e acompanhamento no tratamento dos participantes.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Aos colaboradores da AGEPEN, Renata e Sarlete, pela parceria e acessibilidade para o desenvolvimento deste trabalho, meu muito obrigada.

À toda população privada de liberdade, que aceitou participar desta pesquisa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estrutura geral do vírus da hepatite B (HBV).....	17
Figura 2- Representação esquemática de partículas do HBV presentes no soro de indivíduos infectados.....	18
Figura 3 - Organização genômica do HBV.....	20
Figura 4 - Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV.....	22
Figura 5 - Distribuição geográfica de genótipos e subgenótipos do HBV.....	24
Figura 6 - Distribuição dos genótipos do HBV no Brasil.....	25
Figura 7 - Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo HBV utilizando teste rápido para detecção de HBsAg	28
Figura 8 – Curso bioquímico e sorológico típico de infecção aguda por HBV com evolução para cura.....	30
Figura 9 - Curso bioquímico e sorológico típico de infecção aguda por HBV com evolução para hepatite B crônica.....	31
Figura 10 - Algoritmo de marcadores para identificar diferentes fases da infecção por HBV.....	33
Figura 11 – Endemicidade global do HBsAg	40
Figura 12 – Resultados do inquérito nacional conduzido nas capitais do Brasil: exposição ao HBV (anti-HBc IgG).....	44
Figura 13 – Levantamento da taxa de pessoas privadas de liberdade no mundo.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Interpretação clínica dos marcadores sorológicos da infecção pelo HBV	29
Quadro 2 – Estudos de prevalência da infecção pelo HBV realizados em Mato Grosso do Sul, Brasil.....	45
Quadro 3 – Estudos de prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A Alanina
aa Aminoácidos
ADF Adefovir
ALT Alanina aminotransferase
Anti-HBc Anticorpo contra o antígeno do *core* do vírus da hepatite B
Anti-HBe Anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B
Anti-HBs Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
BCP Promotor basal do *Core*
cccDNA DNA circular covalentemente fechado
CDC *Centers for Disease Control and Prevention*
CHC Carcinoma hepatocelular
DNA Ácido Desoxirribonucleico
DR *Direct Repeats*
ELISA Ensaio Imunoenzimático (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*)
Enh *Enhancers*
ETV Entecavir
HAV Vírus da hepatite A (*hepatitis A virus*)
HBV Vírus da Hepatite B (*hepatitis B virus*)
HBcAg Antígeno do *core* do vírus da hepatite B
HBIG Imunoglobulina humana anti-hepatite B
HBeAg Antígeno “E” do vírus da hepatite B
HBsAg Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBxAg Antígeno X do vírus da hepatite B
HCV Vírus da Hepatite C (*hepatitis C virus*)
HDV Vírus da Hepatite D (*hepatitis D virus*)
HEV Vírus da Hepatite E (*hepatitis E virus*)
HIV Vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*)
HSH Homens que fazem sexo com homens
ICTV Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus
Ig Imunoglobulina
INF Interferon
IFN- α Interferon Alfa

IST Infecção sexualmente transmissível

Kb *Kilobases*

LAM Lamivudina

LdT Telbivudina

MS Mato Grosso do Sul

NTCP *Sodium-taurocholate co-transporting polypeptide*

OMS Organização Mundial da Saúde

ORF Região de Leitura Aberta *Open Reading Frame*

Pb Pares de Bases

PCR Reação em Cadeia pela Polimerase (*polimerase chain reaction*)

PEG-IFN- α Alfapeguinterferona (*pegylated interferon alfa*)

pgRNA RNA pré-genômico

PNI Programa Nacional de Imunização

PL Privado de liberdade

PPL População privada de liberdade

RNA Ácido ribonucleico

RNAm RNA mensageiro

RNase H Ribonuclease H

RT Transcriptase Reversa (*reverse transcriptase*)

SUS Sistema Único de Saúde

TDF Tenofovir

TGG Triptofano

TNF Fator de necrose tumoral

TP Proteína terminal

UDI Usuários de drogas injetáveis

UFMS Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Infeção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade de Mato Grosso do Sul

RESUMO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. A população privada de liberdade (PPL) é considerada como tendo elevado risco para aquisição de infecções relacionadas às condições de confinamento, como a infecção pelo HBV, o consumo de drogas ilícitas, uso irregular do preservativo, bem como compartilhamento de material perfurocortante contaminado. O presente estudo transversal teve como objetivos estimar a prevalência e incidência da infecção causada pelo HBV, identificar os fatores de risco associados a essa infecção e os principais genótipos/subgenótipos do HBV circulantes na PPL em Mato Grosso do Sul. Além disso, a situação vacinal contra hepatite B e os fatores associados à resposta vacinal foram investigados. Um total de 3.368 indivíduos privados de liberdade, distribuídos entre 12 estabelecimentos penais de regime fechado das cidades de Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã e Três Lagoas, foram recrutados randomicamente, sendo em seguida submetidos à entrevista e coleta de amostras sanguíneas para detecção dos marcadores sorológicos do HBV. As amostras HBsAg positivas foram submetidas à detecção do HBV-DNA por PCR em tempo real (qPCR), e genotipadas por sequenciamento da região *Pré-S/S*. Dos 3.368 privados de liberdade que participaram do estudo, 520 (15,4%) eram do sexo feminino e 2.848 (84,6%) do sexo masculino. A prevalência global de infecção pelo HBV foi de 9,8% (IC 95%: 8,8 - 10,8), sendo 11,2% na PPL feminina e 9,6% na PPL masculina. A positividade estimada para o HBsAg foi de 0,6%. Apenas 31,4% dos participantes tinham evidência sorológica de vacinação contra hepatite B (anti-HBs isolado), sendo essa prevalência maior em mulheres do que nos homens. A maioria da população estudada era suscetível à infecção pelo HBV. Os isolados do HBV DNA foram classificados como pertencentes aos genótipos A (45,4%), D (27,3%) e F (27,3%). Na PPL masculina, a infecção pelo HBV foi associada com aumento da idade, auto-relato de tuberculose ativa e positividade para anti-HCV, enquanto que na PPL feminina o fator associado à infecção pelo HBV foi positividade para o anti-*T. pallidum*. A taxa de incidência encontrada foi de 0,18/100 pessoas-ano. Apesar da baixa incidência desta infecção, os resultados do presente estudo indicam elevada prevalência de infecção pelo HBV na PPL quando comparada com a população em geral. Além disso, a ocorrência de novos casos dentro do ambiente prisional indica a necessidade urgente de implementação das medidas preventivas individuais e coletivas como ações de educação em saúde, triagem sorológica periódica, vacinação contra hepatite B, programas de redução de danos e tratamento dos portadores crônicos da hepatite B.

Palavras-chaves: infecção pelo HBV, privados de liberdade e epidemiologia.

Hepatitis B virus infection in a population inmate in Mato Grosso do Sul

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health problem worldwide, being one of the leading causes of liver disease. The prison population is considered to be at high risk for the acquisition of infections related to the conditions of confinement, such as HBV infection, consumption of illegal drugs, irregular use of condoms, making tattoos and sharing contaminated sharps. This cross-sectional study aimed to estimate the prevalence, incidence and risk factors associated to HBV infection, as well as to identify the main circulating HBV genotypes/subtypes in prisoners from Mato Grosso do Sul. A total of 3,368 prisoners distributed in 12 closed prisons institutions in the cities of Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã, and Três Lagoas were randomly recruited and underwent an interview and blood collection for the detection of HBV serological markers. HBsAg-positive samples were tested for HBV-DNA by real time PCR (polymerase chain reaction), and were genotyped by sequencing of the Pré-S/S regions. Of the 3,368 prisoners who participated in the study, 520 (15.4%) were female and 2,848 (84.6%) were male. The overall prevalence of HBV infection was 9.8% (95% CI: 8.8 to 10.8); 11.2% in female and 9.6% in male prisoners. The estimated positivity for HBsAg was 0.6%. Only 31.4% of the participants had serological evidence of hepatitis B vaccination (anti-HBs alone), being higher in females than in males (30.4% vs. 36.8%; $p=0.004$). The majority of the studied population was susceptible to HBV infection, which was higher in male prisoners when compared with female (60.2% vs. 52.2%, $p=0.001$). Isolates of HBV DNA were classified as belonging to genotypes A (45.4%), D (27.3%) and F (27.3%). In male prisoners, HBV infection was associated with increased age, self-reported active tuberculosis and anti-HCV positivity, whereas among female prisoners the risk factor associated with HBV infection was *anti-T. pallidum* positivity. The result of the present study indicates a high prevalence of HBV infection in prisoners compared to the general population. In addition, despite the low incidence of this infection, the occurrence of new cases within the prison environment indicates the urgent need to implement individual and collective preventive measurements such as health education, periodic serological screening, hepatitis B vaccination, and treatment of chronic hepatitis B carriers.

Keywords: HBV infection, Prisoners, Epidemiology.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Breve histórico do vírus da hepatite B	16
2.2 Classificação e estrutura do vírus da hepatite B	17
<u>2.2.1 Organização genômica do HBV</u>	18
<u>2.2.2 Replicação do HBV</u>	21
<u>2.2.3 Variabilidade genética do HBV</u>	23
2.3 Transmissão do HBV	25
2.4 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV	26
2.5 Aspectos clínicos da infecção pelo HBV	33
<u>2.5.1 Hepatite B aguda</u>	33
<u>2.5.2 Hepatite B crônica</u>	34
<u>2.5.3 Hepatite fulminante</u>	35
<u>2.5.4 Hepatite B oculta</u>	36
2.6 Tratamento da hepatite B	36
2.7 Prevenção e controle da infecção pelo HBV	39
2.8 Epidemiologia da infecção pelo HBV	41
2.9 Hepatite B e população privada de liberdade (PPL)	45
3 OBJETIVOS	50
3.1 Objetivo geral	50
3.2 Objetivos específicos	50
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
5 APÊNDICES	66
5.1 Artigo 1	66
6 CONCLUSÕES	98
7 ANEXOS	100
7.1 Aprovação do comitê de ética	101
7.2 Questionário padrão utilizado na pesquisa	103
7.3 Carta de autorização	107

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que, dois bilhões de pessoas no mundo tenham evidência sorológica de infecção passada ou presente pelo vírus da hepatite B (HBV). Dentre esses, 257 milhões são portadores crônicos e, no ano de 2015, foram registradas 887 mil mortes por complicações hepáticas relacionadas à infecção crônica causada por este vírus. O diagnóstico precoce, tratamento adequado e a vacinação contra hepatite B são as melhores formas de se combater a morbimortalidade, melhorar a qualidade de vida do paciente, bem como prevenir a ocorrência de novas infecções (WHO, 2017).

As principais formas de transmissão do vírus da hepatite B incluem a via sanguínea, pela exposição ao sangue contaminado, sexual, durante o intercuro sexual desprotegido e vertical, da mãe infectada para o filho durante a gravidez ou durante o parto (BURNS; THOMPSON, 2014).

Atualmente, estima-se que existem mais de 10 milhões de pessoas privadas de liberdade em todo o mundo e destes, 491.500 (4,8%) tem infecção crônica pelo HBV. O Brasil apresenta a terceira maior população carcerária do mundo, com 698.618 pessoas em instituições penais, precedida pelo Estados Unidos (2.145.100) e China (1.649.804). No Brasil, o estado do Mato Grosso do Sul registrou o maior número de encarceramento em 2017, com 18.688 privados de liberdade (PL) distribuídos em instituições penais com capacidade apenas para 8.707, caracterizando a superlotação destes estabelecimentos (DEPEN, 2017; ICPS, 2018).

A população privada de liberdade (PPL) apresenta elevada vulnerabilidade à infecção pelo HBV e outras infecções sexualmente transmissíveis (IST), devido as precárias condições de confinamento que favorecem a adoção de fatores comportamentais de risco no próprio ambiente prisional. Os principais fatores incluem o compartilhamento de materiais perfurocortantes contaminados tanto para consumo de drogas, confecção de tatuagens e higiene pessoal, relação sexual desprotegida e violência física, que podem favorecer a transmissão de diversas infecções incluindo a hepatite B (ALTICE, et al., 2016; IGUCHI et al., 2002; KUTATELADZE et al., 2014).

Em 2010, um estudo epidemiológico da infecção pelo HBV foi conduzido em Campo Grande, capital de Mato Grosso do Sul (MS). Apesar de recente este estudo não foi representativo da população privada de liberdade de todo o Estado, uma vez que o mesmo tem 35 estabelecimentos prisionais distribuídos em 14 municípios, incluindo cidades que fazem fronteira com outros países. Assim, devido à escassez de dados epidemiológicos da infecção pelo HBV nos estabelecimentos penais de MS, o presente estudo multicêntrico teve como

objetivo estimar a prevalência e incidência da infecção pelo HBV, identificar os fatores associados ao risco de aquisição dessa infecção, bem como os fatores associados à resposta imune vacinal contra hepatite B em privados de liberdade de MS. Além disso, os principais genótipos/subgenótipos do HBV circulantes foram identificados.

A PPL deve ter acesso à saúde integral, desta forma, o Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário (PNSSP) preconiza a necessidade de ações de promoção da saúde e prevenção de doenças nos presídios; a implementação de medidas de proteção específica, como a vacinação contra hepatite B, distribuição de preservativos e ações de diagnóstico e tratamento das ISTs (BRASIL, 2005).

Acredita-se que as informações geradas possibilitarão a implementação de estratégias públicas mais efetivas de prevenção, diagnóstico, tratamento e controle da hepatite B para esse contingente populacional.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Breve histórico do vírus da hepatite B

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes vírus hepatotrópicos, que compartilham a capacidade de se replicar no fígado (THOMAS; YONEDA; SCHIFF, 2015). A relevância da hepatite B deve-se a larga distribuição geográfica, ao grande número de indivíduos infectados em diversos países do mundo e ao potencial de cronificação da doença. Dentre as hepatites virais, a hepatite B assim como a hepatite C destacam-se pelo risco de evolução para afecções hepáticas graves, como a cirrose e o hepatocarcinoma celular (PASSOS, 2003; GISH et al., 2015).

Estudos sobre a transmissibilidade das hepatites surgiram no século XIX após epidemias de icterícia em militares e civis. Em 1885, Lurman publicou a primeira ocorrência de hepatite sérica relatando que um total de 191 trabalhadores do porto de Bremen, Alemanha, vacinados contra a varíola, desenvolveram quadro de icterícia, em um período de dois a oito meses após vacinação. Essa vacina foi preparada a partir de linfa humana (LURMAN, 1885).

Após a publicação de Lurman, muitas outras epidemias de hepatites foram relatadas. Muitas dessas ocorreram após 1909 com a introdução da agulha hipodérmica (NEEFE; GELLIS; STOKES JR., 1946; MAHONEY, 1999). Em 1942, uma forma epidêmica de hepatite afetou 28.585 militares americanos, causando 62 mortes, após aplicação da vacina contra febre amarela, estabilizada com soro humano (KRUGMAN, 1989).

Durante a segunda guerra mundial acreditava-se que as infecções hepáticas eram causadas por diversos vírus e isso levou ao uso do termo “hepatites virais”. Em 1947, MacCallum designou o termo hepatite A para hepatite infecciosa e hepatite B para icterícia por soro homólogo, sendo esse termo adotado pela Organização Mundial de Saúde em 1973 e utilizado até os dias atuais (MACCALLUM, 1947; LOK, 2000).

Em 1963, Baruch Blumberg identificou um antígeno no soro de um aborígene australiano que reagia com soro de hemofílicos politransfundidos, denominado como antígeno Austrália (AgAu) (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965). Entretanto, apenas em 1968 foi confirmada a associação entre o antígeno Austrália e o vírus da hepatite B, sendo denominado de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (PRINCE, 1968; BLUMBERG et al., 1970).

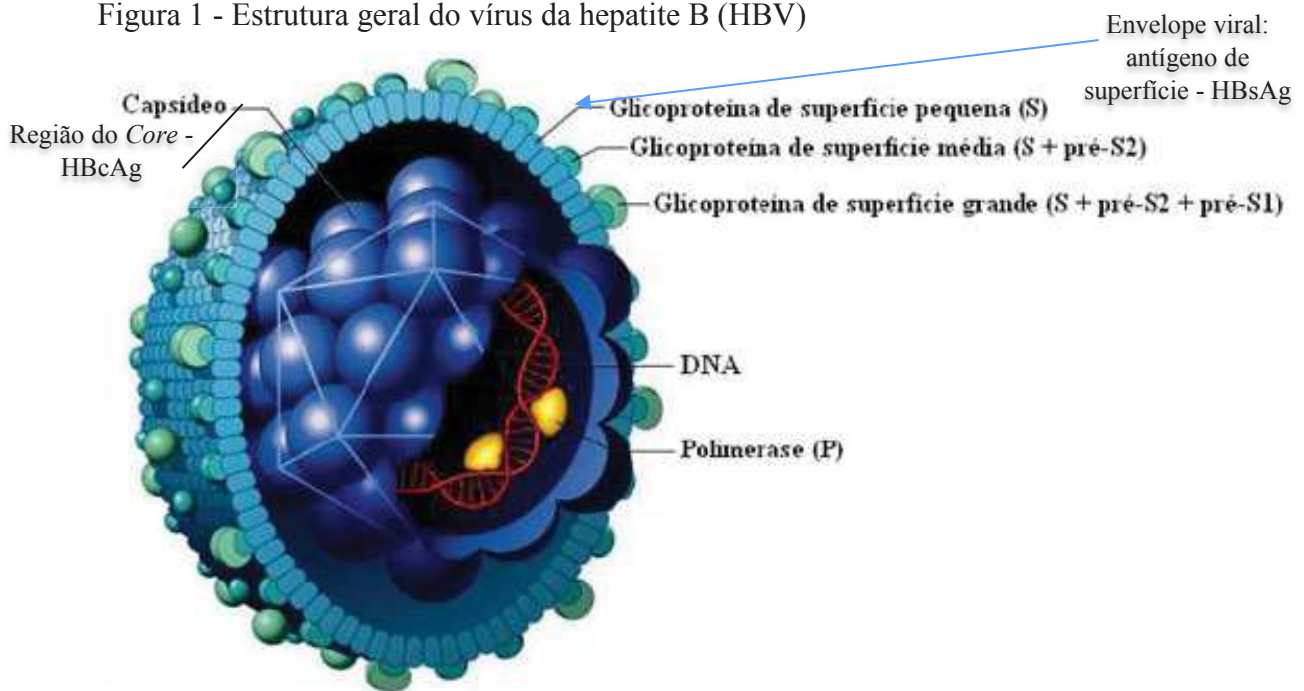
Finalmente, em 1970, estudos realizados a partir do soro de portadores do antígeno Austrália (AgAu) foram capazes de identificar a partícula viral completa, demonstrada por

microscopia eletrônica. Dane e colaboradores visualizaram que o vírus possuía um nucleocapsídeo interno (antígeno do *core*) e uma proteína de superfície externa, o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) que correspondia ao antígeno Austrália (AgAu). As partículas virais foram então denominadas de partícula de *Dane* (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970).

2.2 Classificação e estrutura do vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus DNA de fita parcialmente dupla (Figura 1) que pertence à família Hepadnaviridae, gênero *Orthohepadnavirus*, que infecta principalmente células hepáticas, sem exercer efeito citopático (BUSCH; THIMME, 2015). O dano hepático é exercido pelo sistema imune do hospedeiro como resposta a presença do HBV (SEEGER; ZOULIM; MASON, 2013).

Figura 1 - Estrutura geral do vírus da hepatite B (HBV)

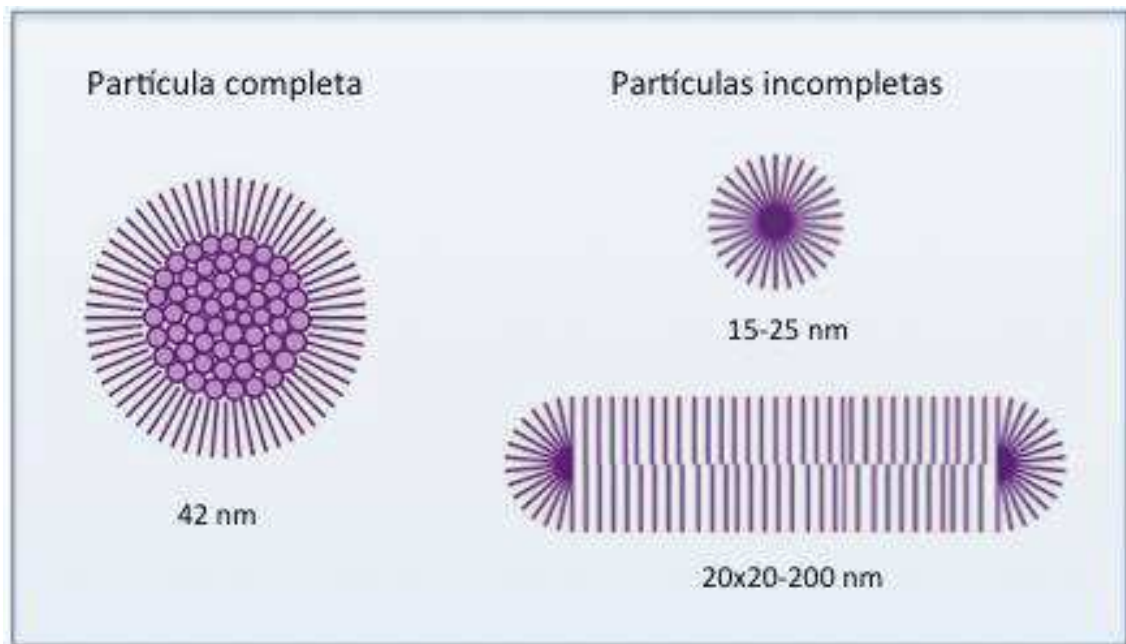


Fonte: Adaptado de Perkins (2002).

A partícula viral infecciosa, conhecida como partícula de Dane, possui 42 nm de diâmetro e é composta por um envelope externo lipoprotéico, dentro do qual se inserem o nucleocapsídeo icosaédrico, o genoma de DNA circular de fita parcialmente dupla e a polimerase do HBV. Além disso, durante o processo de replicação viral, são secretadas partículas sub-virais esféricas ou filamentosas, de aproximadamente, 22 nm de diâmetro, compostas apenas pelo antígeno de superfície viral (HBsAg). Essas partículas não infecciosas

são secretadas no sangue em uma proporção de 1.000 a 1.000.000 vezes em relação aos *virions*, dependendo da fase da infecção (Figura 2) (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970; GANEM, 1991; PATIENT; HOURIOUX; ROINGEARD, 2009; URBAN et al., 2010).

Figura 2 - Representação esquemática de partículas do HBV presentes no soro de indivíduos infectados.



Fonte: Adaptado de Brooks et al. (2014, p. 509)

2.2.1 Organização genômica do HBV

O genoma do HBV é um dos menores dentre os vírus que infectam o homem, sendo constituído por uma molécula de DNA circular, de fita parcialmente dupla, com aproximadamente 3.200 pares de base (pb) (FARZA et al., 1988; ROBINSON; CLAYTON; GREENMAN, 1974).

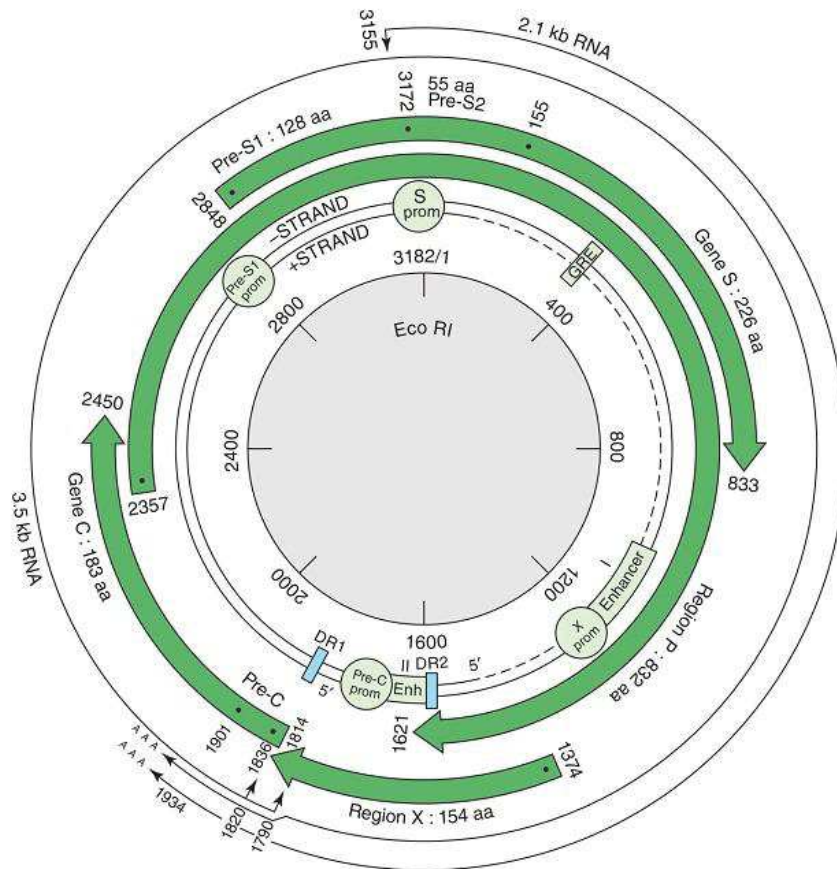
A fita mais longa, de polaridade negativa (fita negativa), é complementar aos RNAs virais. A fita menor, de polaridade positiva, apresenta a posição da extremidade 5' terminal fixa, enquanto a posição da extremidade 3' terminal é variável (WEI et al., 2010; MARTIN-VILCHEZ et al., 2011). Sendo assim, o comprimento da fita positiva corresponde entre 50% a 90% do comprimento da fita complementar. Próximo às extremidades 5' de ambas as fitas, há uma pequena sequência de 11 nucleotídeos, que são diretamente repetidas e denominadas *direct repeats* (DR1 e DR2), consideradas importantes para a iniciação da replicação viral do genoma do HBV (DEJEAN et al., 1984; GANEM; VARMUS, 1987).

O genoma do HBV consiste de quatro fases de leitura aberta (ORFs, do inglês *open reading frames*) compactas e parcialmente sobrepostas, denominadas de pré-S/S, *pré-Core/Core*, *Polimerase* e *X* (Figura 3). Todos os genes são codificados pela fita longa e possuem pelo menos uma região de sobreposição a outro gene aumentando assim, a capacidade de síntese proteica do *virion*. O gene pré-S/S codifica as proteínas que formam o HBsAg, enquanto o *pré-Core/Core* é responsável pela síntese do HbcAg e do antígeno *e* (HBeAg). O gene *Pol* codifica a síntese da polimerase viral que possui diferentes atividades enzimáticas, e a região *X* é responsável pela síntese de uma proteína regulatória, denominada proteína *X* (HBxAg). Em função do sistema de sobreposição dos genes, o HBV codifica 50% mais proteínas do que seria esperado pelo reduzido tamanho do seu genoma (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985; GANEM; VARMUS, 1987; ROBINSON, 1990).

A ORF *pré-S/S* apresenta três regiões, pré-S1, pré-S2 e *S*, sendo responsável pela síntese das três proteínas transmembranas de diferentes tamanhos que compõem o envelope viral (HBsAg), denominadas *S* (*small*), *M* (*middle*) e *L* (*large*) pelo uso alternativo do códon de iniciação. Essas proteínas de superfície são componentes imunogênicos do HBV, desempenhando um papel importante na indução da imunidade contra esse vírus (GERLICH; BRUSS, 1993; MAHONEY, 1999; SEEGER; MASON, 2015).

