

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIA APARECIDA DE OLIVEIRA BOTELHO

**PREVALÊNCIA DA SOROPOSITIVIDADE DOS MARCADORES DE HEPATITE B
(HBsAg e ANTI-HBc) EM GESTANTES DO PROGRAMA DE PROTEÇÃO À
GESTANTE
DE MATO GROSSO DO SUL, 2004 a 2007**

**Brasília – DF
2008**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIA APARECIDA DE OLIVEIRA BOTELHO

**PREVALÊNCIA DA SOROPOSITIVIDADE DOS MARCADORES DE HEPATITE B
(HBsAg e ANTI-HBc) EM GESTANTES DO PROGRAMA DE PROTEÇÃO À
GESTANTE
DE MATO GROSSO DO SUL, 2004 a 2007**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação - Mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre, sob orientação do Prof. Dr. Riccardo Pratesi.

Brasília – DF

2008

Botelho, Maria Aparecida de Oliveira.

Prevalência da Soropositividade dos Marcadores de Hepatite B (Hbsag E Anti-Hbc) em Gestantes do Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul, 2004 a 2007. /

Maria Aparecida de Oliveira Botelho.

Brasília, 2008.

88 p.: il.

Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília.

1.Hepatite B. 2.Gestantes.3. Prevalência. I. Botelho, M. A. O. II. Universidade de Brasília. III. Título.

MARIA APARECIDA DE OLIVEIRA BOTELHO

**PREVALÊNCIA DA SOROPOSITIVIDADE DOS MARCADORES DE HEPATITE B
(HBsAg e ANTI-HBc) EM GESTANTES DO PROGRAMA DE PROTEÇÃO À
GESTANTE
DE MATO GROSSO DO SUL, 2004 a 2007**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação -
Mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da
Saúde Universidade de Brasília como requisito parcial para
obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Brasília, 19 de setembro de 2008.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Riccardo Pratesi (Presidente da Banca – Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz (Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul).

Profa. Dra. Diana Lucia Moura Pinho (Universidade de Brasília) (Suplente)

Não importa o tamanho dos nossos obstáculos, mas o tamanho da motivação que
temos para superá-los.

Todos erram: a maioria usa os erros para se destruir; a minoria, para se construir.
Estes são os sábios.

“Augusto Cury”, 2007

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por te me dado, força, sabedoria, coragem em todos os momentos, principalmente naqueles mais difíceis, que chegar ao final deste projeto parecia ser impossível.

Agradeço a meus pais, pela vida, pela correta educação que me deram; a minha mãe, sempre me apoiando e o meu pai, onde quer que ele esteja eu sei que está olhando por mim.

Agradeço ao meu marido, Carlos Augusto, por seu incentivo, pois foi a pessoa que mais me estimulou a começar e a terminar este mestrado, pela sua compreensão nas horas e horas de trabalho e por seu amor.

Agradeço aos meus filhos, José Augusto, Luciana e Carlos Júnior, pela ajuda, e por entender que as horas de ausência com eles, foram para a realização deste projeto.

Agradeço ao meu Orientador, Prof. Dr. Riccardo Pratesi, por seus ensinamentos, sua paciência, e sua grande contribuição para conseguirmos concluir este trabalho.

Agradeço aos Professores da UNB, Prof. Dr. Carlos Tomaz, Prof. Dr. Carlos Paraguassu e todos os outros, pelas aulas, pelo conhecimento que nós adquirimos nas aulas e no convívio com grandes mestres.

Agradeço ao Prof. Dr. Rivaldo Venâncio, por suas valiosas sugestões, que foram muito úteis na realização deste trabalho.

Agradeço ao Sr. Renato Genaro, CPD do IPED, pelo auxílio com as planilhas, com os dados.

Agradeço ao pessoal do IPED, a meus colegas do mestrado e todas outras que me ajudaram e que me incentivaram de alguma forma para a conclusão deste mestrado.

RESUMO

As doenças infecciosas e parasitárias são responsáveis por um grande número de óbitos de mulheres em idade fértil. A hepatite B é uma doença infecto contagiosa, e um grave problema de saúde pública, sendo seu diagnóstico em gestantes importante para acompanhamento, tratamento e prevenção da transmissão vertical. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência da positividade de marcadores para hepatite B (HBsAg e Anti HBc), das gestantes acompanhadas pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul (PPG) de 2004 a 2007, de acordo com a faixa etária e a procedência das gestantes. Foi feito um estudo descritivo, quantitativo, com coleta retrospectiva de dados. Os dados foram obtidos do banco de dados do PPG. Foram analisados os dados de 119.774 gestantes que participaram do PPG no período de março de 2004 a março de 2007, considerando a idade e a procedência das gestantes. A análise estatística dos dados foi feita utilizando o teste *Qui-quadrado* (χ^2), com 95% de confiabilidade. Foram obtidos os seguintes resultados: Do total de gestantes analisadas, foram encontrados 347 casos positivos (uma média de 0,29%) para o HBsAg, e 773 casos positivos (média de 0,65%) para o anti-HBc. A análise espacial mostrou uma prevalência mais elevada para os dois marcadores, nas microrregiões de Iguatemi e Alto Taquari. Com relação a faixa etária, os resultados foram semelhantes para o HBsAg e anti-HBc, com prevalência maior em gestantes acima de 35 anos. Estes resultados revelam que a prevalência do vírus da hepatite B, foi inferior ao relatado pelo Ministério da Saúde para o estado de Mato Grosso do Sul e também quando comparado a alguns trabalhos disponíveis na literatura.

Palavras-chave: Hepatite B. Gestantes. Prevalência.

ABSTRACT

The infectious and parasitic diseases are responsible for a large number of deaths of women in fertile age. Hepatitis B is a contagious infectious disease, and a serious public health problem, therefore its diagnosis in pregnant women is important for the monitoring of these women and prevention of vertical transmission.

The purpose of this study was to determine the prevalence of positivity of markers for hepatitis B (HBsAg and anti HBc), of the pregnant women who were attended by Pregnancy Protection Program of the state of Mato Grosso do Sul (PPG) between 2004 and 2007, according the age-groups and origin of the pregnant women.

It was made a descriptive and quantitative study, with retrospective data collection. The data were obtained from the database of PPG. Were analyzed data from 119,774 women who had participated of the PPG between March 2004 and March 2007, considering the age and origin of the pregnant women. Statistical analysis of the data was made using the Chi-square (χ^2), with 95% confidence.

They were found the following results: Of the total number of pregnant women tested, 347 were found positive cases for HBsAg (average of 0.29%), and 773 positive cases for anti-HBc (average of 0.65%).

The spatial analysis showed a higher prevalence to both markers in the micro region Iguatemi and Alto Taquari. In relation the age, the results were similar to the HBsAg and also for anti-HBc, with greater prevalence in pregnant women over 35 years.

These results show that the prevalence of hepatitis B virus, was lower than that reported by the Health Department for the state of Mato Grosso do Sul and also when compared to some studies available in literature.

Key words: Hepatitis B. Pregnant women. Prevalence.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE GRÁFICOS	12
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Histórico e etiologia da doença	16
2.2 Apresentação Clínica	19
2.3 Diagnóstico	22
2.4 Epidemiologia e Transmissão	27
2.5 HBV e Gravidez	33
2.6 Profilaxia Vacinal e Tratamento	34
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	37
3.2 Objetivos específicos	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1 Desenho do Estudo	38
4.2 Características da População do Estudo	38
4.3 Instrumento para a coleta de dados	38
4.4 Número Amostral	39
4.5 Procedimento de coleta e análise laboratorial do sangue	39
4.6 Aspectos Éticos	