A proteína *S* (*small*), menor e mais abundante proteína do envelope, composta por 266 aminoácidos, é codificada pelo último códon de iniciação da ORF *pré-S/S* e apresenta o determinante “a”, que induz uma resposta protetora, independente do subtipo do HBV (CARMAN, 1997). A proteína *M* (*middle*), de tamanho intermediário, composta por 281 aminoácidos, é codificada pela região pré-S2 e *gene S*, e a proteína *L* (*large*), maior proteína que compõe o HBsAg, composta por 368 aminoácidos, é codificada pelas regiões pré-S1, pré-S2 e *gene S*. A proteína *L* está presente na forma glicosilada (GP42^S) e não-glicosilada (P39^S), exercendo um papel essencial na ligação do HBV aos receptores nos hepatócitos, importante para a montagem e infecciosidade do *virion* (TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985; PONTISSO et al., 1989; GERLICH; BRUSS, 1993; MAHONEY, 1999). Essas proteínas podem apresentar-se nas formas glicosiladas e não glicosiladas, sendo que a proteína *M* pode se apresentar diglicosilada (HOLLINGER, 2007; SEEGER; MASON, 2000).

Figura 3 - Organização genômica do HBV.



Fonte: Adaptado de Brooks et al. (2014, p. 510).

A região *pré-Core/Core* possui dois códons de iniciação na mesma fase de leitura aberta, resultando na síntese das proteínas HBeAg e HBcAg (HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006; NASSAL; SCHALLER, 1996).

O HBcAg é um antígeno estrutural, do capsídeo viral estabelecido a partir de um códon de iniciação da região *pré-core*, sintetizando um polipeptídeo formado por 185 aminoácidos. A proteína do *core* apresenta importante função na replicação do HBV. Desempenha capacidade de automontagem das partículas simétricas icosaédricas para a formação do nucleocapsídeo viral e um importante papel no empacotamento do RNA pré-genômico (pgRNA) com subsequente replicação genômica do HBV (SEEGER; MASON, 2000).

O HBeAg é sintetizado a partir do único códon de iniciação da região *pré-core*. É produzido inicialmente por um polipeptídeo precursor de 214 aminoácidos, incluindo os 29 aminoácidos da região *pré-core* e os demais aminoácidos do gene *core*. Essa sequência da região *pré-core* é responsável pela translocação do HBeAg para o retículo endoplasmático, onde é processado por clivagem nas duas extremidades, resultando na formação do HBeAg com

159 aminoácidos. Essa proteína é secretada durante a infecção aguda ou, nos portadores crônicos, durante replicação viral (NASSAL; RIEGER, 1993; MILICH; LIANG, 2003; HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006).

A ORF *polimerase* compõe a sequência nucleotídica mais extensa, que cobre cerca de $\frac{3}{4}$ do genoma e codifica a enzima multifuncional denominada polimerase viral. Essa enzima apresenta três domínios funcionais: (I) aminoterminal ou primase, necessário para encapsidação e o início da síntese da fita maior de DNA de polaridade negativa; (II) domínio carboxiterminal da transcriptase reversa, essencial para a síntese do DNA a partir do RNA pré-genômico; (III) domínio C-terminal, que exibe atividade de ribonuclease H (RNase H) que degrada o RNA pré-genômico. Situada entre o primeiro e o segundo domínio existe uma região denominada espaçadora ou “*spacer*”, que, por ser uma região de elevada heterogeneidade, estaria associado à adaptação viral diante de pressões seletivas diversas (LIANG, 2009; CHEN et al., 2013).

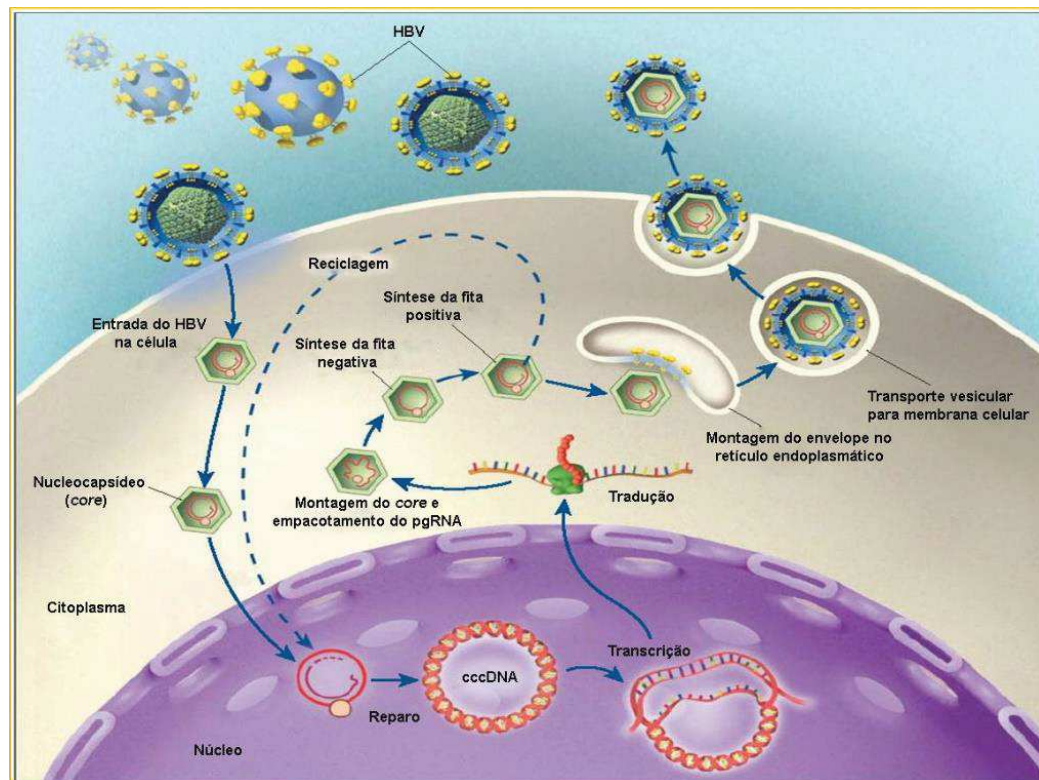
A ORF X é um pequeno gene, responsável pela síntese da proteína viral X não estrutural (HBx), um polipeptídeo com cerca de 154 aminoácidos detectado somente em hepatócitos infectados. Estudos têm sugerido que a mesma estimula a replicação e transcrição do HBV. Esta proteína desempenha um papel importante no processo de evolução para hepatocarcinoma celular (HCC) e cirrose hepática, principalmente em portadores crônicos do HBV (XIN; LIU, 2016; LIU et al., 2018).

2.2.2 Replicação do HBV

A infecção pelo HBV tem início a partir da adsorção viral no seu sítio primário de replicação, o hepatócito. A entrada do vírus no hepatócito (principal célula alvo do vírus) ocorre por meio da ligação do domínio pré-S1 viral ao polipeptídeo cotransportador de taurocolato de sódio (NTCP, do inglês *sodium taurocholate cotransporting polypeptide*). Fisiologicamente, essa proteína tem função de transporte transmembrana contribuindo para a manutenção da circulação enterohepática dos ácidos biliares (HAGENBUCH; MEIER, 1994; YAN et al., 2012; NI et al., 2014;). Uma vez no citoplasma do hepatócito, o *virion* perde seu envelope e o nucleocapsídeo é transportado até o núcleo celular, por meio do sistema de transporte microtubular. Nesse momento o DNA circular, que encontrava-se relaxado, é translocado para o nucleoplasma e convertido em DNA de fita dupla covalentemente ligada (cccDNA) (KANN; SCHMITZ; RABE, 2007). Esse cccDNA serve como reservatório genômico para propagação e persistência viral mesmo com o HBsAg indetectável no soro (GRIMM; THIMME; BLUM, 2011).

Em seguida, pela ação da enzima RNA polimerase II, o cccDNA é transcrito em filamentos de RNAs sub genômicos que darão origem às proteínas do envelope e a RNAs pré-genômicos maior do que uma unidade de genoma (aproximadamente 3500 mer), com distintas funções para a síntese viral. Alguns filamentos atuarão como mensageiros, irão ao citoplasma, onde serão traduzidos para gerar produtos como a DNA polimerase do HBV, o HBcAg e o HBeAg. O RNA pré-genômico (pgRNA), será encapsidado dentro das partículas do *core* em formação (MALIK; LEE, 2000; GANEM; PRINCE, 2004; BECK; NASSAL, 2007; BUSCH; THIMME, 2015).

Figura 4 - Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV



Fonte: adaptado de Ganem e Prince (2004).

No interior do *core*, ocorre a transcrição reversa do pgRNA em DNA de polaridade negativa, em seguida, forma-se a fita de polaridade positiva, a qual não é completamente sintetizada. Conforme o genoma se circulariza, é estendida a fita positiva, e o nucleocapsídeo é enviado para o retículo endoplasmático e para o complexo de Golgi (Figura 4), onde as proteínas do envelope (HBsAg) são incorporadas e, finalmente, os vírions são secretados. Alguns nucleocapsídeo contendo o genoma maduro são transportados de volta para o núcleo, onde os genomas são convertidos em cccDNA. Esse mecanismo é responsável pela perpetuação

da infecção pelo HBV, uma vez que servirão de estoques intranucleares de moldes transcricionais (BRUSS, 2004; BUSCH; THIMME, 2015; GAO; HU, 2007).

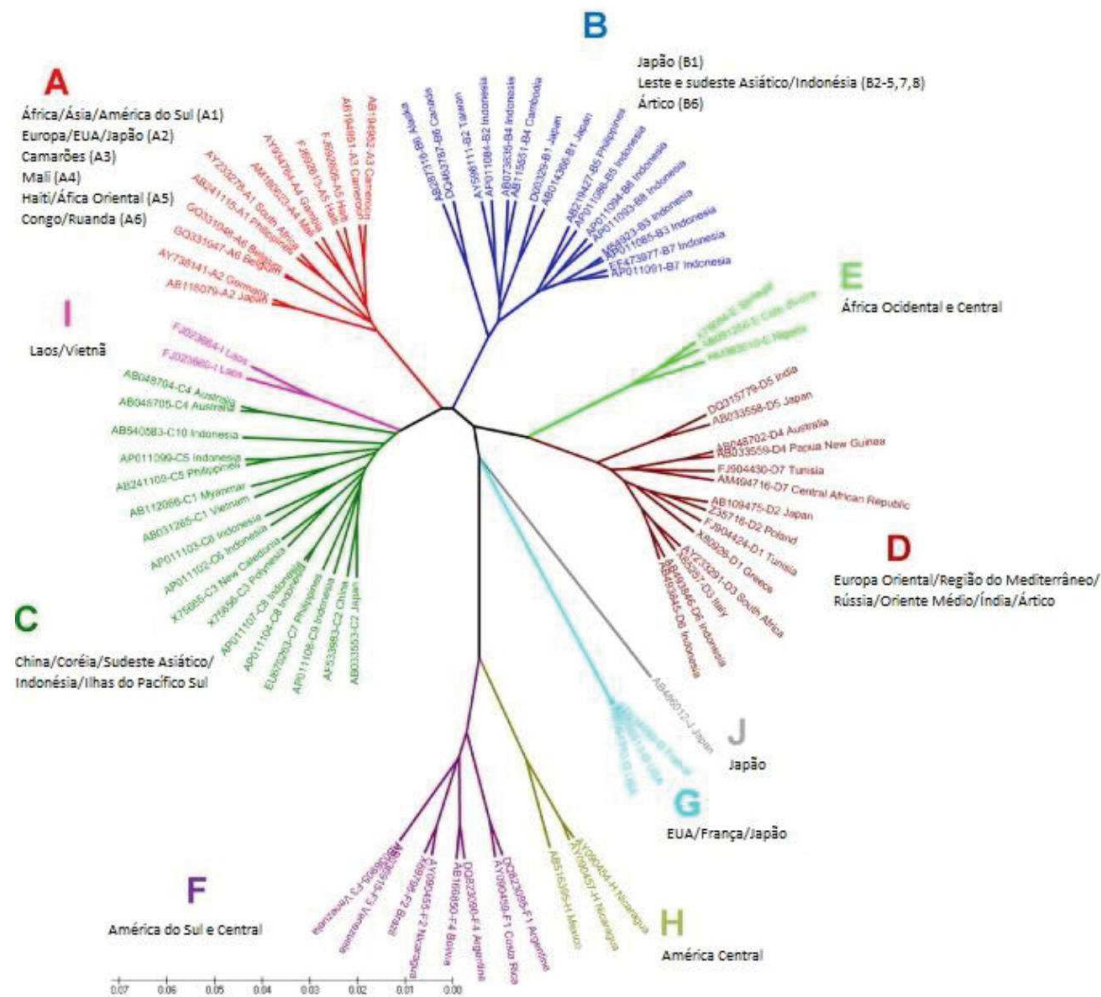
2.2.3 Variabilidade Genética do HBV

A variabilidade genética do HBV desempenha um papel importante na modulação da patogênese na infecção. Genótipos e subgenótipos, bem como mutações em certas regiões do genoma influenciam as taxas de soroconversão do HBeAg e HBsAg, viremia, escape imune, patogênese da doença hepática, resposta e resistência à terapia antiviral, e vacinação contra o vírus (ZHEN-HUA et al., 2016).

Com base na heterogeneidade do HBsAg, foram identificados dez subtipos sorológicos: *adw2*, *adw3*, *adw4*, *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *adrq+*, *adrq-* e *ayr* (COUROUCÉ-PAUTY; PLANÇON; SOULIER, 1983; KRAMVIS; KEW; FRANCOIS, 2005). Em alguns casos, os subtipos sorológicos podem ser usados para diferenciar subgenótipos (KRAMVIS, et al., 2007). Em 1988, *Okamoto et al.*, compararam a sequência completa de nucleotídeos de 18 cepas do HBV e identificaram quatro grupos de genótipos (A a D), com divergência maior que 8% entre os genótipos (OKAMOTO et al., 1988). Desde então, 10 genótipos (A a J) foram identificados (TATEMATSU et al., 2009; KRAMVIS, 2014).

Baseado nas sequências nucleotídicas em todo o genoma, considerando diferenças intergenotípicas de 4 a 8% com bom valor de confiabilidade estatística (*boot-strap*), os genótipos A-D, F, H e I são classificados em aproximadamente 35 subgenótipos (NORDER et al., 2004; KRAMVIS; KEW; FRANCOIS, 2005; KRAMVIS, et al., 2007). Essa abordagem resultou na seguinte classificação subgenotípica do HBV: A (A1-A7), B (B1-B9), C (C1-16), D (D1-D8), F (F1-F4) e I (I1-I2). Semelhante aos subtipos sorológicos, os genótipos e subgenótipos apresentam uma distribuição geográfica distinta, considerando a origem e fluxo migratório das populações infectadas (Figura 5) (KURBANOV; TANAKA; MIZOKAMI, 2010; SHI, 2012; KRAMVIS, 2014; ZHEN-HUA et al., 2016).

Figura 5 - Distribuição geográfica de genótipos e subgenótipos do HBV.



Fonte: adaptado de ARAÚJO; WAIZBORT; KAY (2011).

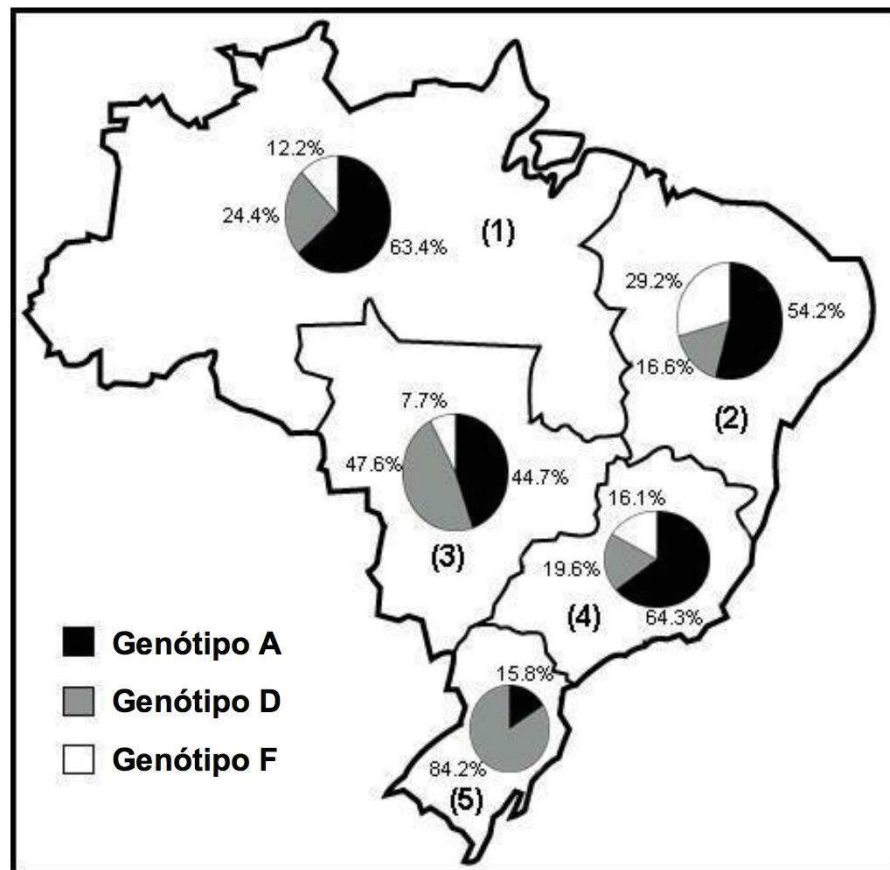
O genótipo A é frequentemente encontrado no Norte da Europa, América do Norte, África Subsaariana e África Ocidental, enquanto os genótipos B e C são mais comuns no leste e sudeste da Ásia e Oceania. O genótipo D é amplamente distribuído, com prevalência registrada nos países da Europa, Oriente Médio e Mediterrâneo. Os genótipos A ou B respondem melhor ao tratamento com interferon em relação aos genótipos C ou D. A progressão para cirrose hepática e CHC em idade precoce, podendo ainda levar a hepatite fulminante está associada com o genótipo B (ARAÚJO; WAIZBORT; KAY, 2011; KRAMVIS, 2014; CROAGH; DESMOND; BELL, 2015).

O genótipo E é endêmico na África Ocidental e raramente é encontrado fora da África, enquanto a distribuição geográfica dos genótipos F e H está restrita às Américas Central e do Sul. O genótipo G não está restrito em um local específico, já foi encontrado em amostras dos EUA, México, França, Alemanha, Turquia, Brasil e Japão. Finalmente, os novos genótipos I e

J foram detectados apenas em indivíduos do Vietnã e Japão, respectivamente (TANWAR; DUSHEIKO, 2012; KRAMVIS, 2014; LAMPE et al., 2017).

Estudos realizados no Brasil demonstraram a presença dos genótipos A, B, C, D, E, F e G, com predomínio dos genótipos A, D e F (Figura 6). O genótipo A é o mais prevalente nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste. O genótipo D é o mais prevalente na região Sul, e na região Centro-Oeste, é observada uma distribuição equilibrada dos genótipos A e D (MOTTA-CASTRO et al., 2005; MELLO et al., 2007; MOTTA-CASTRO et al., 2008; LAMPE et al., 2017).

Figura 6 - Distribuição dos genótipos do HBV no Brasil.



Fonte: Adaptado de MELLO et al. (2007).

2.3 Transmissão do HBV

O vírus da hepatite B pode ser transmitido por via sanguínea, vertical e, sobretudo, pela via sexual. Dessa forma, o HBV pode ser detectado no soro, urina, saliva, secreções nasofaríngeas, lágrima, secreção vaginal, no sangue menstrual e sêmen (BURNS;

THOMPSON, 2014). A transmissão sanguínea pode ocorrer por meio de transplantes de órgãos ou tecidos, transfusões de sangue e/ou hemoderivados contaminados. Além dessas formas de transmissão, procedimentos médicos, odontológicos com instrumentos contaminados e compartilhamento de objetos perfurocortantes para realização de tatuagens, *piercings*, acupuntura e consumo de drogas injetáveis (KWON; LEE, 2011).

As formas de transmissão variam de acordo com a distribuição geográfica da infecção pelo HBV. Em áreas de alta prevalência, como o Sudeste da Ásia e China, a transmissão de mãe para filho no momento do nascimento, ou de pessoa para pessoa na primeira infância é mais comum, resultando em altos níveis de cronicidade (95% quando infectado ao nascimento) (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014).

Em áreas de baixa prevalência, que incluem os países mais desenvolvidos, como aqueles situados ao norte da Europa, a maior parte (80-85%) das infecções agudas por hepatite B ocorre entre adultos jovens, que compartilham utensílios contaminados durante o consumo de drogas injetáveis e relação sexual desprotegida com múltiplos parceiros (MENDONÇA; VIGANI, 2006; WHO, 2017).

O vírus da hepatite B apresenta viabilidade até uma semana fora do corpo humano. No plasma, a viabilidade média do HBV varia de um a três dias, enquanto nos hepatócitos varia de 10-100 dias. A alta produção de *virion* influencia na produção do HBV mutante. O vírus é altamente infeccioso e sabe-se que uma só partícula viral é capaz de infectar o ser humano (LOCARNINI, 2003). Reforçando o potencial de infecciosidade do vírus, o HBV é, aproximadamente, 100 vezes mais infeccioso do que o HIV e 10 vezes mais do que o vírus da hepatite C (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

2.4 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV

Durante a infecção pelo vírus da hepatite B, a presença dos antígenos virais (HBsAg, HBcAg e HBeAg) induzem a formação de anticorpos específicos que são denominados, anti-HBs, anti-HBc IgM e IgG e anti-HBe, respectivamente (PONDÉ, 2013).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV é baseado na detecção de antígenos e/ou anticorpos específicos por meio de testes sorológicos e/ou na detecção do ácido nucléico viral (HBV DNA) empregando-se testes moleculares. Além disso, testes bioquímicos como as dosagens de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) podem ser utilizados para avaliação da função hepática durante o monitoramento do curso clínico da

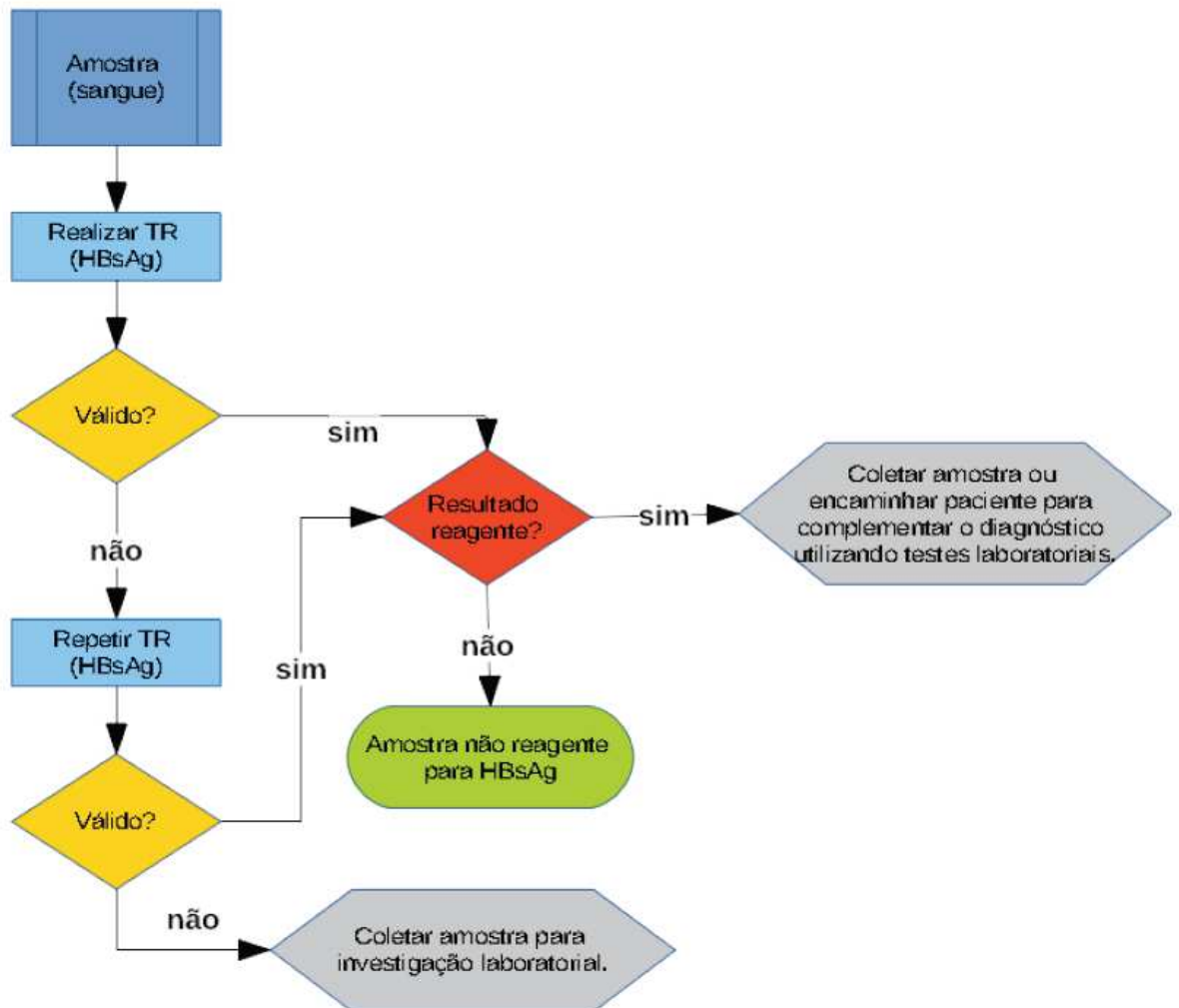
infecção. A dinâmica de aparecimento desses marcadores é reflexo da replicação viral e da resposta imune do indivíduo infectado (LIAW; CHU, 2009; WHO, 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

A detecção dos antígenos virais (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (anti-HBs, anti-HBe e anti-HBc IgM e IgG), específicos pode ser realizada por meio de ensaios imunoenzimáticos (ELISA, do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay* e ELFA, do inglês *enzyme-linked fluorescent assay*), ensaios luminescentes (quimioluminescência e eletroquimioluminescência) e imunoenaios cromatográficos (testes rápidos). O emprego de testes rápidos (TR), permite a detecção do antígeno HBsAg (Figura 7).

O Quadro 1 apresenta a interpretação clínica dos marcadores sorológicos utilizados para o diagnóstico da infecção por HBV (SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

As técnicas moleculares, que incluem pesquisa qualitativa e quantitativa do HBV DNA, utilizam a tecnologia de amplificação de ácido nucleico denominada de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) ou ainda de PCR em tempo real (qPCR). O diagnóstico molecular é particularmente útil na detecção da fase inicial da infecção aguda pelo HBV antes do aparecimento do HBsAg no soro (viremia), monitoramento da atividade replicativa do vírus e da resposta ao tratamento antiviral em pacientes cronicamente infectados (PAWLOTSKY et al., 2008; SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

Figura 7 – Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo HBV utilizando teste rápido para detecção de HBsAg.



Fonte: BRASIL, 2018.

Quadro 1 – Interpretação clínica dos marcadores sorológicos da infecção pelo HBV.

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs	Interpretação
Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Período de incubação
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infecção aguda
Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Infecção por HBV (final da fase aguda ou infecção crônica)
Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Neg/Pos	Negativo	Infecção crônica por HBV ou fase final de infecção recente
Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infecção recente por HBV. Início do período de convalescência
Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Infecção passada por HBV
Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Imune, infecção passada recente
Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Imune, infecção passada
Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Imune, após vacinação contra o HBV
Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Indivíduo suscetível. Ausência de contato prévio com HBV

Fonte: adaptado de PONDE, 2013

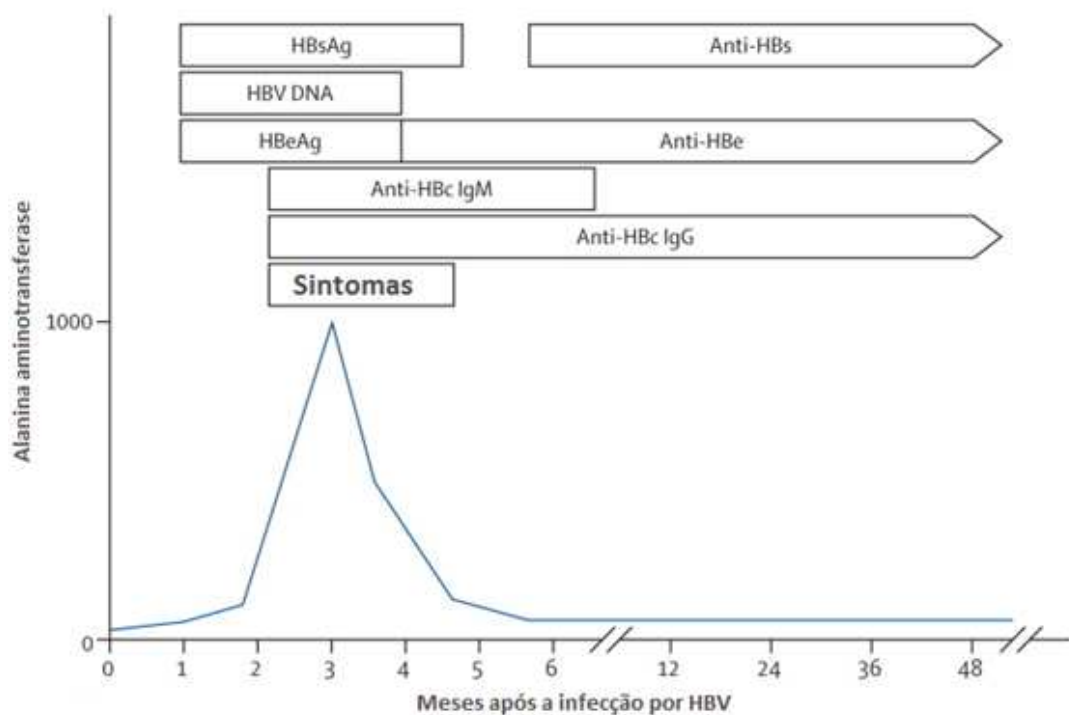
A fase aguda da hepatite B caracteriza-se pela intensa replicação viral, seja nas formas sintomáticas ou assintomáticas. Na infecção aguda, o HBV DNA é o primeiro marcador detectável no soro, seguido pelo HBsAg e HBeAg. O HBsAg aparece antes do início dos sintomas ou após um período de incubação de 4 semanas persistindo por até 180 dias, seguido pelo aparecimento dos anticorpos anti-HBc IgM e IgG, ao mesmo tempo em que aumentam as concentrações séricas das aminotransferases. O anti-HBc IgM é um marcador diagnóstico de fase aguda da infecção, sendo também útil para o diagnóstico durante um curto período na resolução da infecção aguda pelo HBV, entre a perda do HBsAg no soro e o aparecimento do anti-HBs. O anti-HBc IgM pode ser detectado em alguns indivíduos na fase crônica da doença, porém o título é menor do que na infecção aguda (SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; ALAIN; OPARE-SEM, 2016).

A presença do HBeAg indica replicação ativa e infecciosidade do HBV podendo estar associada à positividade do HBV DNA no soro, com alto risco de transmissão da infecção.

Entretanto, quando o HBeAg é negativo não pode ser considerado como ausência de replicação viral, pois pacientes com mutação na região *pré-core* ou do promotor basal do *core*, o HBeAg não é detectado. O aparecimento do anti-HBe evidencia que o indivíduo está evoluindo para recuperação, pois é indicativo de diminuição da replicação viral (TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; ALAIN; OPARE-SEM, 2016).

Com a resolução da infecção aguda pelo HBV, ocorre o aparecimento do anti-HBe seguido pelo aparecimento do anti-HBs. A presença do anti-HBs em associação com o marcador anti-HBc IgG representa imunidade protetora à infecção pelo HBV. O anti-HBc (marcador IgG) pode ser detectado logo após a recuperação da infecção aguda e se mantém detectável por toda a vida (Figura 8). A presença isolada do marcador anti-HBs representa resposta imune adquirida por meio da vacinação contra hepatite B (MAHONEY, 1999; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; ALAIN; OPARE-SEM, 2016).

Figura 8 - Curso bioquímico e sorológico típico de infecção aguda por HBV com evolução para cura.

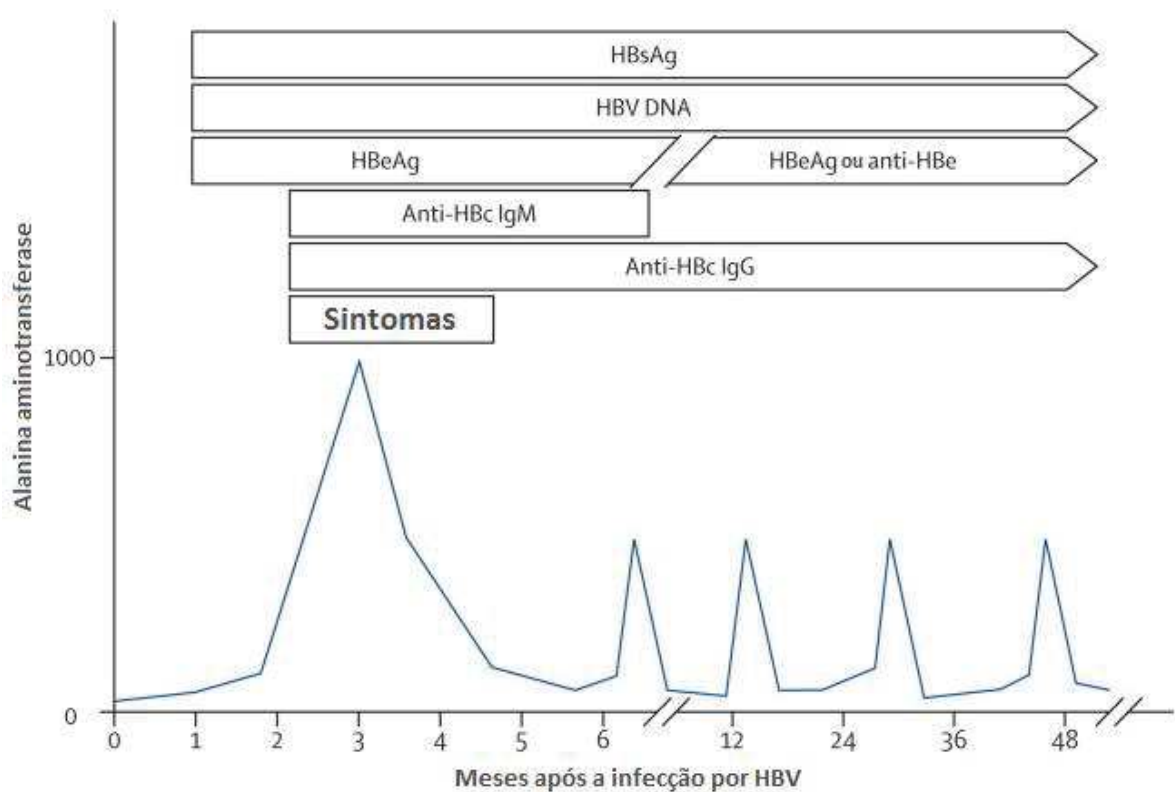


Fonte: adaptado de TRÉPO; CHAN; LOK, 2014.

A persistência do HBsAg no soro por mais de seis meses indica infecção crônica pelo HBV. Nos indivíduos com infecção crônica pelo HBV, o HBsAg e o anti-HBc total persistem positivos, por toda a vida, podendo o anti-HBe ser ou não encontrado. A presença do HBeAg

indica replicação ativa e infectividade do HBV, associado fortemente com os níveis de HBV DNA e um curso agressivo de doença hepática na infecção crônica (Figura 9). A perda do HBeAg e aparecimento do anti-HBe nos portadores crônicos geralmente representa uma fase tardia no curso da infecção crônica. Entretanto, a ausência de HBeAg com positividade para o HBV DNA pode ser indicativo de mutação na região *pré-core* ou do promotor basal do *core*, que impede a síntese parcial ou total do HBeAg (GANEM; PRINCE, 2004; BOWDEN, 2006; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014).

Figura 9 - Curso bioquímico e sorológico típico de infecção aguda por HBV com evolução para hepatite B crônica.



Fonte: : adaptado de TREPÓ; CHAN; LOK, 2014.

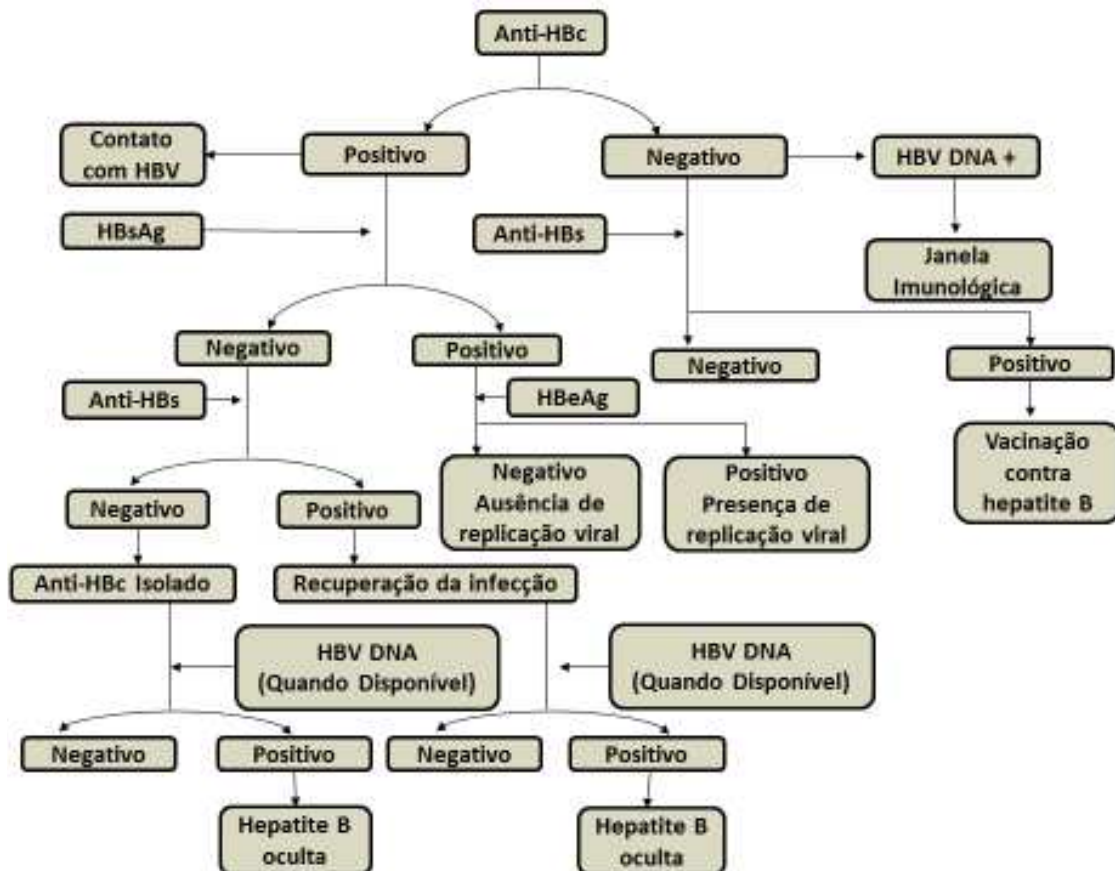
A quantificação do HBV DNA é utilizada para monitoramento do tratamento da hepatite B crônica. Estimativa dos níveis séricos do HBV DNA e ALT no soro, a presença do HBeAg e a avaliação histológica do fígado ajudam na avaliação e identificação dos pacientes que necessitam do tratamento antiviral. A perda do HBeAg, os níveis séricos de ALT dentro dos valores de referência normal e a redução nos níveis séricos do HBV DNA são indicadores de resposta à terapia antiviral (SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012).

Alguns indivíduos HBsAg-negativos são positivos para o anti-HBc total e negativos para o marcador anti-HBs, caracterizando um padrão sorológico conhecido como anti-HBc isolado (Figura 10) (CANDOTTI et al., 2012; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; ALAIN; OPARESEM, 2016).

A infecção oculta pelo HBV (OBI do inglês *occult hepatitis B infection*) é caracterizada pela presença do HBV DNA em amostras de sangue e/ou biópsias hepáticas na ausência do HBsAg. O diagnóstico depende da sensibilidade analítica dos ensaios moleculares. O HBV DNA é o marcador determinante de infecção oculta. Quando detectável, a quantidade de DNA do HBV no soro é geralmente muito baixa (<200 UI/ml). O padrão ouro para o diagnóstico da hepatite B oculta é a utilização da *nested*-PCR altamente sensível ou PCR em tempo real (qPCR) que podem detectar quantidades menores ou igual a 10 cópias do DNA viral no soro (TORBENSON; THOMAS, 2002; RAIMONDO et al., 2008; HASSAN et al., 2011).

Os métodos de genotipagem e sequenciamento nucleotídico são utilizados para o estudo da epidemiologia molecular do HBV e para a identificação de mutações de resistência antiviral. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que alguns dos genótipos do HBV podem influenciar no curso clínico da doença bem como na resposta ao tratamento antiviral. No entanto, a genotipagem do HBV não faz parte da rotina laboratorial que antecede o tratamento da hepatite B crônica (LAGO et al., 2014; VILLAR et al., 2015; YANO; AZUMA; HAYASHI, 2015; LAMPE et al., 2017).

Figura 10 - Algoritmo de marcadores para identificar diferentes fases da infecção por HBV.



Fonte: adaptado de ALLAIN; OPARE-SEM, 2016

2.5 Aspectos clínicos da infecção pelo HBV

A infecção pelo HBV pode causar hepatite aguda, crônica ou fulminante. O curso natural da infecção pelo vírus da hepatite B e a lesão hepática é determinado pela interação complexa entre os fatores virológicos (variabilidade genética, carga viral) e fatores relacionados ao hospedeiro (intensidade da resposta imune, sexo, idade de aquisição da infecção) (JINDAL; KUMAR; SARIN, 2013; CROAGH; LUBEL, 2014).

2.5.1 Hepatite B aguda

Durante a hepatite B aguda, as manifestações clínicas podem variar desde hepatite subclínica ou anictérica, hepatite ictérica e em alguns casos, hepatite fulminante. O período médio de incubação é de 75 dias (variando de 40 a 140 dias). Recém-nascidos e crianças são em sua maioria assintomáticos, enquanto aproximadamente 70% dos adultos têm hepatite subclínica ou anictérica e 30% têm hepatite ictérica. Menos de 1% da infecção aguda pelo HBV

em adultos progride para hepatite fulminante, a qual apresenta uma mortalidade de aproximadamente, 80% sem a ocorrência de transplante hepático (JINDAL; KUMAR; SARIN, 2013; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014).

Os sinais e sintomas clínicos da infecção aguda pelo HBV incluem icterícia, mal-estar, náusea, vômito, anorexia, febre, dor abdominal, hepatomegalia, urina escura e fezes pálidas. Manifestações extra-hepáticas podem ocorrer em até 20% dos indivíduos infectados pelo HBV e podem envolver os sistemas gastrointestinal, renal e nervoso (SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012; JINDAL; KUMAR; SARIN, 2013; BUSCH; THIMME, 2015).

2.5.2 Hepatite B crônica

A infecção crônica pelo HBV é definida pela persistência do HBsAg por um período superior a seis meses após a infecção. O risco de desenvolver infecção crônica é inversamente proporcional à idade da aquisição da infecção, sendo de 80 a 90% em lactentes infectados no período perinatal (mães HBeAg positivas), de 30% em crianças com menos de 6 anos de idade e de 1 a 5% em indivíduos infectados na fase adulta. Fatores virais e do hospedeiro, bem como coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com outros vírus hepatotrópicos como o vírus da hepatite C (HCV) e o vírus da hepatite D (HDV), juntamente com outras comorbidades, incluindo abuso de álcool e esteatose, podem afetar o curso natural da infecção pelo HBV, assim como a eficácia das terapias antivirais (EASL, 2012; SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014).

A infecção crônica pelo HBV pode ser dividida e classificada em 5 fases: imunotolerante; imunoativa; portador inativo; portador crônico de hepatite B (HBeAg negativo) e fase de HBsAg negativo. A duração de cada fase pode variar. Uma parcela considerável dos portadores crônicos (15 a 40%) pode evoluir para cirrose hepática ou hepatocarcinoma, sendo esse o responsável por mais de 0,5 a 1 milhão de mortes por ano e, atualmente, representa 5 a 10% dos casos de transplante de fígado (EASL, 2012; GISH, 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

A fase de imunotolerância é caracterizada pela falta de resposta imune do hospedeiro, apesar da presença do HBeAg e níveis séricos elevados do HBV DNA, os níveis de alanina aminotransferase (ALT) encontram-se normais. A infecciosidade é alta, porém achados histológicos observaram mínima ou nenhuma reação inflamatória. A duração dessa fase é extremamente variável, sendo mais longa naqueles com infecção adquirida no período perinatal ou nos primeiros anos de vida (LOCARNINI et al., 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

Na fase imunoativa, ocorre a resposta imune do hospedeiro aos hepatócitos infectados pelo HBV, resultando em necroinflamação hepática. É caracterizada pela presença do HBeAg e níveis séricos elevados de HBV DNA e ALT. Essa fase poderá durar de 10 a 20 anos, podendo evoluir para cirrose e hepatocarcinoma (EASL, 2012; LOCARNINI et al., 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

A fase de portador inativo caracteriza-se pela ausência de HBeAg, aparecimento do anti-HBe, persistência do HBsAg, níveis séricos de ALT normal e níveis séricos de HBV DNA baixos ou indetectáveis. Como resultado do controle imunológico da infecção, o estado de portador inativo do HBV demonstra um resultado favorável a longo prazo com risco muito baixo de cirrose ou hepatocarcinoma na maioria dos pacientes (EASL, 2012; GISH et al., 2015; LOCARNINI et al., 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

A fase de hepatite B crônica HBeAg-negativo apresenta reativação periódica da replicação viral, com flutuação nos níveis de HBV DNA e níveis séricos elevados ou intermitentes de ALT (LOCARNINI et al., 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

A fase de HBsAg-negativo ocorre espontaneamente ou desencadeada por deficiência imunológica do hospedeiro em várias situações como quimioterapia ou terapia imunossupressora, retirada da terapia antiviral ou infecção pelo HIV. O agravamento da função hepática e o aumento dos níveis séricos de ALT são observados. A fibrose pode levar rapidamente a cirrose e hepatocarcinoma (ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

2.5.3 Hepatite fulminante

A hepatite fulminante depende de vários fatores virais e do hospedeiro, ocorrendo em menos de 1% dos casos e com mortalidade de aproximadamente, 70%, tendo como principal causa a insuficiência hepática. Nas formas graves da hepatite B fulminante, o HBsAg desaparece no período de quatro semanas após o surgimento do quadro clínico. Nesta fase da doença, o diagnóstico baseia-se na presença do anti-HBc IgM, indicador de infecção aguda e o HBV DNA mostra-se sempre presente na fase inicial do processo (LIAW; CHU, 2009).

As manifestações clínicas iniciais são inespecíficas como náuseas, vômitos, dor abdominal, desidratação e icterícia. Em casos de piora do quadro clínico, os sintomas apresentados são encefalopatia hepática, coma e ataques nervosos, ascite juntamente com sangramento, hipoglicemia, diminuição rápida do tamanho do fígado, aumento do tempo de protrombina e diminuição dos níveis séricos da ALT. Se o indivíduo sobrevive ou é submetido

ao transplante de fígado, o anti-HBs pode surgir precocemente, denotando resolução da doença (FERREIRA, 2000).

2.5.4 Hepatite B oculta

A positividade para o HBV DNA, mesmo que em níveis baixos, em amostras de sangue e/ou biópsias hepáticas na ausência do HBsAg indicam presença de hepatite B oculta (OBI, do inglês *occult hepatitis B infection*) (RAIMONDO et al., 2013; PONDÉ, 2015).

A prevalência da hepatite B oculta é relatada entre 12,2% a 50% no mundo e difere de acordo com a distribuição geográfica da endemicidade da infecção pelo HBV. Essas taxas de prevalência são influenciadas por vários fatores como: localização geográfica (endemicidade); características dos hospedeiros, incluindo presença de comorbidades como a hepatite C crônica e diferentes técnicas de diagnóstico molecular utilizadas, que possuem sensibilidades diferentes (RAIMONDO et al., 2007; ROMERO et al., 2011; RAIMONDO et al., 2013).

Entre os mecanismos responsáveis pela ausência do HBsAg e que influenciam no desenvolvimento da hepatite B oculta estão as mutações e deleções no genoma viral, a coinfeção com outros agentes infecciosos como o vírus da hepatite C (HCV) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a resposta imune do hospedeiro. Mutações na região Pré-S/S do genoma do HBV estão relacionadas à alteração na antigenicidade e na expressão do HBsAg, que pode ocasionar uma diminuição da eficiência de detecção pelos ensaios sorológicos, bem como o escape à vacina contra hepatite B e à imunoglobulina. Porém, por meio das técnicas de biologia molecular pode-se detectar o HBV DNA. Vale ressaltar que 20% dos casos de infecção oculta são sorologicamente negativos para todos os marcadores do HBV (ROMERO et al., 2011; RAIMONDO et al. 2013; SAMAL; KANDPAL; VIVEKANANDAN, 2012).

A infecção oculta pelo HBV tem impacto em vários contextos epidemiológicos e clínicos. O HBV DNA pode ser transmitido por meio de transfusão sanguínea, transplante de órgãos ou durante hemodiálise, como a reativação da infecção em pacientes imunossuprimidos (RAIMONDO et al., 2013; KWAK; KIM, 2014; SQUADRITO; SPINELLA; RAIMONDO, 2014; PONDÉ, 2015).

2.6 Tratamento da hepatite B

Nenhuma forma de tratamento específico encontra-se indicada para os pacientes com hepatite B aguda, porém o principal objetivo do tratamento para esses pacientes é prevenir o

risco de insuficiência hepática aguda ou subaguda e reduzir o risco de cronicidade. A infecção aguda pelo HBV é autolimitada em mais de 95% dos adultos imunocompetentes, sendo assim, o tratamento é de suporte e até o momento a terapia antiviral é indicada apenas para pacientes com doença aguda grave ou no caso de hepatite B crônica (TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; LAMPERTICO et al., 2017).

O objetivo principal do tratamento para pacientes com infecção crônica pelo HBV é melhorar a sobrevida e a qualidade de vida, prevenindo a progressão da doença hepática, especificamente cirrose, o desenvolvimento do hepatocarcinoma e óbito. Outros objetivos adicionais da terapia antiviral são prevenir a transmissão materno-infantil, a reativação da hepatite B, além de prevenir e tratar as manifestações extra-hepáticas associadas ao HBV. Embora muitos pacientes possam ter níveis indetectáveis de HBV DNA no soro após o tratamento, a persistência de DNA do HBV de fita dupla circular covalentemente ligada (cccDNA) nos hepatócitos pode ocorrer, demonstrando desta forma a falta de erradicação completa do vírus, com persistência do genoma viral no organismo do hospedeiro (ALLAIN; OPARE-SEM, 2016; LAMPERTICO et al., 2017).

As diretrizes clínicas recomendam que a decisão para o início do tratamento e avaliação da gravidade da doença hepática seja estabelecida com base no estado clínico, nos níveis de HBV DNA, níveis séricos das enzimas hepáticas, presença de antígenos virais, histologia do fígado e ainda deve incluir triagem para coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (HCV) e vírus da hepatite D (HDV) (GISH et al., 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016; LAMPERTICO et al., 2017). Os pacientes devem ser orientados sobre medidas para prevenir a transmissão e mudanças no estilo de vida, como a limitação do consumo de álcool para diminuir o risco de danos no fígado (TREPÓ; CHAN; LOK, 2014).

Atualmente, sete medicamentos estão disponíveis para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HBV: os imunomoduladores (interferon- α , convencional ou peguilado) e os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir). Os medicamentos são eficazes na supressão da replicação viral e melhoram a inflamação hepática e risco de complicações hepáticas, porém não erradicam o HBV (LOCARNINI et al., 2015; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016; LOK et al., 2016; LAMPERTICO et al., 2017).

O interferon (INF) tem atividade antiviral e imunomoduladora e é administrado por injeção subcutânea. Apresenta efeitos colaterais, tais como sintomas semelhantes aos da gripe, fadiga, supressão da medula óssea, depressão e exacerbação ou desmascaramento de doenças autoimunes. O interferon é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, devendo

ser usado com cautela em pacientes com cirrose compensada. O tratamento no período de 1 ano com interferon peguilado (PEG-INF) com ou sem lamivudina em pacientes HBeAg positivos, resultou em soroconversão do HBeAg em 29-32% dos pacientes e ausência do HBsAg em 3–7% dos pacientes em 24 semanas após o término do tratamento. Para pacientes coinfectados com HDV, o único tratamento eficaz é o PEG-IFN (TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; MARCELLIN et al., 2016; TERRAULT et al., 2016).

Os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos (NAs) atuam principalmente inibindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico do HBV e não têm nenhum efeito direto no cccDNA. A presença do cccDNA é o motivo da recidiva viral ser comum após o tratamento ser interrompido. Os NAs são administrados pela via oral uma vez por dia. Durante o tratamento de pacientes HBeAg positivos pelo período de 1 ano, a supressão do DNA do HBV a níveis indetectáveis e a normalização dos níveis séricos de ALT podem ocorrer em 41 a 77% dos pacientes, a soroconversão do HBeAg em 12-22% e o desaparecimento do HBsAg em 0-3%. Para pacientes que necessitam de transplante hepático, os NAs previnem a reinfeção pelo HBV pós-transplante (TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; LOCARNINI et al., 2015; LAMPERTICO et al., 2017).

Enquanto o tratamento com INF é de curta duração, os NAs são administrado por muitos anos e alguns casos por toda a vida. Longos períodos de tratamento estão associados a riscos de reações adversas, resistência a medicamentos, não-adesão e aumento de custos. Portanto, é necessário estabelecer diretrizes baseadas em evidências para ajudar os profissionais a determinar quando o tratamento deve ser iniciado, qual medicação é mais apropriada e quando o tratamento pode ser interrompido com segurança (LOK et al., 2016).

De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), a resposta efetiva ao tratamento é avaliada com base na normalização dos níveis séricos de ALT, supressão do HBV DNA para concentrações indetectáveis, soroconversão do HBeAg e HBsAg para anti-HBe e anti-HBs, respectivamente e diminuição da atividade inflamatória em biópsias hepáticas sem agravamento da fibrose (YAPALI; TALAAT; LOK, 2014; ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções, disponibiliza o tratamento com os seguintes fármacos: INF- α , PEG-INF (citocina com ação antiviral e imunomoduladora), lamivudina, adefovir, entecavir e tenofovir. Devido a frequência de efeitos adversos e barreira genética, não é recomendado o uso do adefovir para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B. O

tratamento de pacientes que já estão em uso do fármaco deve ser substituído por tenofovir ou entecavir, conforme situação clínica (BRASIL, 2017).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B, preconiza não recomendar os medicamentos interferon-alfa e adefovir. Os pacientes em uso dos medicamentos em terapia finita têm seu tratamento garantido, e aqueles em terapia contínua com análogos devem ser orientados quanto à substituição apropriada. Adiciona-se ao arsenal terapêutico do SUS o PEG-INF, citocina com ação antiviral e imunomoduladora e amplia-se a participação do entecavir e tenofovir, análogos nucleos(t)ídeos de maior eficácia e barreira genética (BRASIL, 2017).

A eficácia da resposta ao tratamento também pode estar relacionada aos genótipos do HBV. Os genótipos A e B apresentam melhor resposta ao INF comparado aos genótipos C e D. A resposta ao INF, incluindo soroconversão do HBeAg, ausência do HBsAg, HBeAg e HBV DNA, é melhor no genótipo A em comparação com o genótipo D e a resposta do genótipo B é melhor que do genótipo C. As taxas de soroconversão do HBs e HBe são maiores nos pacientes infectados com genótipo A quando comparado com os outros genótipos (SHI, 2012). Um estudo recente relatou que a resposta ao INF em pacientes infectados com o genótipo E foi pior do que em outros genótipos (YANO; AZUMA; HAYASHI, 2015).

2.7 Prevenção e controle da infecção pelo HBV

A prevenção da infecção pelo vírus da hepatite B é uma prioridade de saúde pública, especialmente entre os grupos com maior risco de tornarem-se portadores crônicos. As estratégias para prevenir e reduzir a infecção pelo HBV incluem: tratamento dos portadores crônicos, triagem sorológica dos doadores de sangue, doadores de órgãos e gestantes, imunização dos indivíduos suscetíveis, uso do preservativo para reduzir o risco de transmissão sexual, adoção de programas de redução de danos e de boas práticas de biossegurança em estabelecimentos de saúde, profilaxia pré e pós-exposição. Dentre as estratégias de prevenção, a vacinação é a medida de controle e prevenção mais segura e eficaz contra a infecção pelo vírus da hepatite B (FRANCO et al., 2012; TREPÓ; CHAN; LOK, 2014; LOCARNINI et al., 2015; WHO, 2015). O uso da vacina contra hepatite B tem sido associado com a diminuição da incidência da infecção pelo HBV e hepatocarcinoma, nas áreas onde a vacina tem sido amplamente empregada (TREPÓ; CHAN; LOK, 2014).

A vacina contra o vírus da hepatite B foi disponibilizada desde 1981, sendo que as primeiras vacinas eram derivadas de plasma de portadores do HBV. Posteriormente, a vacina foi produzida pela técnica do DNA recombinante que expressa o HBsAg em leveduras ou em células de mamíferos (ASPINALL et al., 2011; GERLICH, 2015; TAJIRI; SHIMIZU, 2015).

No Brasil, devido alta prevalência de infecção pelo HBV na Amazônia Ocidental a vacinação contra a hepatite B foi introduzida em 1989. Em 1991, a vacina foi inserida no calendário básico do Amazonas. Em 1992, passou a fazer parte do calendário básico da Amazônia Legal, Paraná, Espírito Santo, Santa Catarina e Distrito Federal para menores de 5 anos. Em 1994, foi ampliada aos profissionais de saúde do setor privado, bombeiros, policiais, militares, estudantes de medicina, enfermagem, odontologia e farmácia. Em 1998, ampliou-se para todo o país a oferta da vacina para os menores de um ano de idade. Em 2001, foi ampliada para todos os indivíduos menores de 20 anos. A partir de 2011, contemplou a faixa etária de 20 a 24 anos. Em 2012, ampliou para população de 25 a 29 anos. Em 2013, contemplou a faixa etária entre 30 e 49 anos (BRASIL, 2013). A partir de 2016, foi ampliada a oferta da vacinação para toda a população independentemente da idade ou condições de vulnerabilidade (BRASIL, 2015b).

Ao longo dos últimos anos, grupos com alto risco de exposição ou alta suscetibilidade ao HBV, sempre tiveram acesso gratuito a vacina, independente da idade, tais como: privados de liberdade, carcereiros, gestantes, profissionais da saúde, bombeiros, policiais, caminhoneiros, coletadores de lixo, manicures, assentados, vítimas de abuso sexual, lésbicas, gays, bissexuais e transgêneros (LGBT), profissionais do sexo, portadores de IST e usuários de drogas ilícitas (BRASIL, 2008; 2013).

No Brasil, a vacina contra hepatite B é produzida pelo Instituto Butantan e utiliza células de levedura (*Hansenulla polymorpha*) como sistema de expressão do HBsAg. Em adultos (maiores de 20 anos), com a aplicação de três doses de 25 mcg (1 ml), utilizando o esquema convencional de 0, 1 e 6 meses e administrada por via intramuscular. Já em crianças e adolescentes recomenda-se a metade da dose (0,5 ml). Não deve ser aplicada na região glútea, por resultar em menor imunogenicidade. O esquema de vacinação acelerado (0, 1 e 2 meses ou 0, 7 e 21 dias) têm sido utilizados em grupos populacionais específicos (ROGERS; LUBMAN, 2005; BRASIL, 2008; FRANCO et al., 2012). A resposta imune vacinal é definida pela quantificação do anti-HBs, sendo considerada protetora quando em concentração igual ou maior que 10mUI/mL. Títulos protetores são encontrados em mais de 95% de lactentes, crianças, jovens e adultos. Após os 40 anos de idade, os títulos de anti-HBs diminuem, porém,

a proteção contra o HBV persiste devido a memória imunológica (FITZSIMONS et al., 2013; KOMATSU, 2014; ORLANDO et al., 2015).

Outros fatores também estão associados com a redução ou a não resposta à vacinação contra o HBV tais como: sexo masculino, imunossupressão, doença hepática, insuficiência renal, tabagismo, obesidade, uso abusivo de álcool e diabetes *mellitus* tipo 1 (FRANCO et al., 2012; ORLANDO et al., 2015).

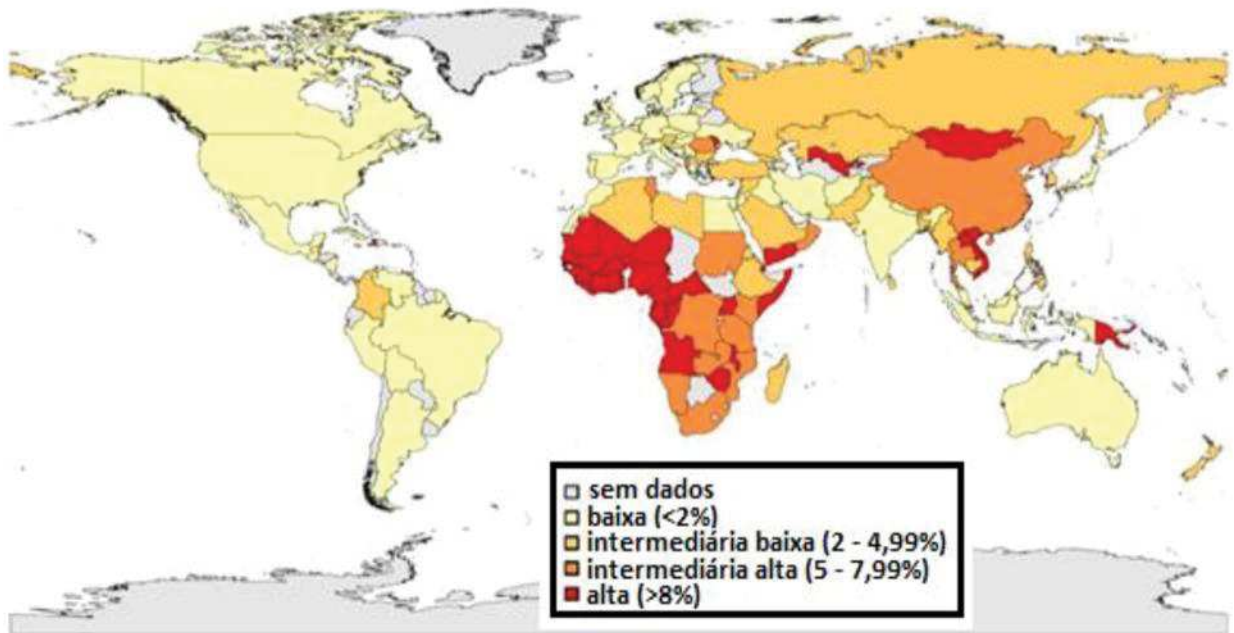
A imunização passiva realizada com imunoglobulina humana anti-hepatite B (HBIG) e associada com a administração da vacina, é efetiva como profilaxia pós-exposição perinatal, exposição sexual e exposição percutânea ou membrana mucosa com sangue de indivíduos infectados pelo HBV (ASPINALL et al., 2011; ORLANDO et al., 2015).

2.8 Epidemiologia da infecção pelo HBV

O vírus da hepatite B constitui um importante problema de saúde pública no mundo, apesar da disponibilidade de uma vacina eficaz. A prevalência da infecção pelo HBV varia grandemente em diferentes partes do mundo. Estima-se que, aproximadamente, 2 bilhões de pessoas, 1/3 da população mundial, tenha evidência sorológica de infecção passada ou presente pelo HBV. Em torno de 257 milhões são portadores crônicos e cerca de 887 mil morrem anualmente por complicações hepáticas relacionadas à hepatite B crônica (PAPASTERGIOU et al., 2015; SCHWEITZER et al., 2015; WHO, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a endemicidade da hepatite B de acordo com a prevalência do marcador sorológico de viremia, o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Portanto, são consideradas como de endemicidade baixa as áreas onde a prevalência do HBsAg é menor que 2%, como intermediária baixa as áreas com prevalência que variam de 2 a 4%, intermediária alta de 5 a 7% e alta $\geq 8\%$ (Figura 11) (WHO, 2015; SOUTO, 2016).

Figura 11 - Endemicidade global do HBsAg.



Fonte: adaptado de SCHWEITZER et al (2015).

Diferentes formas/rotas de transmissão do HBV ocorrem de acordo com a distribuição da prevalência do HBsAg em cada região. Em áreas com alta endemicidade, o HBV é transmitido principalmente pela via vertical ou perinatal (mães infectadas para recém-nascidos). Em áreas de alta e média prevalência, é relatada a transmissão horizontal por meio de exposições percutâneas, principalmente na primeira infância. A infecção pelo HBV em áreas de baixa endemicidade, é adquirida durante a adolescência e início da idade adulta e está relacionada com comportamentos de alto risco, como sexo desprotegido e compartilhamento de objetos, seringas e agulhas durante consumo de drogas injetáveis (PAPASTERGIOU et al., 2015; SCHWEITZER et al., 2015).

Aproximadamente, 45% dos indivíduos infectados pelo HBV vivem em regiões de alta endemicidade (Sudeste Asiático, China, Taiwan, Alasca e regiões subsaarianas), 43% residem em regiões com endemicidade intermediária (Países do Mediterrâneo, Europa Oriental, Ásia Central, Oriente Médio e América do Sul), enquanto 12% dos indivíduos infectados vivem em regiões de baixa endemicidade (EUA, Europa Ocidental, Austrália e Japão) (PAPASTERGIOU et al., 2015; SCHWEITZER et al., 2015).

No final do século XX, o Brasil era classificado como país de prevalência intermediária para a infecção pelo HBV. Atualmente, é classificado como área de baixa endemicidade

principalmente devido à implantação, cada vez mais abrangente, dos programas de vacinação entre os jovens (SOUTO, 2016).

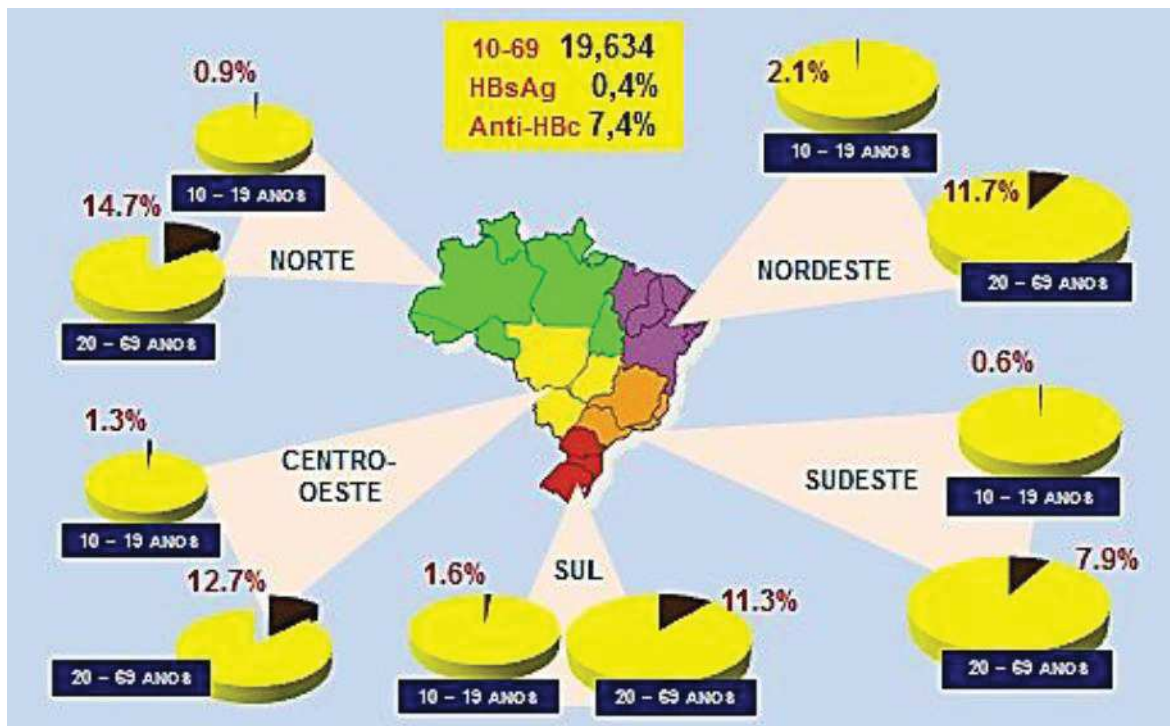
Um estudo epidemiológico de base populacional foi realizado com o objetivo de estimar a prevalência da infecção pelo HBV no Brasil, abrangendo as 27 capitais entre os anos de 2005 e 2009. Os resultados demonstraram que a prevalência do HBsAg entre os indivíduos de 10 a 19 anos não ultrapassou 0,2% e entre os adultos de 20 a 69 anos variou de 0,4 a 0,9%. A prevalência global (anti-HBc total) variou de 0,6 a 1,6% entre os indivíduos de 10 a 19 anos e 7,9% a 14,7% entre os indivíduos de 20 a 69 anos de idade. O estudo classifica o Brasil como região de baixa endemicidade para a infecção pelo HBV (Figura 12) (XIMENES et al., 2010).

Apesar de ser considerado um país de baixa endemicidade, o Brasil apresenta áreas de alta endemicidade, a exemplo da região indígena de Lábrea, no Amazonas (9,7%) (BRAGA et al., 2001) e a comunidade isolada de afrodescendentes, Furnas do Dionísio, em Mato Grosso do Sul (9,2%) (MOTTA-CASTRO et al., 2003). De acordo com uma revisão sistematizada utilizando dados de estudos epidemiológicos sobre a prevalência e endemicidade de hepatite B no Brasil, verificou-se que, na população em geral, a prevalência global (anti-HBc total) variou de 1,1% a 66,2% e a endemicidade (HBsAg) de 0% a 5,2% (SOUTO, 2016).

Informações epidemiológicas por região geográfica são importantes para o conhecimento da prevalência, incidência e faixa etária mais acometida para que os programas e estratégias, bem como os esforços de prevenção e controle das doenças possam ser melhor avaliados e planejados (XIMENES et al., 2010; SCHWEITZER et al., 2015).

É importante ressaltar que populações em situação de elevada vulnerabilidade, grupos populacionais marginalizados e que apresentam comportamentos de alto risco, incluindo privados de liberdade, usuários de drogas ilícitas, imigrantes, moradores de rua, profissionais do sexo e pessoas vivendo com HIV/Aids, necessitam de abordagens específicas, benefícios da vacinação contra hepatite B e quando indicado, da terapia antiviral (PAPASTERGIOU et al., 2015; SOUTO, 2016).

Figura 12 - Resultados do inquérito nacional conduzido nas capitais do Brasil: exposição ao HBV (anti-HBc IgG).



Fonte: adaptado de XIMENES et al (2010).

De acordo com o boletim epidemiológico divulgado em 2018, no período de 1999 a 2017, foram notificados 218.257 casos confirmados de hepatite B. No Brasil, de 2000 a 2016, foram identificados 14.172 óbitos e desses, 55,2% tiveram a hepatite B como causa básica, sendo essa infecção considerada a segunda maior causa de óbitos dentre as hepatites virais. A maioria dos casos de HBV estão concentrados na região Sudeste (35,2%), seguido das regiões Sul (31,6%), Norte (14,3%), Nordeste (9,7%) e Centro-Oeste (9,2%). Pode-se observar que as taxas de detecção de hepatite B por faixa etária em um período de dez anos, entre indivíduos de 0 a 34 anos diminuíram, enquanto que nos indivíduos com faixa etária acima de 39 anos de idade aumentaram, destacando os indivíduos de 60 anos ou mais, em que a taxa de detecção passou de 4,4 casos para 7,4 casos a cada 100.000 habitantes, entre 2007 e 2017 (BRASIL, 2018b).

Na Região Centro-Oeste, a prevalência global para a infecção pelo HBV na população em geral é de 5,3%, enquanto a prevalência do HBsAg encontrada é de 0,47% (PEREIRA et al., 2009). No estado de Mato Grosso do Sul, estudos realizados em diferentes grupos populacionais (Quadro 2), estimaram taxas de prevalência global da infecção pelo HBV que variaram de 0,6% a 42,7%.

Quadro 2 - Estudos de prevalência da infecção pelo HBV realizados em Mato Grosso do Sul, Brasil.

Referência	População	N	Prevalência (%)	
			HBsAg	Global*
PUGA et al., 2018	Mulheres profissionais do sexo	402	0,7	9,3
LIMA, 2017	Afrodescendentes	331	5,4	30,2
CAVARETTO et al., 2017	Manicures	514	0,4	5,6
TORRES, 2017	Catadores de materiais recicláveis	278	0,4	10,1
STABILE, 2016	Usuários de <i>Crack</i>	524	1,5	14,7
IGLECIAS et al., 2016	Privados de liberdade com tuberculose ativa	216	1,4	10,2
MORAIS et al., 2016	Profissionais de enfermagem	275	0,4	11,6
FREITAS et al., 2014	Pacientes HIV positivo	848	2,5	26,2
REZENDE, 2014	Homens que fazem sexo com homens (HSH)	430	1,2	16,6
LINDENBERG et al., 2013	Primodoadores de sangue	8.840	0,19	3,04
CONTRERA-MORENO et al., 2012	Bombeiros	308	1,0	6,5
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 et al., 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	Afrodescendentes	1.058	2,2	19,8
MOTTA-CASTRO et al., 2003	Afrodescendentes	260	9,2	42,7
AGUIAR et al., 2002	População indígena	312	0,0	2,2
AGUIAR et al., 2001	Primodoadores de sangue	552	0,7	9,4

* presença de marcador de infecção (HBsAg e/ou anti-HBc total).

2.9 Hepatite B e população privada de liberdade (PPL)

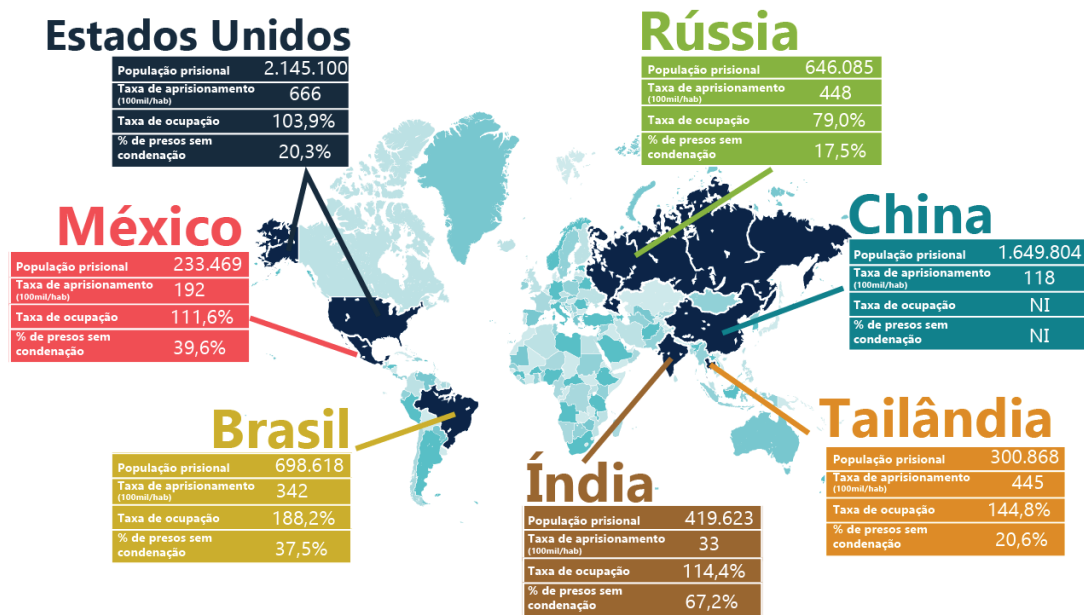
A população privada de liberdade (PPL) é considerada um grupo de elevado risco para aquisição da infecção pelo vírus da hepatite B. O risco elevado está relacionado a fatores comportamentais que podem ter sido adquiridos fora do ambiente prisional ou dentro dele. Esses fatores incluem, consumo de drogas ilícitas, compartilhamento de materiais perfurocortantes, uso irregular de preservativos, tatuagens em condições inseguras, violência,

presença de outras ISTs. Além disso, existem outros fatores que também favorecem o risco, tais como, superlotação, falta de provisão para prevenção e cuidados e o encarceramento de grupos populacionais como homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, travestis e usuários de drogas ilícitas (ALTICE et al., 2005; BELAUNZARAN-ZAMUDIO et al., 2017; WIRTZ et al., 2018).

Atualmente, estima-se que existem mais de 10 milhões de pessoas privadas de liberdade em todo o mundo e destes 491.500 (4,8%) tem infecção crônica pelo HBV. O Brasil apresenta a terceira maior população carcerária do mundo, com 698.618 pessoas em instituições penais, precedida pelo Estados Unidos (2.145.100) e China (1.649.804) (Figura 13). O estado do Mato Grosso do Sul apresenta a sexta maior PPL do Brasil, com 22.644 presos distribuídos em instituições penais com capacidade para 8.707 indivíduos, caracterizando a superlotação (DEPEN, 2017; ICPS, 2018).

A prevalência da infecção pelo HBV é maior na população privada de liberdade comparada a população em geral, tanto devido a comportamentos de risco adquiridos antes do encarceramento como àqueles adquiridos no estabelecimento prisional como condições precárias de higiene pessoal, compartilhamento de objetos perfurocortantes contaminados, sexo desprotegido e consumo de drogas ilícitas. Alguns dos detentos já estão infectados no momento da prisão, tornando-se uma fonte de propagação e manutenção do HBV no ambiente prisional. A ausência de intervenções preventivas de saúde pública e prisões superlotadas podem servir como focos para a transmissão do HBV nessa população (BARROS et al., 2013; DOLAN et al., 2016).

Figura 13 – Levantamento da taxa de pessoas privadas de liberdade no mundo.



Fonte: DEPEN, (2017).

Estudos epidemiológicos conduzidos em PPL relatam ampla variação nas taxas de prevalência da infecção pelo HBV, dependendo da endemicidade dessa infecção na região e práticas de risco adotadas. No quadro 3, estão listados diversos estudos realizados com a população privada de liberdade em diferentes regiões do Brasil e do mundo. Estudos globais, conduzidos nessa população, mostram prevalências para o marcador anti-HBc total que variam de 7,4% a 52,7% e para o HBsAg que variam de 0,7 a 25,5%. No Brasil, são poucos os estudos relacionados à infecção pelo HBV nessa população. Em Manhuaçu-MG, Catalan-Soares; Almeida; Carneiro-Proietti (2000) encontraram uma prevalência de 17,46% em 63 PL. Na cidade de Goiânia-GO, a positividade para infecção global pelo HBV foi de 18,9% em 148 PL do sexo feminino (BARROS et al., 2013). Na cidade de Salvador, a positividade para o HBV foi de 11,1% em 300 PL (FIALHO et al., 2008). Em Campo Grande-MS, foi encontrada uma prevalência global para infecção pelo HBV de 17,9% em 408 PL e de 10,2% em 216 PL portadores de tuberculose ativa (STIEF et al., 2010; IGLECIAS *et al.*, 2016).

Estudos relatam que a prevalência do HBV está associada significativamente à frequência e duração do encarceramento. Recomenda-se a vacinação contra hepatite B nas pessoas privadas de liberdade como medida de prevenção da infecção pelo HBV em instituições fechadas (DANA et al., 2013).

De acordo com o Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário (PNSSP), a PPL deve ter acesso à saúde integral garantida pelo Estado. Desta forma, o PNSSP preconiza a necessidade de ações de promoção da saúde e prevenção de doenças nos presídios; a implementação de medidas de proteção específica, como a vacinação contra hepatite B, distribuição de preservativos e ações de diagnóstico e tratamento das ISTs (BRASIL, 2005).

O sistema prisional e a inclusão do indivíduo em uma instituição penal podem levar à sua primeira interação com o serviço de saúde, representando uma importante oportunidade de fornecer testes diagnósticos, educação em saúde e tratamento a uma população que, de outra forma, seria de difícil acesso (GOUGH et al., 2010).

Quadro 3 - Estudos de prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade.

Referência	Local	População	N	Prevalência (%)	
				HBsAg	Global*
Gétaz et al., 2018	Suíça	Homens	116	5,9	32,4
Khajedalwe et al., 2016	Irã	Homens, mulheres	1114	4,2	-
Iglecias et al., 2016	Campo Grande, Brasil	Homens com Tuberculose ativa	216	1,4	10,2
Jaquet et al., 2016	África	Homens	680	12,5	-
Keten et al., 2016	Turquia	Mulheres, homens, usuários	266	2,6	-
Maerawi; Carvalho, 2015	São Paulo, Brasil	Homens	680	5,3	21,0
Azbel et al., 2015	Azerbaijão	Mulheres, homens, usuários	510	2,7	-
Ziaee et al., 2014	Irã	Homens e mulheres	881	6,9	-
Ravlija et al., 2014	Bósnia	Homens	588	1,5	-
Reekie et al., 2014	Austrália	Homens, mulheres	1.742	2,3	21,7
Barros et al., 2013	Goiânia, Brasil	Mulheres	148	0,7	18,9
Prasetyo et al., 2013	Indonésia	Usuários de drogas	375	3,2	-
Tresó et al., 2012	Hungria	Homens, mulheres, usuários	4.894	1,5	-
Feng et al., 2012	Taiwan	Homens	908	9,9	-
Nokhodian et al., 2012	Irã	Mulheres	163	1,2	7,4
Hoya et al., 2011	Espanha	Homens, mulheres	342	2,6	30,4
Mahfoud et al., 2010	Líbano	Homens	250	2,4	-
Stief et al., 2010	Campo Grande, Brasil	Homens, mulheres	408	0,5	17,9

Quadro 3 (continuação) - Estudos de prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em população privada de liberdade.

Referência	Local	População	N	Prevalência (%)	
				HBsAg	Global*
Coelho et al., 2009	Ribeirão Preto, Brasil	Homens	333	-	19,5
Adoga et al., 2009	Nigéria	Homens	300	23,0	-
Fialho et al., 2008	Salvador, Brasil	Adolescentes	300	2,4	11,1
Adjei et al., 2008	Gana	Homens e mulheres	1.366	25,5	-
Adjei et al., 2006	Gana	Homens e mulheres	281	17,4	-
Babudieri et al., 2005	Itália	Homens e mulheres	973	6,7	52,7
Catalan-soares; Almeida; Carneiro- Proietti, 2000	Minas Gerais, Brasil	Homens	63	17,5	
Allwright et al., 2000	Irlanda	Homens e mulheres	1.193	8,7	-
Martelli et al., 1990	Goiânia, Brasil	Homens	201	2,1	26,4

*presença de marcador de infecção (HBsAg ou anti-HBc total).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudar os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção causada pelo vírus da hepatite B (HBV) em privados de liberdade de Mato Grosso do Sul.

3.2 Objetivos específicos

1. Estimar a prevalência da infecção pelo HBV em privados de liberdade de Mato Grosso do Sul;
2. Estimar a incidência da infecção pelo HBV na população estudada;
3. Identificar os fatores de risco associados à essa infecção na população privada de liberdade estudada;
4. Avaliar a situação de imunização contra hepatite B e fatores associados à resposta imune vacinal na população estudada;
5. Identificar os principais genótipos/subgenótipos do HBV circulantes.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADJEL, A. A.; ARMAH, H. B.; GBAGBO, F.; AMPOFO, W. K.; QUAYE, I. K. E.; HESSE, I. F. A.; MENSAH, G. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and syphilis among prison inmates and officers at Nsawam and Accra, Ghana. **Journal of Medical Microbiology**, n. 55, p. 593–597, 2006.
- ADJEL, A. A.; ARMAH, H. B.; GBAGBO, F.; AMPOFO, W. K.; ISAAC BOAMAH, I.; ADUGYAMFI, C.; ASARE, I.; IAN FA HESSE, I. F. A.; MENSAH, G. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: A national multicenter study. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, n. 33, p. 1-12, 2008.
- ADOGA, M. P.; BANWAT, E. B.; FORBI, J. C.; NIMZING, L.; PAM, C. R.; GYAR, S. D.; AGABI, Y. A.; AGWALE, S. M. Human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: sero-prevalence, co-infection and risk factors among prison inmates in Nasarawa State, Nigeria. **Infect Dev Ctries**, v. 3, n. 7, p. 539-547, 2009.
- AGUIAR, J. I.; AGUIAR, E.; PANIAGO, A.; CUNHA, R. V.; GALVÃO, L.; DAHER, R. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors in the Middle West region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 185-187, Feb. 2001.
- AGUIAR, J. I.; SOUZA, J. A.; AGUIAR, E. S.; OLIVEIRA, J. M.; LEMOS, E. R. R.; YOSHIDA, C. F. T. Low prevalence of hepatitis B and C markers in a Non-Amazonian indigenous population. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 269–70, 2002.
- ALLAIN, J. P.; OPARE-SEM, O. Screening and Diagnosis of HBV in Low-Income and Middle-Income Countries. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n. 11, p. 643–53, 2016.
- ALLWRIGHT, S.; BRADLEY, F.; LONG, J.; BARRY, J.; THORNTON, L.; PARRY, J. V. Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in Irish prisoners: results of a national cross sectional survey. **British Medical Journal**, v. 321, p. 78-82, 2000.
- ALTICE, F. L.; LYUBA AZBEL, L.; JACK STONE, J.; MMATHSTAT, E.; PAVLO SMIRNOV, P.; SERGII DVORIAK, S.; TAXMAN, F. S.; MARTIN, N. K.; BOOTH, R.; STÖVER, H.; DOLAN, K.; VICKERMAN, P. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. **Lancet**, v. 17, p. 1228-1248, 2016.
- ARAÚJO, N. M.; WAIZBORT, R.; KAY, A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. **Infect Genet Evol**, v. 11, n. 6, p. 1199-1207, 2011.
- ASPINALL, E. J.; HAWKINS, G.; FRASER, A.; HUTCHINSON, S. J.; GOLDBERG, D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. **Occupational Medicine**, v. 61, p. 531-540, 2011.
- AZBEL, L.; WICKERSHAM, J. A.; WEGMAN, M. P.; POLONSKY, M.; SULEYMANOV, M.; ISMAYILOV, R.; DVORYAK, S.; ROTBERGA, S.; ALTICE, F. L. Burden of substance

use disorders, mental illness, and correlates of infectious diseases among soon-to-be released prisoners in Azerbaijan. **Drug Alcohol Depend**, v. 1, n. 151, p. 68–75, 2015.

BABUDIEMI, S.; LONGO, B.; SARMI, L.; STARNINI, G.; DORI, L.; SULIGOI, B.; CARONARA, S.; MONARCA, R.; QUERCIA, G.; FLORENZANO, G.; NOVATI, S.; SARDU, A.; IOVINELLA, V.; CASTI, A.; ROMANO, A.; UCCELLA, I.; MAIDA, I.; BRUNETTI, B.; MURA, M. S.; ANDREONI, M.; REZZA, G. Correlates of HIV, HBV, and HCV Infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. **Journal of Medical Virology**, v. 76, p. 311–317, 2005.

BARROS, L. A. S.; PESSONI, G. C.; TELES, S. A.; SOUZA, S. M. B.; MATOS, M. A. M.; MARTINS, R. M. B.; DEL-RIOS, N. H. A.; MATOS, M. A. D.; CARNEIRO, M. A. S. 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**, v. 46, n. 1, p. 24-29, 2013.

BATISTA, S. M. F.; ANDREASI, M. S. A.; BORGES, A. M. T.; LINDENBERG, A. S. C.; SILVA, A. L.; FERNANDES, T. D.; PEREIRA, E. F.; BASMAGE, E. A. M.; CARDOSO, D. D. P. Seropositivity for hepatitis B virus, vaccination coverage, and vaccine response in dentists from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 3, p. 263-267, May 2006.

BECK, J.; NASSAL, M. Hepatitis B virus replication. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 1, p. 48-64, 2007.

BIGATON, G. **Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em população pantaneira de Mato Grosso do Sul**. 2009. 93 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2009.

BLUMBERG, B. S.; ALTEN, H. J.; VISNICH, S. A “new” antigen in leukemia sera. **JAMA**, v. 191, p. 541-546, Feb. 1965.

BLUMBERG, B. S.; ALTON I. S.; LONDON, W. T.; MILLMAN, I. Australia Antigen and Hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 283, n.7, p. 349–54, 1970.

BOTELHO, M. A. O. **Prevalência da soropositividade dos marcadores de hepatite B (HBsAg e anti-HBc) em gestantes em Mato Grosso do Sul, 2004 a 2007**. 2008. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

BOWDEN, S. Serological and molecular diagnosis. **Seminars in Liver Disease**, v. 26, n. 2, p. 97-103, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área técnica de saúde no Sistema Penitenciário. **Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário**. Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**, 3ª edição. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica conjunta nº 02/2013/CGPNI/DEVEP e CGDHRV/DST-AIDS/SVS/MS. Ampliação da oferta da vacina hepatite B para faixa etária de 30 a 49 anos em 2013.** Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais:** 68 p., 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Informa as mudanças para o calendário nacional de vacinação para o ano de 2016.** Brasília, DF, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções:** 120 p., 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais:** 123 p., 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico - Hepatites Virais.** Ano II. Brasília: Ministério da Saúde, n. 31, 2018b.

BUSCH, K; THIMME, R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. **Med Microbiol Immunol**, p. -5-10, 2015.

BURNS, G. S.; THOMPSON, A. J. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 4, n. 12, p. 1-14, 2014.

BRUSS, V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. **Virus Research**, v. 106, n. 2, p. 199-209, Dec. 2004.

CANDOTTI, D.; LIN, C. K.; BELKHIRI, D.; SAKULDAMRONGPANICH, T.; BISWAS, S.; LIN, S.; TEO, D.; AYOB, Y.; ALLAIN, J. P. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. **Gastroenterology**, v. 61, n. 12, p. 1744-53, 2012.

CATALAN-SOARES, B. C.; ALMEIDA, R. T. P.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p. 27-30, 2000.

CAVARETTO, L.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; TELES, S. A.; SOUZA, F. Q.; CARDOSO, W. M.; REZENDE, G. R.; TANAKA, T. S. O.; BANDEIRA, L. M.; CESAR, G. A.; PUGA, M. A. M.; NEPOMUCENO, B. B.; LAGO, B. V.; FERNANDES-FITTS, S. M. Epidemiological and Molecular Analysis of Hepatitis B Virus Infection in Manicurists in Central Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 90, n. 2, p. 277-281, 2017.

CHEN, P.; YUN GAN, Y.; HAN, N.; FANG, W.; LI, J.; ZHAO, F.; HU, K.; RAYNER, S. Computational evolutionary analysis of the overlapped surface (S) and polymerase (P) region

in hepatitis B virus indicates the spacer domain in P is crucial for survival. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. 1-9, 2013.

COELHO, H. C.; OLIVEIRA, S. A. N.; MIGUEL, J. C.; OLIVEIRA, M. L. A.; FIGUEIREDO, J. F. C.; PERDONÁ, G. C.; PASSOS, A. D. C. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em uma prisão brasileira. **Rev Bras Epidemiol**, v. 12, n. 2, p. 124-31, 2009.

CONTRERA-MORENO, L.; ANDRADE, S. M. O.; PONTES, E. R. J. C.; STIEF, A. C. F.; POMPILIO, M. A.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Hepatitis B Virus Infection in a Population Exposed to Occupational Hazards: Firefighters of a Metropolitan Region in Central Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 463–67, 2012.

CROAGH, C. M.; DESMOND, P. V.; BELL, S. J. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. **World J Hepatol**, v. 7, n. 3, p. 289-303, 2015.

CROAGH, C. M.; LUBEL, J. S. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 30, p. 10395-10404, 2014.

COUROUCÉ-PAUTY, A. M.; PLANÇON, A.; SOULIER, J. P. Distribution of HBsAg subtypes in the world. **Vox Sanguinis**, v. 44, n. 4, p. 197-211, Apr. 1983.

CARMAN, W. F. The Clinical Significance of Surface Antigen Variants of Hepatitis B Virus. **Journal of Viral Hepatitis**, p. 11–20, 1997.

DANE, D. S.; CAMERON, C. H.; BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. **Lancet**, v. 1, p. 695-698, 1970.

DEJEAN, A.; SONIGO, P.; WAIN-HOBSON, S.; TIOLLAIS, E. P. Specific hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA through a viral 11-base-pair direct repeat. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, n. 81, v. 17, p. 5350–54, 1984.

DEPEN. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Justiça. Departamento Penitenciário Nacional. Sistema Integrado de Informações Penitenciárias (InfoPen). Acesso em: 10/06/2018, 2017.

DOLAN, K.; WIRTZ, A. L.; MOAZEN, B.; NDEFFO-MBAH, M.; GALVANI, A.; KINNER, S. A.; COURTNEY, R.; MCKEE, M.; AMON, J. J.; MAHER, L.; HELLARD, M.; BEYRER, C.; ALTICE, F. L. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. **Lancet**, v. 388, p. 1089-1102, 2016.

EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 57, n. 1, p. 167-185, 2012.

FARZA, H.; HADCHOUEL, M.; SCOTTO, J.; TIOLLAIS, J. P.; BABINET, C.; POURCEL, C. Replication and gene expression of hepatitis B virus in a transgenic mouse that contains the complete viral genome. **Journal of Virology**, n. 62, v. 11, p. 4144–52, 1988.

FENG, M. C.; FENG, J. Y.; CHEN, Y. H.; CHANG, P. Y.; LU, P. L. Prevalence and knowledge of sexual transmitted infections, drug abuse, and AIDS among male inmates in a Taiwan prison. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, n. 28, 660-666, 2012.

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

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004.

FIALHO, M.; MESSIAS, M.; PAGE-SHAFFER, K.; FARRE, L.; SCHMALB, M.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; RAMOS, M.; BRITES, C. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. **AIDS Behav**, v. 12, p. 17-24, 2008.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; SENEFONTE, F. R. A.; LOPES, A. H. A.; MORAIS, O. O.; SOUZA JÚNIOR, V. G.; MAIA, T. L.; DUARTE, G. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 2, p. 181-187, mar./abr. 2007.

FITZSIMONS, D. F.; DAVID, HENDRICKX, G.; VORSTERS, A.; PIERRE VAN-DAMME, P. Hepatitis B Vaccination: A Completed Schedule Enough to Control HBV Lifelong?: Milan, Italy, 17-18 November 2011. **Vaccine**, n. 31, v. 4, p. 584-90, 2013.

FONSECA, J. C. F. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 322-330, maio/jun. 2010.

FRANCO, E.; BAGNATO, B.; MARINO, M. G.; MELELEO, C.; SERINO, L.; ZARATTI, L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. **World J Hepatol**, v. 4, n. 3, p. 74-80, 2012.

FREITAS, S. Z.; SOARES, C. C.; TANAKA, T. S. O.; LINDENBERG, A. S. C.; TELES, S. A.; TORRES, M. S.; MELLO, F. C. A.; MENDES-CORRÊA, M. C.; RIBAS, F. S.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Prevalence, Risk Factors and Genotypes of Hepatitis B Infection among HIV-Infected Patients in the State of MS, Central Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 5, p. 473-80, 2014.

GAO, W.; HU, J. Formation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: removal of genome-linked protein. **Journal of Virology**, v. 81, n. 12, p. 6164-6174, 2007.

GANEM, D.; VARMUS H. E. The molecular biology of the hepatitis B viruses. **Annu Rev Biochem**, v. 56, p. 651-693, 1987.

GANEM, D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. **Curr Top Microbiol Immunol**, p. 61-83, 1991.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. **New England Journal of Medicine**, v. 350, p. 1118-1129, Mar. 2004.

GERLICH, W. H.; BRUSS, V. Functions of Hepatitis B Virus Proteins and Molecular Targets for Protective Immunity. **Hepatitis B Vaccines in Clinical Practice**, p. 41–82. New York: Marcel Dekker, 1993.

GERLICH, W. H.; GLEBE, D.; SCHUTTLER, C. G. Deficiencies in the standardization and sensitivity of diagnostic tests for hepatitis B virus. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 14, p. 16-21, 2007.

GERLICH, W. H. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives. **Med Microbiol Immunol**, v. 204, n. 1, p. 39-55, 2015.

GÉTAZ, L.; CASILLAS, A.; SIEGRIST, C. A.; CHAPPUIS, F.; TOGNI, G.; TRAN, N. T.; BAGGIO, S.; NEGRO, F.; GASPOZ, J. M.; WOLFF, H. Hepatitis B prevalence, risk factors, infection awareness and disease knowledge among inmates: a cross-sectional study in Switzerland's largest pre-trial prison. **Journal of Global Health**, v. 8, n. 2, p. 1-11, 2018.

GISH, R. G.; DADO, B. D.; LAI, C.; LOCARNINI, S. A.; LAU, Y. N.; LEWIS, D. L.; SCHLUEP, T. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. **Antiviral Res**, v. 121, p. 47-58, 2015.

GRIMM, D.; THIMME, R.; BLUM, H. E. HBV life cycle and novel drug targets. **Hepatol Int**, n. 5, v. 2, p. 644–653, 2011.

GUANG-WEN, C. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. **World Journal of Gastroenterology**, n. 15, v. 46, p. 5761–69, 2009.

GUEDES, L. S. A. L. **Mudanças no perfil epidemiológico e molecular da infecção pelo vírus da hepatite B em comunidades afrodescendentes de Mato Grosso do Sul**. 2017. 97 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2017.

HAGENBUCH, B.; MEIER, P. J. Molecular cloning, chromosomal localization, and functional characterization of a human liver Na⁺/bile acid cotransporter. **J Clin Invest**, v. 93, n. 3, p. 1326–1331, 1994.

HASSAN, Z. K.; MOHAMED M.; MANSOR, T. M.; ZEKRI, A. R. N. Occult HBV Infection among Egyptian Hepatocellular Carcinoma Patients. **Virology Journal**, v. 90, 2011.

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E.; HAIDA, C. HBV virological assessment. **Journal of Hepatology**, v. 44, p. s71- s76, 2006.

HOLLINGER, F. B. Hepatitis B virus genetic diversity and its impact on diagnostic assays. **J Viral Hepat**, v. 14, n. 1, p. 11-15, 2007.

HOYA, P. S.; MARCO, A.; GARCÍA-GUERRERO, J.; RIVERA, A. Hepatitis C and B prevalence in Spanish prisons. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 30, p. 857–862, 2011.

ICPS. International Centre for Prison Studies. **World Prison Brief**. King's College London, 2018.

IGLECIAS, L. M. M.; PUGA, M. A. M.; POMPILIO, M. A.; TELES, S. A.; CRODA, J.; LIMA, L. A.; LAGO, B. V.; MARTINS, R. M. B.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Epidemiological study of hepatitis b virus among prisoners with active tuberculosis in central brazil. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n.11, p. 1509–15, 2016.

JINDAL, A.; KUMAR, M.; SARIN, S. K. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. **Liver Int**, v. 33, p. 164-175, 2013.

KHAJEDALUEE, M.; BABAEI, U. M.; VAKILI, R.; VALIZADE, N.; HOMAEI SHANDIZ, F.; ALAVIAN, S.M.; SEYED NOZADI, M.; JAZAYERI, S. M.; HASSANNIA, T. Sero-Prevalence of Bloodborne Tumor Viruses (HCV, HBV, HTLV-I and KSHV Infections) and Related Risk Factors among Prisoners in Razavi Khorasan Province, Iran, in 2008. **Hepatitis Monthly**, v. 16, n. 12, 2016.

KANN, M.; SCHMITZ, A.; RABE, B. Intracellular transport of hepatitis B virus. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 1, p. 39–47, 2007.

KOMATSU, H. Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 27, p. 8998-9016, 2014.

KURBANOV, F.; TANAKA, Y.; MIZOKAMI, M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. **Hepatol Res**, v. 40, n. 1, p. 14-30, 2010.

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. 456-464, 2005.

KRAMVIS, A.; KEW, M. C. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. **Hepatology Research**, n. 37, p. 9-19, 2007.

KRAMVIS, A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. **Intervirology**, v. 57, n. 3-4, p. 141-150, 2014.

KRUGMAN, S. Hepatitis B: historical aspects. **American Journal of Infection Control**, v. 17, n. 3, p. 165-167, 1989.

KWAK, M. S.; KIM, Y. J. Occult hepatitis B virus infection. **World J Hepatol**, v. 6, n. 12, p. 860-869, 2014.

KWON, S. Y.; LEE, C. H. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **Korean J Hepatol**, v. 17, p. 87-95, 2011.

LAGO, B. V. et al. Hepatitis B virus subgenotype A1: evolutionary relationships between Brazilian, African and Asian isolates. **PLoS One**, v. 9, n. 8, p. 1-9, 2014.

LAMPE, E.; MELLO, F. C. A.; ESPÍRITO-SANTO, M. P.; OLIVEIRA, C. M. C.; BERTOLINI, D. A.; GONÇALES, N. S. L.; MOREIRA, R. C.; FERNANDES, C. A. S.; NASCIMENTO, H. C. L.; GROTTTO, R. M. T. Nationwide overview of the distribution of

hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. **Journal of General Virology**, v. 98, n. 6, p. 1389-1398 Jun. 2017.

LAMPERTICO, P.; AGARWAL, K.; BERG, T.; BUTI, M.; HARRY, L. A.; GEORGE, J.; ZOULIM, F.; FRANK TACKE, F. Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. **Journal of Hepatology**, 2017.

LIANG, T. J. Hepatitis B: The virus and disease. **Hepatol**, v. 49, p. 13-21, 2009.

LIAW, Y. F.; CHU, C. M. Hepatitis B virus infection. **Lancet**, v. 373, n. 9663, p. 582-592, 2009.

LINDENBERG, A. S. C.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; PUGA, M. A.; TANAKA, T. C. O.; CUNHA, R. V. Decrease in hepatitis B prevalence among blood donors in Central-West Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 19, n. 7, p. 1-3, 2013.

LIU, X.; ZHU, C.; LI, J.; XU, F.; HUANG, G.; XU, L.; ZHANG, B. HBV Upregulates CtBP2 Expression via the X Gene. **BioMed Research International**, 2018.

LOCARNINI, S.; MCMILLAN, J.; BARTHOLOMEUSZ, A. The Hepatitis B Virus and Common Mutants. **Seminars in Liver Disease**, n. 23, p. 5–20, 2003.

LOCARNINI, S.; HATZAKIS, A.; CHEN, D. S.; LOK, A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. **J Hepatol**, v. 62, n. 1S, p. S76-S86, 2015.

LOK, A.S. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. **Journal of Hepatology**, v. 32, suppl. 1, p. 89-97, 2000.

LOK, A. S.; MCMAHON, B. J.; BROWN, R. S.; WONG, J. W.; AHMED, A. T.; FARAH, W.; ALMASRI, J.; ALAHDAB, F.; BENKHADRA, K.; MOUCHLI, M. A.; SINGH, S.; MOHAMED, E. A.; ABU-DABRH, A. M.; PROKOP, L. J.; WANG, Z.; MURAD, M. H.; MOHAMMED, K. Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Viral Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Hepatology**, v. 63, n.1, p. 284–306, 2016.

LURMAN A. Eine icterus epidemic. **Berlin Klin Wochenschr**, v. 22, p. 20-22, 1885.

MACCALLUM, F. O.; BAUER, D. J. Homologous serum hepatitis. **Lancet**, p. 691–692, 1947.

MAERRAWI, E. L.; CARVALHO, H. B. Prevalence and risk factors associates with HIV infection, hepatitis and syphilis in a state prison of São Paulo. **International Journal of STD & AIDS**, v. 26, n. 2, p. 120-127, 2015.

MAHFOUD, Z.; KASSAK, K.; KREIDIEH, K.; SHAMRA, S.; RAMIA, S. Prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B and hepatitis C and risk factors in prisoners in Lebanon. **J Infect Dev Ctries**, v. 4, n. 3, p. 144-149, 2010.

MAHONEY, F. J. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 2, p. 351–66, 1999.

MALIK, A. H.; LEE, W. M. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. **Annals of internal medicine**, v. 132, n. 9, p. 723-731, 2000.

MARCELLIN, P.; AHN, S. H.; CHUANG, W. L.; HUI, A. J.; TABAK, F.; MEHTA, R.; PETERSEN, J.; LEE, C. M.; MA, X.; CARUNTU, F. A.; TAK, W. Y.; ELKHASHAB, M.; LIN, L.; WU, G.; MARTINS, E. B.; CHARUWORN, P.; YEE, L. J.; LIM, S. G.; FOSTER, G. R.; FUNG, S.; MORANO, L.; SAMUEL, D.; AGARWAL, K.; IDILMAN, R.; STRASSER, S. I.; BUTI, M.; GAETA, G. B.; PAPANICOLAOU, G.; FLISIAK, R.; CHAN, H. L. Predictors of Response to Tenofovir Disoproxil Fumarate plus Peginterferon Alfa-2a Combination Therapy for Chronic Hepatitis B. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 44, n. 9, p. 957-66, 2016.

MARTELLI, C. M.; ANDRADE, A. L.; CARDOSO, D. D.; SOUSA, L. C.; SILVA, S. A.; SOUSA, M. A.; SILVA, S. A.; SOUSA, M. A.; ZICKER, F. Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B pelos marcadores HBsAg e anti-HBs em prisioneiros e primodoadores de sangue. **Rev Saúde Pública**, v. 24, p. 270-6, 1990.

MARTIN-VILCHEZ, S.; LARA-PEZZI, E.; TRAPERO-MARUGÁN, M.; MORENO-OTERO, R.; SANZ-CAMENO, P. The Molecular and Pathophysiological Implications of Hepatitis B X Antigen in Chronic Hepatitis B Virus Infection. **Reviews in Medical Virology**, n. 21, v.5, p. 315-29, 2011.

MENDONÇA, J. S.; VIGANI, A. G. História natural da hepatite B aguda e crônica. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, suppl 1, p. s15-s18, 2006.

MELLO, F. C. A.; SOUTO, F. J. D.; NABUCO, L. C.; VILLELA-NOGUEIRA, C. A.; COELHO, H. S. M.; FRANZ, H. C. F.; SARAIVA, J. C. P.; VIRGOLINO, H. A.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MELO, M. M. M.; MARTINS, R. M. B.; GOMES, S. A. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. **Biomed Central Microbiology**, London, v. 7, n. 103, p. 1-9, Nov. 2007.

MILICH, D.; LIANG, T. J. Exploring the Biological Basis of Hepatitis B E Antigen in Hepatitis B Virus Infection. **Hepatology**, v. 38, n. 5, p. 1075-86, 2003.

MORAIS, L. Q.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; FROTA, O. P.; CONTRERA, L.; CARVALHO, P. R. T.; FERNANDES, F. R. P. Hepatitis B in nursing professionals: prevalence and occupational risk factors. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 24, n. 3, 2016.

MOTTA-CASTRO, A. R. C.; YOSHIDA, C. F. T.; LEMOS, C. R. S.; OLIVEIRA, J. M.; CUNHA, R. V.; LEWIS-XIMENES, L. L.; CABELLO, P. H.; LIMA, K. M. B.; MARTINS, R. M. B. Seroprevalence of hepatitis B virus infection among na afro-descendent community in Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 1, p. 13-17, 2003.

MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MARTINS, R. M. B.; YOSHIDA, C. F. T.; TELES, S. A.; PANIAGO, A. M.; LIMA, K. M. B.; GOMES, S. A. Hepatitis B virus infection in isolated afro-brazilian communities. **Journal of Medical Virology**, London, v. 77, n. 2, p. 188-193, Oct. 2005.

MOTTA-CASTRO, A. R. C.; MARTINS, R. M. B.; ARAUJO, N. M.; NIEL, C.; FACHOLI, G. B.; LAGO, B. V.; MELLO, F. C. A.; GOMES, S. A. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in an isolated Afro-Brazilian community. **Archives of Virology**, v. 153, p. 2197-2205, Nov. 2008.

NASSAL, M.; RIEGER, A. An Intramolecular Disulfide Bridge between Cys-7 and Cys61 Determines the Structure of the Secretory Core Gene Product (E Antigen) of Hepatitis B Virus. **Journal of Virology**, v. 67, n. 7, p. 4307–15, 1993.

NASSAL, M.; SCHALLER, H. Hepatitis B virus replication-an update. **J Viral Hepat**, v. 3, p. 217-226, 1996.

NEEFE, J. R.; SYDNEY S. G.; JOSEPH, S. JR. Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis: Studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. **The American Journal of Medicine**, v. 1, n. 1, p. 3–22, 1946.

NI, Y.; LEMPP, F. A.; MEHRLE, S.; NKONGOLO, S.; KAUFMAN, C.; FÄLTH, M.; STINDT, J.; KÖNIGER, C.; NASSAL, M.; KUBITZ, R.; SÜLTMANN, H.; URBAN, S. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. **Gastroenterology**, v. 146, n. 4, p. 1070-1083, 2014.

NOKHODIAN, Z.; YAZDANI, M. R.; YARAN, M.; SHOAEI, P.; MIRIAN, M.; ATAEI, B.; BABAK, A.; ATAIE, M. Prevalence and Risk Factors of HIV, Syphilis, Hepatitis B and C Among Female Prisoners in Isfahan, Iran. **Hepat Mon.**, v. 12, n. 7, p. 442-447, 2012.

NORDER, H.; COUROUCÉ, A. M.; COURSAGET, P.; ECHEVARRIA, J. M.; SHOU-DONG, L.; MUSHAHWAR, I. K.; ROBERTSON, B. H.; LOCARNINI, S.; LARS, M. O. Genetic Diversity of Hepatitis B Virus Strains Derived Worldwide: Genotypes, Subgenotypes, and HBsAg Subtypes. **Intervirology**, n. 47, v. 6, p. 289–309, 2004.

OKAMOTO, H.; TSUDA, F.; SAKUGAWA, H. SASTROSOEWIGNJO, R. I.; IMAI, M.; MIYAKAWA, Y.; MAYUMI, M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide 99 sequence: comparison of surface antigen subtypes. **Journal of General Virology**, v. 69, p. 2575-2583, 1988.

ORLANDO, R.; FOGGIA, M.; MARAOLO, A. E.; MASCOLO, S.; PALMIERO, G.; TAMBARO, O.; TOSONE. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 34, n. 6, p. 1059-1070, 2015.

PAPASTERGIOU, V.; LOMBARDI, R.; DOUGLAS MACDONALD, D.; TSOCHATZIS, E. A. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. **Current Hepatology Reports**, v. 14, n. 3, p. 171–78, 2015.

PASSOS, A. D. C. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, p. 30-36, jan./mar. 2003.

PATIENT, R.; HOURIOUX, C.; ROINGEARD, P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. **Cell Microbiol**, v. 11, n. 11, p. 1561–1570, 2009.

PAWLOTSKY, J. M.; DUSHEIKO, G.; HATZAKIS, A.; LAU, D.; LAU, G.; LIANG, T. J.; LOCARNINI, S.; MARTIN, P.; RICHMAN, D. D.; ZOULIM, F. Virologic Monitoring of Hepatitis B Virus Therapy in Clinical Trials and Practice: Recommendations for a Standardized Approach. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 405–15, 2008.

PERKINS, J. A., 2002. Disponível em: < [http:// www.rit.edu/~japfaa/infectious.html](http://www.rit.edu/~japfaa/infectious.html).

PEREIRA, L. M. M. B.; MARTELLI, C. M. T.; MERCHÁN-HAMANN, E.; MONTARROYOS, U. R.; BRAGA, M. C.; LIMA, M. L. C.; CARDOSO, M. R. A.; TURCHI, M. D.; COSTA, M. A.; ALENCAR, L. C. A.; MOREIRA, R. C.; FIGUEIREDO, G.M.; XIMENES, R. A. A. Population-Based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**, v. 81, n. 2, p. 240-247, 2009.

PRINCE, A. M. Relation of Australia and SH antigens. **Lancet**, v. 2, n. 7565, p. 462-463, 1968.

PONDÉ, A. A. R. Atypical Serological Profiles in Hepatitis B Virus Infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 32, n. 4, p. 461–76, 2013.

PONDÉ, R. A. Molecular mechanisms underlying HBsAg negativity in occult HBV infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 34, n. 9, p. 1709-1731, 2015.

PONTISSO, P.; PETIT, M. A.; BANKOWSKI, M. J.; PEEPLES, M. E. Human liver plasma membranes contain receptors for the hepatitis B virus pre-S1 region and, via polymerized human serum albumin, for the pre-S2 region. **Journal of Virology**, v. 63, n. 5, p. 1981–88, 1989.

PUGA, M. A. M.; BANDEIRA, L. M.; WEIS, S. M. S.; FERNANDES, F. R. P.; LISIE SOUZA CASTRO, L. S.; TANAKA, T. S. O.; REZENDE, G. R.; TELES, S. T.; CASTRO, V. O. L.; MURAT, P. G.; CAPELIN, G. J. M.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. High-risk behaviors for hepatitis B and C infections among female sex workers. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 51, n. 2, p. 198-202, 2018.

RAIMONDO, G.; ALLAIN, J. P.; BRUNETTO, M. R.; BUENDIA, M. A. B.; CHEN, D. S.; COLOMBO, M.; CRAXI, A.; DONATO, F.; FERRARI, C.; GAETA, G. B.; GERLICH, W. H.; LEVRERO, M.; LOCARNINI, S.; MICHALAK, T.; MONDELLI, M. U.; PAWLOTSKY, J. M.; POLLICINO, T.; PRATI, D.; PUOTI, M.; SAMUE, D.; SHOUVAL, D.; SMEDILE, A.; SQUADRITO, G.; TRÉPO, C.; VILLA, E.; WILL, H.; ZANETTI, A. R.; ZOULIM, F. Statements from the Taormina Expert Meeting on Occult Hepatitis B Virus Infection. **Journal of Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 652–57, 2008.

RAIMONDO, G.; ALLAIN, J. P.; BRUNETTO, M. R.; BUENDIA, M. A. B.; CHEN, D. S.; COLOMBO, M.; CRAXI, A.; DONATO, F.; FERRARI, C.; GAETA, G. B.; GERLICH, W. H.; LEVRERO, M.; LOCARNINI, S.; MICHALAK, T.; MONDELLI, M. U.; PAWLOTSKY, J. M.; POLLICINO, T.; PRATI, D.; PUOTI, M.; SAMUE, D.; SHOUVAL, D.; SMEDILE, A.; SQUADRITO, G.; TRÉPO, C.; VILLA, E.; WILL, H.; ZANETTI, A. R.; ZOULIM, F. Occult HBV infection. **Semin Immunopathol**, v. 35, n. 1, p. 39-52, 2013.

RAVLIJA, J.; VASILJ, I.; MARIJANOVI, I.; VASILJ, M. RISK BEHAVIOUR OF PRISON INMATES IN RELATION TO HIV/STI. **Psychiatria Danubina**, v. 26, n. 2, p. 395–401, 2014.

REEKIE, J. M.; LEVY, M. H.; RICHARDS, A. H.; WAKE, C. J.; SIDDALL, D. A.; BEASLEY, H. M.; KUMAR, S.; BUTLER, T. G. Trends in prevalence of HIV infection, hepatitis B and hepatitis C among Australian prisoners — 2004, 2007, 2010. **MJA**, v. 200, p. 277-280, 2014.

REZENDE, G. R. **Infecção pelo vírus da hepatite B em homens que fazem sexo com homens em Campo Grande-MS: aspectos epidemiológicos, moleculares e de vacinação contra hepatite B**. 2014. 113 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2014.

ROBINSON, W. S. Hepadnaviridae and Their Replication. In FIELDS, B. N. & KNIPE, D. M. (Eds.) **Virology**, 2 ed, p. 2137–69. New York: Raven Press, 1990.

ROBINSON, W. S.; DAVID, A. C.; RICHARD, L. G. DNA of a Human Hepatitis B Virus Candidate. **Journal of Virology**, n. 14, v. 2, p. 384–91, 1974.

RODRIGUES, F. P. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em usuários de drogas ilícitas em Campo Grande, MS**. 2006. 74f. Dissertação (Mestrado em Cuidado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem, Goiânia, 2006.

ROGERS, N.; LUBMAN, D. I. An accelerated hepatitis B vaccination schedule for young drug users. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 29, n. 4, 2005.

ROMERO, M.; MADEJÓN, A.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, C.; GARCÍA-SAMANIEGO, J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 12, p. 1549-1552, 2011.

SAMAL, J.; KANDPAL, M.; VIVEKANANDAN, P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. **Clin Microbiol Rev**, v. 25, n. 1, p. 142-163, 2012.

SANCHES, G. B. S.; HONER, M. R.; PONTES, E. R. J. C.; AGUIAR, J. I.; IVO, M. L. Caracterização soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais de saúde da atenção básica no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Panamericana de Infectologia**, Washington, v. 10, n. 2, p. 17-22, maio 2008.

SCHWEITZER, A.; HORN, J.; MIKOLAJCZYK, R. T.; KRAUSE, G.; OTT, J. J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1546-1555, 2015.

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

SEEGER, C.; MASON, W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. **Virology**, v. 479, p. 672-686, 2015.

SEEGER, C.; ZOULIM, F.; MASON, W. S. Hepadnaviruses. In **Fields Virology**, 6^o ed, p. 2185–2221, 2013.

SHI, Y. H. Correlation between Hepatitis B Virus Genotypes and Clinical Outcomes. **Japanese Journal Infectious Diseases**, v. 65, n. 6, p. 476-482, June 2012.

SOUTO, F. J. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n.1, p. 11-23, 2016.

SQUADRITO, G.; SPINELLA, R.; RAIMONDO, G. The clinical significance of occult HBV infection. **Ann Gastroenterol**, v. 27, n. 1, p. 15-19, 2014.

STABILE, A. C. **Infecção pelo vírus da hepatite B em usuários de cocaína, crack e similares em Campo Grande, Mato Grosso do Sul**. 2016. 107 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2016.

STIEF, A. C. F.; MARTINS, R. M. B.; ANDRADE, S. M. O.; POMPILIO, M. A.; FERNANDES, S. M.; MURAT, P. G.; MOUSQUER, G. J.; TELES, S. A.; CAMOLEZ, G. R.; FRANCISCO, R. B. L.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in State fo Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 5, p. 512-515, Sept./Oct. 2010.

TAJIRI, K.; SHIMIZU, Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 23, p. 7074-7083, 2015.

TANWAR, S.; DUSHEIKO, G. Is There Any Value to hepatitis B virus genotype analysis? **Curr Gastroenterol Rep**, v. 14, n. 1, p. 37-46, Feb. 2012.

TATEMATSU, T. 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. 22, n. 4, p. 10538-10547, 2009.

TERRAULT, N. A.; BZOWEJ, N. H.; CHANG, K. M.; HWANG, J. P.; JONAS, M. J.; MURAD, M. H. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. **Hepatology**, n. 63, v. 1, p. 261–83, 2016.

THOMAS, E.; YONEDA, M.; SCHIFF, E. R. Viral hepatitis: past and future of HBV and HDV. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 5, n. 2, p. 1-11, 2015.

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

TORBENSON, M.; THOMAS, D. L. Occult Hepatitis B. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 479–86, 2002.

TRÉPO, C.; CHAN, H. L.; LOK, A. Hepatitis B virus infection. **Lancet**, v. 384, n. 9959, p. 2053-2063, 2014.

TRESÓ, B.; BARCSAY, E.; TARJÁN, A.; HORVÁTH, G.; DENCS, A.; HETTMANN, A.; CSÉPAI, M. M.; GYŐRI, Z.; RUSVAI, E.; TAKÁCS, M. Prevalence and correlates of HCV, HVB, and HIV infection among prison inmates and Staff, Hungary. **Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine**, v. 89, n. 1, 2012.

URBAN, S.; SCHULZE, A.; DANDRI, M.; PETERSEN, J. The replication cycle of hepatitis B virus. **J Hepatol**, v. 52, n.2, p. 282–284, 2010.

VILLAR, L. M.; MEDINA CRUZ, H. M.; BARBOSA, J. R.; BEZERRA, C. S.; PORTILHO, M. M.; SCALIONI, L. P. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. **World J Virol**, v. 4, n. 4, p. 323-342, 2015.

OKOCHI, K; MURAKAMI, S. Observations on Australia antigen in Japanese. **Vox Sang**, v. 15, n. 4, p. 374-85, 1968.

XIMENES, R. A. D. A.; PEREIRA, L. M. B.; MARTELLI, C. M. T.; MERCHÁN-HAMANN, E.; STEIN, A. T.; FIGUEIREDO, G. M.; BRAGA, M. C.; MONTARROYOS, U. R.; BRASIL, L. M.; TURCHI, M. D.; FONSECA, J. C. F.; LIMA, M. L. C.; ALENCAR, L. C. A.; COSTA, M.; CORAL, G.; MOREIRA, R. C.; CARDOSO, M. R. A. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 9, p. 1693-1704, Sept. 2010.

XIN, XUAN, X.; LIU, X. H. Molecular Mechanism of HBx Protein Function in HBv Related Hepatocellular Carcinoma Carcinogenesis. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 2, 2016.

XU, Q.; GU, S.; LIANG, J.; LIN, Z.; ZHENG, S.; YAN, J. The biological function of Hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma. **Oncology Research**, 2018.

WEI, Y.; NEUVEUT, C.; TIOLLAIS, P.; BUENDIA, E. M. A. Molecular Biology of the Hepatitis B Virus and Role of the X Gene. **Pathologie-Biologie**, n. 58, v. 4, p. 267–72, 2010.

WEIS, S. M. S. **Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite B em catadores de materiais recicláveis em Campo Grande, MS**. 2017. 70 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infeciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis B - Fact Sheet nº 204**. Geneva: WHO, 2017.

YAN, H.; ZHONG, G.; XU, G.; HE, W.; JING, Z.; GAO, Z.; HUANG, Y.; QI, Y.; PENG, B.; WANG, H.; FU, L.; SONG, M.; CHEN, P.; GAO, W.; REN, B.; SUN, Y.; CAI, T.; FENG, X.; SUI, J.; LI, W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. **Elife**, v. 1, p. 1-28, 2012.

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. 583-592, 2015.

YAPALI, S.; TALAAT, N.; LOK, A. S. Management of Hepatitis B: Our Practice and how it relates to the guidelines. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 1, p. 16–26, 2014.

ZHEN-HUA, Z. Z.; WU, C.; CHEN, X.; LI, X.; LI, J.; LU, M. Genetic variation of hepatitis B virus and its significance for pathogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, n. 22, v. 1, p. 126–44, 2016.

ZHONG-LIAO FANG, Z.; ZHUANG, H.; WANG, X.; GE, X., HARRISON, T. J. Hepatitis B Virus Genotypes, Phylogeny and Occult Infection in a Region with a High Incidence of Hepatocellular Carcinoma in China. **World Journal of Gastroenterology**, n. 10, v. 22, p. 3264–68, 2004.

ZIAEE, M.; SHARIFZADEH, G.; NAMAEE, M. H.; FERREIDOUNI, M. Prevalence of HIV and Hepatitis B, C, D Infections and Their Associated Risk Factors among Prisoners in Southern Khorasan Province, Iran. **Iranian J Publ Health**, v. 43, n. 2, p. 229-234, 2014.

5 APÊNDICES

5.1 ARTIGO 1: Revista International Journal of Infectious Diseases (Qualis A3)

1 **Prevalence, incidence and associated factors for HBV infection among male and female**
2 **prisoners in Central Brazil: a multicenter study**

3
4 Short title

5 **HBV infection among male and female prisoners**

6
7 Rezende GR¹, Lago BV^{4,5*}, Puga MA¹, Bandeira LM¹, Pompilio MA¹, Castro VOL¹, Tanaka
8 TS¹, Cesar GA¹, Oliveira SMVL¹, Yassuda RTS⁶, Simionatto S³, Weis SMS¹, Basílio SF⁶;
9 Croda J^{1,2}, Motta-Castro ARC^{1,2*}

10
11 *Correspondence: Barbara V. Lago (Fiocruz. Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro,
12 RJ, Brazil. barbaravlago@gmail.com, Tel: +55 21 25621799) and Ana Rita C. Motta-Castro
13 (UFMS. Cidade Universitária, Av. Costa e Silva, s/n, Campo Grande, MS,
14 arcm.castro@hotmail.com, tel: +55 67 3345-7961)

15
16 ¹Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

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

18 ³Federal University of Grande Dourados, Dourados, MS, Brazil.

19 ⁴Oswaldo Cruz Institute, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

20 ⁵Immunobiological Technology Institute, Fiocruz, RJ, Brazil

21 ⁶Division of Health, State Agency of the Administration of Prisons, MS, Brazil

22

23

24 **Abstract:**

25 **Background:** Prison population are at high risk for hepatitis B virus (HBV) infection. The
26 aim of this study was to assess the prevalence, incidence, HBV associated factors and the
27 circulating genotypes/subtypes. **Methods:** A total of 3,368 prisoners from 12 closed prisons
28 were randomly recruited for a cross-sectional study. In addition, a cohort study was
29 conducted 12 months after and included 1,656 individuals. Participants underwent an
30 interview and blood collection for the detection of HBV serological markers and HBV-DNA
31 phylogenetic analysis. **Results:** HBV exposure (anti-HBc+) was 9.8% (95% CI: 8.8-10.8);
32 11.2% were female and 9.6% were male. HBsAg+ was 0.6%. Only 31.4% of the participants
33 had HBV vaccination like profile (anti-HBs+ alone; 30.4% male vs. 36.8% female;
34 $p=0.004$). Most individuals were susceptible to HBV (60.2% female vs. 52.2% male,
35 $p=0.001$). HBV isolates were classified as genotypes A (45.4%), D (27.3%) and F (27.3%).
36 In male, HBV exposure was associated with increased age. Male prisoners had more
37 evidence of HCV/HBV co-infection (10.7%) than females (3.4%) and the frequency of
38 *Treponema pallidum* infection was higher in female prisoners (39.7) when compared with
39 male (19.1%). The incidence of HBV was 0.18/100 person-years (95% CI=0.12%–0.25%).
40 **Conclusions:** Our results indicate a high prevalence of HBV exposure in prisoners. Despite
41 the low incidence of this infection, the occurrence of new cases indicates the need to
42 implement preventive measures.

43

44 **Keywords:** HBV infection, Prisoners, Epidemiology.

45

46

47

48 **1. Introduction**

49 Worldwide, it is estimated that over 257 million people are at risk of liver cirrhosis and
50 hepatocellular carcinoma due to chronic hepatitis B virus (HBV) infection[1]. In Brazil,
51 approximately 17,000 new cases are reported annually, evidencing the impact of this disease
52 on public health[2]. HBV infection is still a challenge to public health services and requires
53 specific prevention actions, particularly focusing on the key populations, such as the
54 prisoners[1].

55 Brazil has the third largest prison population in the world, with 682,901 people in penal
56 institutions. The state of Mato Grosso do Sul (MS) has the highest rate of incarceration, where
57 18,688 share a space planned for 7,731 people[3]. In this setting, most imprisonments are due
58 to drug-related crimes, since MS is border with the two biggest marijuana and cocaine
59 producers - Paraguay and Bolivia, respectively[4].

60 Prison populations are at high risk of blood and sexually transmitted infections (STIs)
61 due to illicit drug use, sharing of tattooing/piercing needles, unprotected homosexual
62 activities while incarcerated and restricted access to healthcare and other prevention
63 measures [5]. HBV infection is a major concern in prison population with a global incidence
64 estimate of 0.8%-3.8% per 100 person-years (py)[6-9].

65 Despite transmission events are greatly increased in prisons, HBV and other infectious
66 diseases can not only be spread in this setting, but also outside. Since most people in prison
67 return to community after the incarceration time, information on disease prevalence,
68 incidence and chain of transmission can improve health care services and guide future
69 interventions[10]. If on one hand, the prison setting represents a challenge in the HBV
70 control, on the other hand, it provides an opportunity for treatment and prevention of new
71 infections within and outside the prison environment[11].

72 This multicenter study discussed the prevalence, within-prison incidence and associated
73 factors with HBV infection among male and female prisoners in the Central region of Brazil.

74 **2. Materials and Methods**

75 *2.1. Study population*

76

77 Based on the information from the State Agency of the Administration of Prisons, at the
78 time of data collection there were 9,913 inmates in 21 closed penal institutions that comprise
79 the total closed subset. First, a multicenter cross-sectional study was conducted in 12 prisons,
80 with 7,221 inmates, located in Campo Grande, Corumbá, Dourados, Ponta Porã and Três
81 Lagoas, the five largest cities in the state. A total of 3,368 prisoners, from 12 of the 21 high
82 security prisons of the state of Mato Grosso do Sul, Central Brazil, were randomly recruited
83 between March 2013 and March 2014. The sample size was calculated based on the expected
84 2% prevalence of HIV with a variation of 1%, power of 80% and alpha-type error of 5%. We
85 added 20% more individuals (total, 3,771 prisoners) to account for anticipated loss due to
86 refusal to participate[12]. Proportional stratified sampling was performed using each prison as
87 a unit of randomization. At the time of data collection, inmates were ordered numerically in
88 ascending order from the lists provided by the prison administrators, and a list of random
89 numbers was generated using the Epi-Info 6.04 software (Atlanta, GA, USA). Eligibility
90 criteria were 18 years of age or older, being an inmate in a closed prison system, be able to
91 consent for themselves, suitable to be interviewed by a researcher alone (no risk markers).

92 In addition, one year after the first investigation, a prospective of a cohort study was
93 conducted from December 2014 to January 2015 to estimate the incidence rate of HBV
94 infection. The inclusion criteria was (i) not leave prisons (for any reason) during this period;
95 (ii) accepting to be interviewed regarding pre-defined risk-factors associated with
96 reinfection; (iii) being susceptible to HBV infection (HBsAg negative and/or total anti-HBc
97 negative) or had no HBV vaccination like profile serological marker of hepatitis B vaccine
98 immunity (anti-HBs alone negative) in the cross-section survey conducted one year
99 before[12].

100 Incidence of infection was defined as the average number of new infections (cohort study)
101 in baseline seronegative subjects per 100 person-years (py) of follow-up. After invited to
102 participate in the research study, a member of the study staff explained the study aims and
103 procedures, highlighting that their participation was voluntary and confidential. The voluntary
104 participants signed written informed consent and separately, answered a questionnaire
105 regarding socioeconomic and demographic characteristics, previous incarcerations, as well as
106 individual risk behaviors for HBV infections and others sexually transmitted infections (STIs).
107 Blood samples were collected and samples aliquots were stored at -20°C for further serological
108 and molecular analysis.

109 The study protocol, informed consent, and questionnaire were approved by the Ethics
110 Committee of the Universidade Federal da Grande Dourados, under protocol number 191.877,
111 CAAE 05598912.00000.5160.

112

113 *2.2. Serological tests*

114

115 All serum samples were tested for the presence of HBV serological markers (HBsAg, anti-
116 HBs and total anti-HBc), HIV (anti-HIV-1/2) and hepatitis C (anti-HCV) infections by using
117 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, DiaSorin S.p.A). The HBsAg positive samples
118 were submitted to anti-HBc IgM, HBeAg and anti-HBe detection (Biokit S.A., Bioelisa,
119 Spain). The HCV positivity was considered in individuals who were positive for anti-HCV by
120 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA–Murex Diagnostics, UK) and confirmed by
121 “line immunoassay” (INNO-LIA III HCV Ab, Innogenetics, Belgic). Positive samples were
122 submitted to detection of HCV RNA by Real Time HCV assay (qPCR) (Abbott RealTime
123 HCV®) described by Puga et al., 2017[12]. The anti-HIV-1/2 was determined using enzyme
124 immunosorbent assay and confirmed by Western Blot assay as described by Sgarbi et al.,
125 2015[13]. The prevalence of lifetime syphilis was determined using a treponemal test (ELISA;

126 ICE*Syphilis, DiaSorin, Saluggia, Italy). Active syphilis was defined as a VDRL titers $\geq 1:8$
127 confirmed by a treponemal test as recommended by the Brazilian Ministry of Health and
128 described by Correa et al., 2017[14].

129 For the analysis of the HBV vaccination like profile, the schedule was considered complete
130 for those who received the three doses of the hepatitis B vaccine. This information was
131 collected verbally, because of the unavailability of vaccine cards in the prisons investigated.

132

133 *2.3. Molecular analysis*

134

135 Nucleic acid was extracted from all HBsAg positive (with or without total anti-HBc) sera
136 using the robotic Roche MagNA Pure LC system (software version 3.0.11) and the MagNA
137 Pure isolation kit (Roche, Applied Sciences, Indianapolis, IN) according to manufacturer's
138 instructions. The partial S-gene (441 bp) was amplified by nested-PCR performed with
139 Perfecta SYBR FastMix chemistry (Quanta BioSciences, Gaithersburg, MD). The first round
140 of amplification was carried out with sense primer HBV_S1F CTA GGA CCC CTG CTC GTG
141 TT and antisense primers HBV_S1R TCG AAC CAC TGA ACA AAT GGC ACT. The second
142 round of amplification was performed with sense primer HBV_SNF GTT GAC AAG AAT
143 CCT CAC AAT ACC and antisense primer HBV_SNR GGC TGA GGC CCA CTC CCA TA,
144 as previously described[15].

145 Amplicons derived from the nested PCR were sequenced using their respective nested
146 primers and BigDye v3.1 sequencing kit (Applied Biosystems) by an automated sequencer
147 (ABI 3130xl, Applied Biosystems, Foster City, CA). Sequencing PCR involved 25 cycles, each
148 cycle consisting of 96 °C for 10 s, 50 °C for 5 s and 60 °C for 4 min. Sequences were analyzed
149 using the SeqMan and MegAlign programs of the Lasergene DNA and protein software version
150 13.0 (DNASTAR Inc., Madison, WI). HBV genotypes were classified based on the S-gene

151 sequence by comparing each sequence with published reference sequences from GenBank.
152 Neighbor-joining tree was built using the Mega program version 6.0[16].

153

154 *2.4. Data analysis*

155

156 The prevalence rates of hepatitis B infection and vaccination status were calculated with
157 95% confidence interval (95% CI). Frequencies of HBV exposure (any HBV marker : HBsAg
158 positive; HBsAg/Anti-HBc positive; Anti-HBc alone positive; Anti-HBc/Anti-HBs positive),
159 HBV vaccination like profile (anti-HBs alone), and susceptibility are reported overall and by
160 selected covariates. Chi-square and Fisher's exact test were initially used to determine the
161 relationship between the dependent variable (total anti-HBc or isolated anti-HBs) and each
162 independent variable, estimating the odds ratio in univariate analysis. Variables with a p-value
163 of 0.20 or less on univariate were included in a stepwise logistic regression model and p-value
164 of less of 0.05 was considered significant. Analyses were performed using the SPSS v. 22 for
165 Windows, SPSS Inc., Chicago IL, USA. Package v.11. Sensitivity, specificity and positive
166 predictive value (PPV) were calculated to verify the reliability of self-report HBV vaccination
167 status. Serologic test results (anti-HBs alone) were used as "gold standard" indicators of
168 hepatitis B vaccination like profile. Ives–Gibbons correlation coefficient calculation[17] was
169 performed to verify the agreement between HBV self-report vaccination and the number of
170 individuals with the correspondent serological profile (anti-HBs alone). All prisoners (864
171 males and 191 females) with serological HBV vaccination like profile (isolated anti-HBs \geq
172 10mIU/mL) were excluded to HBV risk factors analysis.

173 **3. Results**

174 Of 3.771 eligible prisoners, 3,368 (89.3%) provided blood tests and completed the
175 questionnaire. The study included 2,848 (84.6%) male and 520 (15.4%) female prisoners.

176 Socio-demographic characteristics, sexual behaviors and substance use of the study
177 population are presented in Table 1. Differences between male and female prisoners were
178 noted for almost all variables, highlighting the importance of analyzing them separately, as
179 described by Puga et al., 2017[12].

180 Most prisoners (54.1% females and 55.3% males) were under 30 years-old, reported less
181 than ten years of schooling (67.6% females and 73.8% males) and were prisoners in the
182 capital of MS state. Differently from the female prisoners, male had more previous
183 incarceration (62.4% vs 40.7%; $p<0.001$), illicit drug use history (54.8% vs 38.5%; $p<0.001$),
184 self-reported active tuberculosis (6.6% vs 3.1%; $p=0.002$), hepatitis C virus (HCV) exposure
185 (2.7% vs. 0.6%; $p<0.001$) and lifetime syphilis infection (16.9% vs. 9.6%; $p<0.001$). In
186 addition, male prisoners had higher rates of HCV/HBV co-infection than female (10.7% vs.
187 3.4%; $p<0.001$). On the other hand, it was observed that 5.2% of female who had been
188 exposed to HBV tested positive to HIV, compared with 2.2% of male prisoners (Table 1).

189 *3.1. HBV Infection*

190 Serological evidence of past or present HBV infection (HBsAg and/or anti-HBc-
191 positive) was 9.8% (95% CI: 8.8 to 10.8), varying from 9.6% (95% CI: 8.8 to 10.8) among
192 male to 11.2% (95% CI: 8.4 to 13.9) among female prisoners. The prevalence of HBV
193 carriers (HBsAg positive) was 0.6%, with no difference between male and female prisoners
194 (0.6% vs 0.8%; $p>0.05$). Of 3.368 prisoners, the serological evidence of previous HBV
195 vaccination (isolate anti-HBs positive ≥ 10 mIU/mL) was 31.4%, (30.4% males vs. 36.8%
196 females; $p=0.004$). Most of the study population tested negative for all HBV serologic
197 markers and was susceptible to HBV infection (58.9%) with differences in susceptibility
198 between male and female prisoners (60.2% vs. 52.2%, $p=0.001$) (Table 2).

199 HBV DNA was detected in 12/17 (70.6%) HBsAg-positive samples. Genotypes A (A1
200 33.3%; A2 8.3%), D (D2 8.3%; D3 16.7%) and F (F4 16.7%; F2 8.3%) were identified in
201 45.4%, 27.3% and 27.3% of HBV DNA positive samples, respectively.

202 After multivariable analysis, age over 30 years, self-reported active tuberculosis and
203 HCV exposure were associated with HBV exposure among male prisoners. Among total anti-
204 HBc positive female prisoners, lifetime syphilis infection was more than three times higher
205 than among anti-HBc negative female prisoners (Table 3).

206 During the cohort study period (2015-2016), of 1,983 prisoners susceptible for HBV
207 infection, 1,656 were continuously incarcerated and provided written informed consent and
208 venipuncture to the HBV incidence survey. All serial samples were confirmed to be from the
209 same individuals, all of whom testing negative for all HBV serological markers at baseline.
210 Among them, 3 new cases of HBV infection were detected, and the incidence rate was
211 0.18/100 person-years (95% CI=0.12% – 0.25%). The presence of HBV DNA was detected
212 in 1 out of 3 HBsAg positive samples. All HBV incidence cases were females and the mean
213 age was 33.3 years. Two of them were incarcerated in Corumbá and one in Três Lagoas
214 prisons. Risks behaviors found in 2 out of 3 new HBV cases included history of non-injecting
215 drug user (non-IDU), tattooing inside the prison, previous imprisonment, homosexual
216 contact, history of irregular condom use and sharing cutting instruments.

217 *3.2. Hepatitis B Immunization*

218 Of the 520 female prisoners, 306 (58.8%) self-reported receiving HBV vaccine,
219 nevertheless only 125 (40.8%) had serological HBV vaccination like profile (isolate anti-
220 HBs \geq 10mIU/mL). Moreover, 11.1% (34/306) had evidence of HBV past infection, and
221 48.0% (147/306) were still susceptible to HBV infection. Never receiving a dose of HBV
222 vaccine was reported by 39.0% of female and 55.5% of male prisoners ($p < 0.001$). Among

223 2,848 male prisoners, 1,160 (40.7%) self-reported receiving HBV vaccine. However, only
224 437 (37.7%) had HBV vaccination like profile, 9.5% (110/1,160) had evidence of past
225 infection, and 52.8% (613/1,160) were still susceptible to HBV infection (Table 1). Of note,
226 a moderate agreement ($r_{3,107}=0.17$) between self-reported HBV vaccination and the number
227 of persons with isolated anti-HBs was found using calculation of Ives–Gibbons correlation
228 coefficient. This finding is supported by poor sensitivity (0.58), specificity (0.58) and
229 positive predictive value (0.38) of the self-reported answers. After multivariate analysis, age
230 under 30 years, city of imprisonment and self-reported hepatitis B vaccination was
231 independently associated with HBV vaccination like profile response among male prisoners.
232 Among female participants, age under 30 years, city of imprisonment, previous incarceration
233 and self-reported hepatitis B vaccination was independently associated with HBV
234 vaccination like profile (Table 4).

235 **4. Discussion**

236 To our knowledge, this is the first cross-sectional/cohort multicenter study of prevalence,
237 incidence and associated factors of HBV infection in the male and female prison population
238 in Brazil. These epidemiological data may provide important information to elucidate the
239 role the correctional setting play in HBV risk of infection and information for developing
240 hepatitis B prevention strategies.

241 The serological evidence of past and present HBV infection (9.8%; 95% CI: 8.8 to 10.8)
242 found in this study was approximately three times higher than in the first-time blood donors
243 (3.04%) from the same region and was twice as high as the prevalence found in a large
244 population-based study conducted in Central region of Brazil (4.3; IC 95% 3.7-4.9)[18-20].
245 This high prevalence of HBV exposure is in agreement of similar studies done on prisoners
246 in different parts of the world, suggesting that prisoners still have a greater vulnerability to
247 HBV acquisition [21-23].

248 This reported prevalence is similar to other studies conducted in prisoners in Brazil, such
249 as among prisoners with active tuberculosis in Campo Grande, MS (10.2%)[24] and in
250 incarcerated youth from Salvador, Bahia (11.1%)[25], and lower than in female prisoners in
251 Goiânia, Goiás (18.9%)[26], São Paulo, SP (21%)[27], Ribeirão Preto, SP (19.5%)[28],
252 Munhuaçu, Minas Gerais (17.5%)[29] and Campo Grande, MS (17.9%)[30].

253 When compared to international studies, the prevalence of HBV exposure found in our
254 study was higher than that found in Iran (7.4%)[31] and lower than the prevalence observed
255 in Switzerland (32.4%)[6], Australia (21.7%)[32], Spain (30.4%)[33] and Italy (52.7%)[34].
256 Although these regions were also classified as low endemic areas, these different rates might
257 be explained by the low frequency of injecting drug among our studied population (1%).

258 The prevalence of active hepatitis B infection observed in this study (0.6%) is in
259 accordance with the prevalence of HBV infection found in this low endemic area[20,35,36].
260 Despite differences between male and female prisoners were observed for almost high-risky
261 variables, no difference was found in the prevalence of past and/or present HBV infection
262 between them.

263 Moreover, most participants were still susceptible to HBV infection (58.9%), with
264 different rates between male and female prisoners. These data suggest lower vaccination
265 coverage than desired, especially among prisoners aged > 30 years. Immunization programs
266 started in the infant population in the 1980s and gradually covered the older age groups[37].
267 Despite HBV vaccine has been used in Brazil in the last 20 years, these young adults were
268 born prior to the implementation of the national immunization strategy. The application of
269 HBV vaccine in this high-risk group should be implemented as a priority of national
270 immunization program.

271 The classic HBV vaccination schedule (3 doses at 0, 1 and 6 months) might not be
272 applicable to all prisoners as they either might be released anytime during this 6-month period
273 or as well develop HBV infection due to high-risk behaviors before achieving proper anti-
274 HBs seroprotection levels. Currently different accelerated vaccination schemes have been
275 proposed for HBV vaccination, including a 0, 1 and 2 months or 0, 1 and 3 weeks vaccination
276 regimen [38, 39]. Once this population is highly vulnerable to HBV infection, such results
277 suggest that a reduced course of hepatitis B vaccination schedule will likely be advantageous
278 among those prison prisoners who will rarely complete the traditional schedule[38].

279 Male and female prisoners were engaged in a range of parenteral (sharp objects sharing,
280 history of non-IDU) and sexual (irregular condom use and history of STIs) risk behaviors
281 which expose them to HBV infection[34]. These behaviors, acquired out of prison, might
282 continue after incarceration. Compared to women, male prisoners had higher frequency of
283 previous incarceration, mean of incarceration sentence length, history of non-IDU, self-
284 reported active tuberculosis, hepatitis C virus exposure and lifetime syphilis infection. A
285 study conducted in Finnish prisoners[40] also observed that a shorter cumulative time in
286 prison and to be first-time prisoners were more common for female prisoners compared to
287 male.

288 The risk of HBV infection among male prisoner increased with age. This is in line with
289 many epidemiological studies conducted in different group populations which observed that
290 HBV infection is strongly associated with increased age[30,35,36,41]. The presence of
291 genotypes A, D and F in this study was in accordance with data reported in other populations
292 and in the Midwest region of Brazil[42-44].

293 In previous studies conducted by our group, high prevalence of HCV exposure (2.4%),
294 HIV (1.6%) and *Treponema pallidum* (10.7%) infections were observed among prisoners
295 with positivity for HBV infection[12-14]. In addition, male prisoners had more evidence of

296 HCV/HBV co-infection (10.7%) than female (3.4%). The similarity in the transmission
297 routes of these infections may explain the high frequency of these co-infections[34].

298 Self-reported history of active tuberculosis (TB) was associated with HBV exposure
299 among male prisoners. The prevalence of active TB in the jail system is an important public
300 health problem worldwide. Previous studies have reported that TB rates among Brazilian
301 prisoners are more than 20 times higher than the general population[45]. In a study conducted
302 in prisoners with active tuberculosis, in the same region, Iglecias et al.(2016) observed a
303 similar prevalence of HBV exposure of 10.2% (95%CI 6.2–14.2)[24]. These similar
304 prevalence rates in different population (prisoners with and without active tuberculosis) may
305 suggest that TB remains a persistent problem in prison environment regardless the clinical
306 TB status of the prisoners.

307 An association between the lifetime syphilis and a higher prevalence of exposure of HBV
308 was only found among female prisoners. This key population might engage in high-risk
309 sexual practices that may predispose them to acquiring STI infections while incarcerated
310 (homosexual practices, inconsistent condom use), but they often have these same risk factors
311 prior to the prison system. Studies in Mexico identified that condom use in Mexican prisons
312 or elsewhere are scarce and little detailed[25,41]. It is important to note that, despite the
313 occurrence of high-risk behaviors, Brazilian incarcerated persons have restricted access to
314 free condom free, a vital harm reduction measure.

315 Moreover, the information on self-reported hepatitis B vaccination has low concordance
316 with HBV vaccination like profile results, although this was a protector factor associated with
317 serological evidence of HBV vaccination. The self-reported history of HBV vaccination
318 would appear to be unreliable; use of this information could led to misclassification and
319 underestimation of the number of prisoners who need to receive the hepatitis B vaccine.

320 Self-reporting and recall-bias are some of the limitations of this cross-sectional study.
321 Once some HBV vaccinated individuals lose detectable levels of anti-HBs over time, the
322 frequency of susceptibility might be overestimated. In addition, we had insufficient numbers
323 of new events of hepatitis B to examine associated factors for HBV infection during the
324 cohort study. Despite these limitations, this study represents very well the male and female
325 prisoner population of Central Brazil since we use a large sample size. Although the elapsed
326 time since our sampling, our study still reflects the current scenario once no mass vaccination
327 campaigns or other preventive measures have been implemented in prison population, at our
328 knowledge. Moreover, due to the lack of current studies on the prevalence and incidence of
329 HBV in Brazilian prisoners, our study may provide valuable information to close the gaps in
330 HBV control public policies. The opportunity to conduct gender comparison, incidence
331 estimation and investigate risk factors associated with HBV infection may improve the
332 development of effective prevention and health care services.

333 Despite low incidence rate of HBV infection among prisoners (0.18/100 person-years)
334 compared with incidence rate found in other low prevalence countries (2.7/100 person-years),
335 these new cases detected inside prisons are a reflection of high-risk activities and a lack of
336 prevention programs and reinforce the urgent need of general prevent efforts. During
337 incarceration, new infections may be acquired due to overcrowding, insufficient infection
338 control and absence of harm reduction efforts. Despite this, prisoners are excellent venues
339 for routine screening, hepatitis B vaccination and treatment in order to break this chain of
340 transmission[46,47].

341 **5. Conclusions**

342 In conclusion, the results of the present study indicate that individual and collective
343 prevention measures such as health education actions, periodic serological screening,
344 strategies to increase vaccination coverage, harm reduction programs and follow-up of HBV

345 positive individuals are necessary for prevention and control of HBV infection in population
346 prisoners.

347

348 **Funding:** This work was supported by Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino,
349 Ciência e Tecnologia do Estado do Mato Grosso do Sul (FUNDECT-MS (n. 23/200, TO
350 0067/12, and 0056/ 13) (ARCM JC). The funders had no role in study design, data collection
351 and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

352

353 **Acknowledgments:** We would like to thank administrative and technical support given by
354 the health professionals who supported the first steps of this project.

355

356 **Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

357 **Author Contributions:** Conceptualization, GRR, MAP, JC and ARCMC; methodology,
358 GRR, MAP, LMB, TST, SMSW, GAC.; validation, BVL, ARCMC, MAP and JC; formal
359 analysis, LMB, SMVLO, VOLC, MAP, MAP; investigation, TST, SFB, SMSW; GAC; SS
360 resources, JC, ARCMC.; data curation, SMVLO, VOLC, SFB, RTSY.; writing—original
361 draft preparation, GRR, BVL, ARCMC.; writing—review and editing, GRR, BVL,
362 ARCMC.; visualization, SS, RTSY.; supervision, JC, ARCMC.; project administration,
363 LMB, ARCMC.; funding acquisition, JC, SMVLO, ARCMC.

364

365

366 **References**

- 367 1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B - Fact Sheet n° 204. Geneva: WHO,
368 2017.
- 369 2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST,
370 Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico - Hepatites Virais. Ano II. Brasília:
371 Ministério da Saúde, n. 31, 2018b.
- 372 3. ICPS. International Centre for Prison Studies. World Prison Brief. King's College
373 London, 2014.
- 374 4. CNM. Confederação Nacional de Municípios: Os Municípios na Faixa de Fronteira e a
375 Dinâmica das Drogas. Brasília, Bras. 2016;0–31
- 376 5. Abiona T. Body art practices among inmates: implications for transmission of
377 bloodborne infections. *Am J Infect Control* 2010;38(2):121–9, doi:
378 10.1016/j.ajic.2009.06.006.
- 379 6. Gétaz L, Casillas A, Siegrist CA, et al. Hepatitis B prevalence, risk factors, infection
380 awareness and disease knowledge among inmates: a cross-sectional study in Switzerland's
381 largest pre-trial prison. *J Glob Health* 2018; 8(2):020407, doi: 10.7189/jogh-08-020407
- 382 7. Gough E, Kempf MC, Graham L, et al. HIV and Hepatitis B and C incidence rates in US
383 correctional populations and high risk groups: a systematic review and meta-analysis. *BMC*
384 *Public Health* 2010;10:777, doi: 10.1186/1471-2458-10-777
- 385 8. Khan AJ, Simard EP, Bower WA, et al. Ongoing transmission of hepatitis B virus
386 infection among inmates at a state correctional facility. *Am J Public Health* 2005; 95:1793–
387 9, doi: 10.2105/AJPH.2004.047753
- 388 9. Weinbaum C, Lyster R, Margolis HS. Centers for Disease control and Prevention.
389 Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. Centers
390 for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1–36, doi: not available.
- 391 10. Sosmanj, Macgowan R, Margolis A, et al. Project Start Biologics Study Group. Sexually
392 transmitted infections and hepatitis in men with a history of incarceration. *Sex Transm Dis*
393 2011; 38(7):634-9, doi: 10.1097/OLQ.0b013e31820bc86c
- 394 11. Hunt DR, Saab S. Viral hepatitis in incarcerated adults: a medical and public health
395 concern. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1024–31, doi: 10.1038/ajg.2008.143
- 396 12. Puga MA, Bandeira LM, Pompilio MA, et al. Prevalence and Incidence of HCV
397 Infection among Prisoners in Central Brazil. *PLoS One* 2017; 12(1):e0169195, doi:
398 10.1371/journal.pone.0169195
- 399 13. Sgarbi RV, Carbone AS, Paião DS, et al. Cross-Sectional Survey of HIV Testing and
400 prevalence in Twelve Brazilian Correctional Facilities. *PLoS One* 2015; 14(10):e0139487,
401 doi: 10.1371/journal.pone.0139487
- 402 14. Correa ME, Croda J, Motta-Castro ARC, et al. High Prevalence of *Treponema pallidum*
403 Infection in Brazilian Prisoners. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97(4):1078-1084, doi:
404 10.4269/ajtmh.17-0098.

- 405 15. Forbi JC, Vaughan G, Purdy MA, et al. Epidemic history and evolutionary dynamics of
406 hepatitis B virus infection in two remote communities in rural Nigeria. *PLoS One* 2010;
407 5(7):e11615, doi: 10.1371/journal.pone.0011615
- 408 16. Tamura K, Stecher G, Peterson D, et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics
409 Analysis version 6.0. *MolBiolEvol* 2013; 30(12):2725-9, doi: 10.1093/molbev/mst197
- 410 17. Ives KH, Gibbons JD. A Correlation Measure for Nominal Data. *Am Stat* 1967;
411 21(5):16–7, doi: not available.
- 412 18. Pereira LM, Martelli CM, Mercha N-Hamann E, et al. Population-based multicentric
413 survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am*
414 *J Trop Med Hyg* 2009; 81: 240–247, doi: not available.
- 415 19. Brazil. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em Saúde, Departamento de DST,
416 Aids e Hepatites Virais. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das
417 infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife,
418 PE, Brazil: Ministério da Saúde, 2010.
- 419 20. Lindenberg ASC, Motta-Castro ARC, Puga MA, et al. Decrease in hepatitis B prevalence
420 among blood donors in Central-West Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2013; 19:
421 7, doi: 10.1186/1678-9199-19-7
- 422 21. Verneuil L, Vidal JS, ZE Bekolo R, et al. Prevalence and risk factors of the whole
423 spectrum of sexually transmitted diseases in male incoming prisoners in France. *Eur J Clin*
424 *Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 409–413, doi: 10.1007/s10096-008-0642-z
- 425 22. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, et al. Correlates of HIV, HBV, HCV and syphilis
426 infections among prison inmates and officers in Ghana: a national multicenter study. *BMC*
427 *Infect Dis* 2008; 8: 33, doi: 10.1186/1471-2334-8-33.
- 428 23. Solomon L, Flynn C, Muck K, Vertefeuille J. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B,
429 and hepatitis C among entrants to Maryland correctional facilities. *J Urban Health* 2004; 81:
430 25– 37, doi: 10.1093/jurban/jth085
- 431 24. Iglecias LMM, Puga MAM, Pompilio MA, et al. Epidemiological study of hepatitis b
432 virus among prisoners with active tuberculosis in Central Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;
433 20:1509–15, doi: 10.5588/ijtld.15.0743
- 434 25. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, et al. Prevalence and risk of blood-borne and
435 sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity
436 and obligation for intervention. *AIDS Behav* 2008; 12: 17–24, doi: 10.1007/s10461-008-
437 9409-x.
- 438 26. Barros LAS, Pessoni GC, Teles SA, et al. Epidemiology of the viral hepatitis B and C in
439 female prisoners of Metropolitan Regional Prison Complex in the State of Goiás, Central
440 Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46: 24-29, doi: 10.1590/0037-868216972013.
- 441 27. Maerrawi EL, Carvalho HB. Prevalence and risk factors associates with HIV infection,
442 hepatitis and syphilis in a state prison of São Paulo. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 120-127, doi:
443 10.1177/0956462414531242.

- 444 28. Coelho HC, Oliveira SAN, Miguel JC, et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus da
445 hepatite B em uma prisão brasileira. *Ver Bras Epidemiol* 2009; 12: 124-31, doi: not available.
- 446 29. Catalan-Soares BC, Almeida RTP, Carneiro-Proietti, ABF. Prevalence of HIV-1/2,
447 HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and
448 *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuaçu, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc*
449 *Bras Med Trop* 2000; 33: 27-30, doi: 10.1590/s0037-86822000000100004
- 450 30. Stief AC, Martins RM, Andrade SM, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection
451 and associated factors among prison inmates in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc*
452 *Bras Med Trop* 2010; 43(5):512-5, doi: 10.1590/s0037-86822010000500008
- 453 31. Nokhodian Z, Yazdani MR, Yaran M, et al. Prevalence and Risk Factors of HIV,
454 Syphilis, Hepatitis B and C Among Female Prisoners in Isfahan, Iran. *Hepat Mon* 2012; 12:
455 442-7, doi: 10.5812/hepatmon.6144
- 456 32. Reekie JM, Levy MH, Richards AH, et al. Trends in prevalence of HIV infection,
457 hepatitis B and hepatitis C among Australian prisoners — 2004, 2007, 2010. *MJA* 2014; 200:
458 277-80 doi: 10.5694/mja13.11062
- 459 33. Hoya PS, Marco A, García-Guerrero J, Rivera A. Hepatitis C and B prevalence in
460 Spanish prisons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 857–62, doi: 10.1007/s10096-
461 011-1166-5
- 462 34. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, et al. Correlates of HIV, HBV, and HCV Infections in
463 a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Medical Virology*
464 2005; 76: 311–17, doi: 10.1002/jmv.20375
- 465 35. Souto F J. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at
466 the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 11–23, doi:
467 10.1590/0037-8682-0176-2015
- 468 36. Paoli J, Wortmann AC, Klein MG, et al. HBV epidemiology and genetic diversity in an
469 area of high prevalence of hepatitis B in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2018; pii: S1413-
470 8670(18)30222-8, doi: 10.1016/j.bjid.2018.06.006
- 471 37. Brasil. Nota técnica conjunta nº 02/2013/CGPNI/DEVEP e CGDHRV/DST-
472 AIDS/SVS/MS. Ampliação da oferta da vacina hepatite B para faixa etária de 30 a 49 anos
473 em 2013. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2013.
- 474 38. Asli AA, Moghadami M, Zamiri N, et al. Vaccination against hepatitis B among
475 prisoners in Iran: accelerated vs. classic vaccination. *Health Policy* 2011; 100(2-3):297-304,
476 doi: 10.1016/j.healthpol.2010.12.007
- 477 39. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, et al. Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin:
478 Key Concepts. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):165–171. doi:10.14218/JCTH.2018.00037
- 479 40. Viitanen P, Vartiainen H, Aarnio J, et al. Hepatitis A, B, C and HIV infections among
480 Finnish female prisoners--young females a risk group. *J Infect* 2011;62(1):59-66, doi:
481 10.1016/j.jinf.2010.10.011

- 482 41. Belaunzaran-Zamudio PF, Mosqueda-Gomez JL, Macias-Hernandez A, et al. Burden of
483 HIV, Syphilis, and Hepatitis B and C Among Inmates in a Prison State System in Mexico.
484 *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017;33(6): 524-33, doi: 10.1089/AID.2016.0271
- 485 42. Mello FC, Souto FJ, Nabuco LC, et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil:
486 molecular characterization of genotype F isolates. *BMC Microbiol* 2007; 7: 103, doi:
487 10.1186/1471-2180-7-103
- 488 43. Lago, BV, Espirito-Santo, MP, Costa VD, et al. Genetic diversity of the hepatitis B virus
489 subgenotypes in Brazil. *Viruses-Basel* 2019. Sep 15;11(9). pii: E860. doi:
490 10.3390/v11090860
- 491 44. Lampe E, Mello FCA, Do Espírito-Santo MP, et al. Nationwide overview of the
492 distribution of hepatitis B virusgenotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *J Gen
493 Virol* 2017; 98(6):1389-139, doi: 10.1099/jgv.0.000789
- 494 45. Carbone AS, Paião DS, Sgarbi RV, et al. Active and latent tuberculosis in Brazilian
495 correctional facilities: a cross-sectional study. *BMC InfectDis* 2015;15:24, doi:
496 10.1186/s12879-015-0764-8
- 497 46. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, et al. Risk factors and prevalence of tuberculosis, human
498 immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in
499 Pakistan. *Int J Infect Dis* 2010 Suppl 3:e60-6, doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.012
- 500 47. Moradi G, Gouya MM, Azimizan Zavareh F, et al. Prevalence and risk factors for HBV
501 and HCV in prisoners in Iran: a national bio-behavioural surveillance survey in 2015. *Trop
502 Med Int Health* 2018;23(6):641-649, doi: 10.1111/tmi.13065

	Female				Male			
	<i>Total no. (%)</i>	HBV exposed	HBV	Susceptible	<i>Total no. (%)</i>	HBV exposed	HBV	Susceptible
		and active	vaccination			and active	vaccination	
no. ^a (%)	HBV infection	like profile no. ^b	no. ^c (%)	no. ^a (%)	HBV infection	like profile no. ^b	no. ^c (%)	
No	308 (59.3)	29 (50.0)	107 (56.0)	172 (63.7)	1065 (37.6)	99 (36.7)	333 (38.6)	633 (37.3)
Yes	211 (40.7)	29 (50.0)	84 (44.0)	98 (36.3)	1764 (62.4)	171 (63.3)	529 (61.4)	1.064 (62.7)
Missing	01			01	19	02	02	15
Drug history								
No	318 (61.5)	40 (69.0)	99 (51.8)	179 (66.8)	1.267 (45.2)	151 (56.3)	348 (40.8)	768 (45.6)
Yes	199 (38.5)	18 (31.0)	92 (48.2)	89 (33.2)	1.539 (54.8)	117 (43.7)	504 (59.2)	918 (54.4)
Missing	03			03	42	04	12	26
History of STI(s)								
No	451 (88.6)	48 (85.7)	164 (88.2)	239 (89.5)	2.345 (87.2)	197 (75.8)	740 (90.5)	1.408 (87.3)
Yes	58 (11.4)	08 (14.3)	22 (11.8)	28 (10.5)	345 (12.8)	63 (24.2)	78 (9.5)	204 (12.7)
Missing	11	02	05	04	158	12	46	100
Number of sexual partners (last 5 y)								
≤1	452 (86.9)	50 (86.2)	158 (82.7)	244 (90.0)	1.943 (68.2)	195 (71.7)	555 (64.2)	1.193 (69.7)
2-5	52 (10.0)	04 (6.9)	26 (13.6)	22 (8.1)	701 (24.6)	58 (21.3)	236 (27.3)	407 (23.8)
>5	16 (3.1)	04 (6.9)	07 (3.7)	05 (1.9)	204 (7.2)	19 (7.0)	73 (8.5)	112 (6.5)
Self-reported HBV vaccination								
Not vaccinated	196 (39.0)	22 (39.3)	55 (30.6)	119 (44.7)	1.445 (55.5)	149 (57.5)	359 (45.1)	937 (60.5)
Vaccinated	306 (61.0)	34 (60.7)	125 (69.4)	147 (55.3)	1.160 (44.5)	110 (42.5)	437 (54.9)	613 (39.5)
Missing	18	02	11	05	243	13	68	162
Self-reported active tuberculosis								
No	498 (96.9)	53 (93.0)	182 (97.3)	263 (97.4)	2.542 (93.4)	230 (88.5)	786 (94.9)	1.526 (93.4)

	Female				Male			
	<i>Total no. (%)</i>	HBV exposed and active HBV infection no.^a (%)	HBV vaccination like profile no.^b (%)	Susceptible no.^c (%)	<i>Total no. (%)</i>	HBV exposed and active HBV infection no.^a (%)	HBV vaccination like profile no.^b (%)	Susceptible no.^c (%)
Yes	16 (3.1)	04 (7.0)	05 (2.7)	07 (2.6)	179 (6.6)	30 (11.5)	42 (5.1)	107 (6.6)
Missing	06	01	04	01	127	12	36	79
Anti-HCV positive								
No	517 (99.4)	56 (96.6)	191 (100.0)	270 (99.6)	2.771 (97.3)	243 (89.3)	852 (98.6)	1.676 (97.9)
Yes	03 (0.6)	02 (3.4)	-	01 (0.4)	77 (2.7)	29 (10.7)	12 (1.4)	36 (2.1)
Anti-HIV positive								
No	510 (98.1)	55 (94.8)	190 (99.5)	265 (97.8)	2.803 (98.4)	266 (97.8)	853 (98.7)	1.684 (98.4)
Yes	10 (1.9)	03 (5.2)	01 (0.5)	06 (2.2)	45 (1.6)	06 (2.2)	11 (1.3)	28 (1.6)
Anti-<i>T. pallidum</i> positive								
No	432 (83.1)	35 (60.3)	164 (85.9)	233 (86.0)	2.576 (90.4)	220 (80.9)	809 (93.6)	1.547 (90.4)
Yes	88 (16.9)	23 (39.7)	27 (14.1)	38 (14.0)	272 (9.6)	52 (19.1)	55 (6.4)	165 (9.6)

505 ^aDefined as ever infected with HBV according to positive hepatitis B core antibody; ^bDefined as positive (≥ 10 mIU/mL) hepatitis B surface antibody in combination with negative hepatitis B core antibody and hepatitis B
506 surface antigen; ^cDefined as negative hepatitis B core antibody, negative hepatitis B surface antibody, and negative hepatitis B surface antigen. HBV: hepatitis B virus; STI: sexually transmitted infections; HIV: human
507 immunodeficiency virus; HCV: hepatitis C virus.

508

509

510

511

512

513

514

515

Table 2 - Prevalence of hepatitis B virus serological markers among prisoners in Central Brazil (N=3.368).

Category	Serological marker	All Prisoners (N=3,368)		Male (N=2,848)		Female (N=520)		p-value
		n (%)	95% CI ¹	n (%)	95% CI ¹	n (%)	95% CI ¹	
<u>HBV exposure</u>								
	Alone HBsAg	03 (0.1)	0.1 – 0.1	02 (0.1)	0.0 – 0.1	01 (0.2)	0.1 – 0.3	0.391
	HBsAg/Anti-HBc	15 (0.5)	0.2 – 0.7	12 (0.5)	0.2 – 0.7	03 (0.6)	0.4 – 0.8	0.425
	Anti-HBc alone	39 (1.2)	0.8 – 1.5	37 (1.3)	0.9 – 1.7	02 (0.4)	0.2 – 0.6	0.073
	Anti-HBc/Anti-HBs	273 (8.1)	7.2 – 9.0	221 (7.8)	6.8 – 8.7	52 (10.0)	7.4 – 12.6	0.086
	Any HBV marker	330 (9.8)	8.8 – 10.8	272 (9.6)	8.5 – 10.6	58 (11.2)	8.4 – 13.9	0.295
<u>HBV vaccination like profile</u>								
	Alone anti-HBs	1055 (31.4)	29.8 – 32.9	864 (30.4)	28.6 – 32.0	191 (36.8)	32.6 – 40.9	0.004
<u>Not exposed, susceptible</u>								
	No marker	1983 (58.9)	57.2 – 60.5	1712 (60.2)	58.3 – 61.9	271 (52.2)	47.8 – 56.4	0.001

(¹) Confidence Interval; †Fisher's Exact Test. HBV: hepatitis B virus; HBsAg: HBV surface antigen; anti-HBc: hepatitis B core antibodies; anti-HBs: hepatitis B surface antibody.

Table 3 –Factors associated with hepatitis B virus exposure among male and female prisoners in Central Brazil*

	HBV exposure N (%)	Male				Female				
		OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR [†] (95% CI)	<i>p</i> -value	HBV Exposure N (%)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR [†] (95% CI)	<i>p</i> -value
Age (years)										
≤30	58/914 (6.3)	1				20/138 (14.5)	1			
31-40	77/629 (12.2)	2.05 (1.44-2.94)	<0.001			16/114 (14.0)	0.96 (0.47-1.95)	0.918		
41-50	79/290 (27.2)	5.52 (3.81-8.00)	<0.001			16/53 (30.2)	2.55 (1.20-5.42)	0.013	1.22 (0.87-1.72)	0.230
>50	51/128 (39.8)	9.77 (6.27-15.2)	<0.001	1.99 (1.69-2.33)	<0.001	5/21 (23.8)	1.84 (0.60-5.59)	0.275		
Education (years)										
>12	9/51 (17.6)	1				2/12 (16.7)	1			
10-12	51/429 (11.9)	0.63 (0.29-1.37)	0.240			11/90 (12.2)	0.73 (0.14-5.22)	0.649		
≤9	198/1429 (13.9)	0.75 (0.36-1.56)	0.443			41/219 (18.7)	1.12 (0.24-5.45)	1.000		
City of imprisonment										
Corumbá	31/235 (13.2)	1				8/65 (12.3)	1			
TrêsLagoas	23/191 (12.0)	0.90 (0.50-1.60)	0.723			16/45 (35.6)	3.93 (1.50-10.25)	0.004	1.14 (0.88-1.49)	0.311
Ponta Porã	35/166 (21.1)	1.75 (1.03-2.99)	0.036	1.02 (0.91-1.16)	0.644	10/56 (17.9)	1.54 (0.56-4.24)	0.392		
Dourados	51/320 (15.9)	1.24 (0.77-2.02)	0.368			-				
Campo Grande	132/1072 (12.3)	0.92 (0.60-1.40)	0.712			24/163 (14.7)	1.23 (0.52-2.90)	0.635		
Previous incarceration										
No	99/732 (13.5)	1				29/201 (14.4)	1			
Yes	171/1235 (13.8)	1.02 (0.78-1.34)	0.841			29/127 (22.8)	1.75 (0.99-3.10)	0.052	1.39 (0.73-2.62)	0.307
Drug history										
No	151/919 (16.4)	1				40/219 (18.3)	1			
Yes	117/1035 (11.3)	0.64 (0.50-0.84)	0.001	0.92 (0.68-1.25)	0.629	18/107 (16.8)	0.90 (0.49-1.66)	0.749		

History of STI(s)

No	197/1605 (12.3)	1				48/287 (16.7)	1	
Yes	63/267 (23.6)	2.20 (1.60-3.03)	<0.001	1.23 (0.85-1.80)	0.261	8/36 (22.2)	1.42 (0.61-3.31)	0.411

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

Table 3 (cont) Factors associated with hepatitis B virus exposure among male and female prisoners in Central Brazil.

	Male					Female				
	HBV exposure	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR (95% CI)	<i>p</i> -value	HBV Exposure	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR (95% CI)	<i>p</i> -value
	N (%)					N (%)				
Number of sexual Partners in the last five years										
≤1	195/1388 (14.0)	1				50/294 (17.0)	1			
2-5	58/465 (12.5)	0.87 (0.63-1.19)	0.392			04/26 (15.4)	0.90 (0.35-2.30)	1.000		
>5	19/131 (14.5)	1.03 (0.62-1.72)	0.886			04/09 (44.4)	2.61 (1.20-5.66)	0.057	1.64 (0.87-3.09)	0.120
Self-reported hepatitis B vaccination										
Not vaccinated	149/1086 (13.7)	1				22/141 (15.6)	1			
Vaccinated	110/723 (15.2)	1.12 (0.86-1.47)	0.374			34/181 (18.8)	1.25 (0.69-2.25)	0.455		
Self-reported active tuberculosis										
No	230/1756 (13.1)	1				53/316 (16.8)	1			
Yes	30/137 (21.9)	1.86 (1.21-2.85)	0.004	1.64 (1.01-2.65)	0.043	04/11 (36.4)	2.83 (0.80-10.03)	0.092	1.89 (0.48-7.45)	0.361
Anti-HCV positive										
No	243/1919 (12.7)	1				56/326 (17.2)	1			
Yes	29/65 (44.6)	5.55 (3.34-9.22)	<0.001	2.38 (1.31-1.77)	0.004	02/03 (66.7)	9.64 (0.85-108.18)	0.025	8.54 (0.59-123.51)	0.116
Anti-HIV positive										
No	266/1950 (13.6)	1				55/320 (17.2)	1			
Yes	06/34 (17.6)	1.35 (0.55-3.30)	0.501			03/09 (33.3)	2.40 (0.58-9.92)	0.210		

Anti-*T. pallidum*

positive

No	220/1767 (12.5)	1				35/268 (13.1)	1			
Yes	52/217 (24.0)	2.21 (1.57-3.12)	<0.001	1.18 (0.78-1.80)	0.429	23/61 (37.7)	4.02 (2.15-7.55)	0.000	3.31 (1.67-6.56)	0.001

532 * HBV-vaccinated individuals were excluded. †Adjusted for variables with a *p*-value of 0.20 or less on univariate analysis. § Statistically significant ($P \leq 0.05$). HBV: hepatitis B virus; OR: odds ratio; CI: confidence
533 interval; aOR: adjusted OR; STI: sexually transmitted infections; HIV: human immunodeficiency virus; HCV: hepatitis C virus.

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

Table 4 - Factors associated with hepatitis B vaccination like profile in among female prisoners in Central Brazil.

	HBV Vaccination like profile N (%)	Male				Female				
		OR (95% CI)	P value	aOR (95% CI)	P value	HBV Vaccination like profile N (%)	OR (95% CI)	P value	aOR (95% CI)	P value
Age (years)										
>50	18/95 (18.9)	1				6/22 (27.3)	1			
41-50	47/258 (18.2)	0.95 (0.52-1.74)	0.875			12/49 (24.5)	0.86 (0.27-2.70)	0.803		
31-40	147/699 (21.0)	1.13 (0.66-1.96)	0.639			31/129 (24.0)	0.84 (0.30-2.34)	0.744		
≤30	645/1501 (43.0)	3.22 (1.91-5.43)	<0.001	1.96 (1.69-2.28)	<0.001	141/259 (54.4)	3.18 (1.20-8.40)	0.014	2.11 (1.57-2.85)	<0.001
Education (years)										
<9	598/1829 (32.7)	1				122/300 (40.7)	1			
10-12	224/602 (37.2)	1.21 (1.00-1.47)	0.042	1.04 (0.86-1.26)	0.662	59/138 (42.8)	1.08 (0.72-1.63)	0.680		
>12	15/57 (26.3)	0.73 (0.40-1.33)	0.311			2/12 (16.7)	0.29 (0.06-1.35)	0.096	0.87 (0.59-1.30)	0.521
City of imprisonment										
Corumbá	25/229 (10.9)	1				16/73 (21.9)	1			
Campo Grande	448/1388 (32.3)	3.88 (2.52-5.98)	<0.001			106/245 (43.3)	2.71 (1.47-4.99)	<0.001		
TrêsLagoas	92/260 (35.4)	4.46 (2.74-7.27)	<0.001			32/61 (52.5)	3.93 (1.86-8.30)	<0.001	1.39 (1.10-1.75)	0.005
Ponta Porã	84/215 (39.1)	5.23 (3.18-8.60)	<0.001			37/83 (44.6)	2.86 (1.41-5.79)	0.003		
Dourados	215/484 (44.4)	6.52 (4.14-10.25)	<0.001	1.27 (1.18-1.37)	<0.001					
Previous incarceration										
No	333/966 (34.5)	1				107/279 (38.4)	1			
Yes	529/1593 (33.2)	0.94 (0.79-1.19)	0.512			84/182 (46.2)	1.37 (0.94-2.01)	0.096	1.54 (1.00-2.39)	0.049
Drug history										
No	348/1116 (31.2)	1				99/278 (35.6)	1			

Yes	504/1422 (35.4)	1.21 (1.02-1.43)	0.024	1.06 (0.87-1.29)	0.560	92/181 (50.8)	1.86 (1.27-2.73)	0.001	1.37 (0.89-2.11)	0.147
History of STI(s)										
No	740/2148 (34.5)	1				164/403 (40.7)	1			
Yes	78/282 (27.7)	0.72 (0.55-0.95)	0.023	1.01 (0.73-1.41)	0.894	22/50 (44.0)	1.14 (0.63-2.07)	0.654		

547 **Table 4 (cont) - Factors associated with hepatitis B virus vaccination like profile in among female prisoners in Central Brazil.**

548

	HBV Vaccination like profile N (%)	Male				Female				
		OR (95% CI)	Pvalue	aOR (95% CI)	Pvalue	HBV Vaccination like profile N (%)	OR (95% CI)	Pvalue	aOR (95% CI)	Pvalue
Self-reported hepatitis										
B vaccination										
Not vaccinated	359/1296 (27.7)	1				55/174 (31.6)	1			
Vaccinated	437/1050 (41.6)	1.86 (1.56-2.21)	<0.001	1.88 (1.55-2.29)	<0.001	125/272 (46.0)	1.84 (1.23-2.74)	0.003	1.56 (1.01-2.40)	0.042
Self-reported active tuberculosis										
No	786/2312 (34.0)	1				182/445 (40.9)	1			
Yes	42/149 (28.2)	0.76 (0.52-1.10)	0.146	1.12 (0.73-1.71)	0.598	05/12 (41.7)	1.03 (0.32-3.30)	0.957		
Anti-HCV positive										
No	852/2528 (33.7)	1				191/461 (41.4)	1			
Yes	12/48 (25.0)	0.65 (0.33-1.26)	0.206			0/01	0.58 (0.54-0.63)	0.401		
Anti-HIV positive										

No	853/2537 (33.6)	1				190/455 (41.8)	1		
Yes	11/39 (28.2)	0.77 (0.38-1.56)	0.477			01/07 (14.3)	0.23 (0.02-1.94)	0.143	0.25 (0.02-2.39)
Anti-<i>T. pallidum</i>									
positive									
No	809/2356 (34.3)	1				164/397 (41.3)	1		
Yes	55/220 (25.0)	0.63 (0.46-0.87)	0.005	0.91 (0.63-1.33)	0.650	27/65 (41.5)	1.00 (0.59-1.71)	0.972	

549

* HBV-exposed individuals were excluded. †Adjusted for variables with a *p*-value of 0.20 or less on univariate analysis. § Statistically significant ($P \leq 0.05$). HBV: hepatitis B virus; OR: odds ratio; CI: confidence

550

interval; aOR: adjusted OR; STI: sexually transmitted infections; HIV: human immunodeficiency virus; HCV: hepatitis C virus.

551

552

553

6 CONCLUSÕES

A população privada de liberdade estudada era predominantemente composta por indivíduos do sexo masculino, adultos jovens (idade menor que 30 anos), pardos, solteiros, naturais de Mato Grosso do Sul, provenientes dos presídios de Campo Grande-MS, com baixa renda financeira e baixa escolaridade;

Diferentemente das mulheres privadas de liberdade, um maior número de homens privados de liberdade relatou encarceramento prévio, (62,4% vs 40,7%; $p \leq 0,001$), história de consumo de drogas ilícitas (54,8% vs 38,5%; $p \leq 0,001$), auto-relato de tuberculose ativa (6,6% vs 3,1%; $p = 0,002$), positividade para o anti-HCV (2,7% vs. 0,6%; $p \leq 0,001$) e para o anti-*Treponema pallidum* (16,9% vs. 9,6%; $p \leq 0,001$) e evidência de coinfeção HCV/HBV (10,7% vs. 3,4%; $p < 0,001$).

A prevalência global da infecção pelo HBV (HBsAg e/ou anti-HBc-positivo) observada na população estudada foi de 9,8% (95% IC: 8,8 to 10,8), variando de 9,6% (95% IC: 8,8 to 10,8) entre a PPL do sexo masculino a 11,2% (95% IC: 8,4 to 13,9) encontrada na PPL do sexo feminino. Esta prevalência foi considerada alta quando comparada à prevalência encontrada em primodoadores de sangue (3,04%) da mesma região. A presença do HBsAg foi observada em 0,6% da população estudada.

Dentre os privados de liberdade com positividade para anti-HBc total, 9,4%, 2,7% e 22,7% destes apresentaram positividade para o anti-HCV, anti-HIV e anti-*Treponema pallidum*, respectivamente.

A taxa de incidência encontrada na população estudada foi de 0,18/100 pessoas-ano

Após análise multivariada, os fatores associados à infecção pelo HBV na população PL masculina foram: idade maior que 30 anos, auto-relato de tuberculose ativa e positividade para anti-HCV. A positividade para o anti-*Treponema pallidum* foi associada a infecção pelo HBV na PPL feminina.

Verificou-se evidência sorológica de vacinação contra a hepatite B em 30,4% da PPL masculina e 36,8% na PPL feminina. Em geral, a resposta imune vacinal contra a hepatite B observada na PPL estudada foi de apenas 31,4%. Dentre estes, 53,7% relataram ter recebido previamente essa vacina;

Na PPL masculina, a resposta imune vacinal foi associada à idade inferior a 30 anos, cidade de encarceramento e auto-relato de vacinação contra hepatite B. Entre a PPL feminina, idade inferior a 30 anos, encarceramento prévio, cidade de encarceramento e auto-relato de vacinação contra hepatite B foram independentemente associados à resposta imune vacinal;

O HBV DNA foi detectado em 66,6% (12/18) das amostras HBsAg positivas. Os genótipos A, D e F foram identificados em 45,4%, 27,3% e 27,3% das amostras analisadas, respectivamente.

7 ANEXOS

7.1 PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFGD-MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico da prevalência de tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis na população privada de liberdade e profissionais do sistema prisional do Estado do Mato Grosso do Sul

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 05598912.0.0000.5160

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD-MS

Patrocinador Principal: FUND. DE APOIO E DE DESENV. DO ENSINO, CIENCIA E TECN. DO ESTADO DO MS (FUNDECT)

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 191.877

Data da Relatoria: 26/01/2013

Apresentação do Projeto:

Adequada, com grande parte das modificações sugeridas pelo último parecer do colegiado.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TCLE ainda minimiza riscos:

"A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a sua saúde, como danos psicológicos, pequenos hematomas após a coleta de sangue ou aplicação da prova tuberculínica." Sugere-se a exclusão do termo "pequenos"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de compromisso da AGEPEN está conforme o exigido.

TCLE Ainda minimiza riscos. (Citado no item AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS)

Possível problema de redação do TCLE: "Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, isso não implicará na continuidade do seu tratamento. Você não será proibido de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitado a sair do estudo"

Endereço: Rua João Rosa Góes, 1761

Bairro: Vila Progresso

CEP: 79.825-070

UF: MS

Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2328

Fax: (67)3411-3637

E-mail: cep@ufgd.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS/UFMS



se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. ”

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- correção dos pontos apontados no TCLE (sobre minimização de riscos e problema na redação da frase a respeito da continuidade do tratamento).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador atendeu substancialmente às recomendações do colegiado. Há, no entanto, a necessidade de duas alterações pontuais (erros de digitação) no novo TCLE apresentado.

DOURADOS, 01 de Fevereiro de 2013

Assinador por:

Rosilda Mara Mussury Franco Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua João Rosa Góes, 1761

Bairro: Vila Progresso

CEP: 79.825-070

UF: MS


Município: DOURADOS

Telefone: (67)3410-2328

Fax: (67)3411-3637

E-mail: cep@ufgd.edu.br

7.2 QUESTIONÁRIO PADRÃO UTILIZADO NA PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ESTUDO MULTICÊNTRICO DA PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE E DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS NA POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE E PROFISSIONAIS DO SISTEMA PRISIONAL DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL	
BLOCO A – INFORMAÇÕES GERAIS	
1. Número do questionário _____ 2. Responsável pela coleta de dados: _____ 3. Data da coleta de dados: ___/___/___ 4. Digitador: _____ 5. Data da digitação: ___/___/___ 6. Cidade: _____ 7. Presídio: _____ 8. Galeria: _____ 9. Identificação da cela: _____ 10. Nome: _____ 11. Número do registro: ____ 12. Sexo: __ 13. Data de Nascimento: ___/___/___	
BLOCO B – PRESÍDIO	
14. Há quanto tempo o você está preso neste presídio? ___ meses 15. Pena de prisão total: ___ meses. 16. Motivo da prisão: _____ 17. Você já esteve preso antes? __ (1) Sim (2) Não. Se não pule para a pergunta 21. 18. Em que lugar o você esteve preso anteriormente? _____ 19. Por quanto tempo você esteve preso? ___ meses 20. Quanto tempo você ficou em liberdade: ___ meses 21. Quantas pessoas ficam na sua cela? __ 22. Qual o tamanho da cela? ____ 23. A cela tem janela? __ (1) Sim (2) Não 24. Se sim, quantas janelas? ____	
BLOCO C – INFORMAÇÕES SÓCIO DEMOGRÁFICAS	
25. Naturalidade: _____ 26. E em qual Estado você nasceu? ___ __ 27. Qual a sua cor ou raça? __ (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena 28. Se indígena, qual a sua etnia? __ (1) Guarani-Kaiwá (2) Guarani-Nhandeva (3) Terena (4) Kadiwéu (5) Guató (6) Kinikinaw (7) Ofaié (8) Outros (_____)	

<p>29. Você é? __ (1) Casado ou vive com companheiro(a) (2) Viúvo (3) Separado/divorciado (4) Solteiro</p> <p>30. Qual foi a última série escolar que você cursou e foi aprovado? _____</p> <p>31. Trabalhava antes de ser preso? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>32. Qual era a renda mensal de todos da família: R\$ _____ por mês</p> <p>33. Quantas pessoas moravam com você? __ __</p>																																																																	
BLOCO D – HISTÓRICO																																																																	
<p>34. Qual seu peso? ____</p> <p>35. Qual sua altura? ____</p> <p>36. Você toma alguma medicação? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>37. Se sim, especifique qual medicação faz uso? _____</p> <p>Histórico de drogas e álcool</p> <p>38. Você fuma? __ (1) Sim (2) Não. Se não, pular para a questão 41.</p> <p>39. Se sim, em que idade você começou? __ __</p> <p>40. Sem sim, quantos cigarros você fuma por dia? __ __</p> <p>Se o entrevistado fuma, pular para a questão 42</p> <p>41. Você já fumou? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>Você já usou alguma das seguintes drogas:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Você usou no último ano? (1) Sim (2) Não</th> <th>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</th> <th>Durante: (1) Dia (2) Noite (3) Os dois</th> <th>Em: (1) Dias de semana (2) Finais de semana (3) Os dois</th> <th>Você usou na prisão? (1) Sim (2) Não</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alcool</td> <td>42.</td> <td>51.</td> <td>60.</td> <td>69.</td> <td>78.</td> </tr> <tr> <td>Maconha</td> <td>43.</td> <td>52.</td> <td>61.</td> <td>70.</td> <td>79.</td> </tr> <tr> <td>Cocaina</td> <td>44.</td> <td>53.</td> <td>62.</td> <td>71.</td> <td>80.</td> </tr> <tr> <td>Crack (pedra)</td> <td>45.</td> <td>54.</td> <td>63.</td> <td>72.</td> <td>81.</td> </tr> <tr> <td>Fumou heroína</td> <td>46.</td> <td>55.</td> <td>64.</td> <td>73.</td> <td>82.</td> </tr> <tr> <td>Cheirou cola/ outros solventes</td> <td>47.</td> <td>56.</td> <td>65.</td> <td>74.</td> <td>83.</td> </tr> <tr> <td>Pasta base</td> <td>48.</td> <td>57.</td> <td>66.</td> <td>75.</td> <td>84.</td> </tr> <tr> <td>Haxixe</td> <td>49.</td> <td>58.</td> <td>67.</td> <td>76.</td> <td>85.</td> </tr> <tr> <td>Injetou alguma droga? Quais:</td> <td>50.</td> <td>59.</td> <td>68.</td> <td>77.</td> <td>86.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Histórico Médico</p> <p>87. Algum médico já lhe disse que você tem diabetes? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p>							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	Alcool	42.	51.	60.	69.	78.	Maconha	43.	52.	61.	70.	79.	Cocaina	44.	53.	62.	71.	80.	Crack (pedra)	45.	54.	63.	72.	81.	Fumou heroína	46.	55.	64.	73.	82.	Cheirou cola/ outros solventes	47.	56.	65.	74.	83.	Pasta base	48.	57.	66.	75.	84.	Haxixe	49.	58.	67.	76.	85.	Injetou alguma droga? Quais:	50.	59.	68.	77.	86.
	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																																																												
Alcool	42.	51.	60.	69.	78.																																																												
Maconha	43.	52.	61.	70.	79.																																																												
Cocaina	44.	53.	62.	71.	80.																																																												
Crack (pedra)	45.	54.	63.	72.	81.																																																												
Fumou heroína	46.	55.	64.	73.	82.																																																												
Cheirou cola/ outros solventes	47.	56.	65.	74.	83.																																																												
Pasta base	48.	57.	66.	75.	84.																																																												
Haxixe	49.	58.	67.	76.	85.																																																												
Injetou alguma droga? Quais:	50.	59.	68.	77.	86.																																																												

<p>88. Você tem ou teve alguma vez problema de nervos? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p> <p>89. Já consultou com psiquiatra ou psicólogo? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p> <p>90. Já internou no hospital por causa deste problema? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p> <p>91. Algum médico já lhe disse que você tem problemas nos rins? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p> <p>92. Algum médico já lhe disse que você tem ou teve pressão alta? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe</p>	
BLOCO E - TUBERCULOSE	
Histórico de sinais e sintomas relacionados a tuberculose	
<p>93. Você já teve tuberculose antes? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não vá para a questão 100</p> <p>94. Quantos tratamentos foram realizados? _____</p> <p>95. Onde? _____ (pelo menos o último)</p> <p>96. Há quanto tempo foi realizado o último tratamento? __ __ meses.</p> <p>97. Esquema utilizado (o último): _____</p> <p>98. Tempo que usou a medicação (o último): __ __</p> <p>99. Tipo de alta (a última): __ (1) Cura (2) Abandono (3) Não sabe</p> <p>100. Você conhece alguém com TB? __ (1) Sim (2) Não (3) Não sabe. Se não, vá para a questão 102</p> <p>101. 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</p> <p>102. Há pessoas na sua cela com tosse, febre ou emagreceu? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>103. Você tem a marca da vacina BCG no braço direito? Posso ver? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>104. Você tem tosse? (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 106</p> <p>105. Por quantas semanas? __ __</p> <p>106. Você tem expectoração? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 109</p> <p>107. Sua expectoração tem sangue? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>108. Por quantas semanas? __ __</p> <p>109. Você tem febre? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>110. Você sente falta de apetite? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>111. Você emagreceu ou está emagrecendo? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 113</p> <p>112. Por quantas semanas? _____</p> <p>113. Você tem sudorese noturna? __ (1) Sim (2) Não. Se não vá para a questão 115</p> <p>114. Por quantas semanas os dias? _____</p> <p>115. Você sente dor torácica? __ (1) Sim (2) Não</p> <p>116. Você sente dificuldade para respirar? __ (1) Sim (2) Não</p>	

BLOCO G – EXAMES REALIZADOS	
<u>Prova tuberculínica</u>	
148. Realizada em: __ (1) MSE (2) MSD	
149. Data: __/__/__ Horário: __h __min.	
<u>Avaliação:</u>	
150. Data da avaliação: __/__/__ Horário: __h __min.	
151. Resultado: ____ mm	
<u>Escarro</u>	
<u>1ª amostra</u>	
152. Colhido: __ (1) Sim (2) Não	
153. Data: __/__/__ Horário: __h __min.	
154. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não	
155. Resultado: _____	
<u>2ª amostra</u>	
156. Colhido: __ (1) Sim (2) Não	
157. Data: __/__/__ Horário: __h __min.	
158. Colhido em jejum: __ (1) Sim (2) Não	
159. Resultado: _____	
<u>Sorologias</u>	
160. Data da coleta de sangue: __/__/__	
161. Anti- <i>Treponema pallidum</i> IgG: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
162. Anti- <i>Treponema pallidum</i> IgM: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
163. HBsAg: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
164. Anti-HBs: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
165. Anti-HBc total: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
166. Anti-HCV: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
167. Anti-HIV 1/2: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
168. INNO-LIA III HCV Ab: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	
169. Western Blot para HIV: __ (1) Reagente (2) Não-reagente	

7.3 CARTA DE AUTORIZAÇÃO



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Laboratório de Imunologia Clínica



CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, _____,
inscrito no CPF sob o nº _____ no RG
nº _____, detento na penitenciária
_____, no município de
_____, autorizo a entrega dos meus
resultados laboratoriais, efetuado pela equipe de profissionais de
saúde e pesquisadores da Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul e Universidade Federal da Grande Dourados, no dia
___ de ___ de 2013, ao médico assistente desta Unidade
Prisional. Isentando o profissional acima referido de
responsabilidade pela prática de divulgação de resultados de
exames laboratoriais.

Campo Grande, ___ de ___ de 2013.

Assinatura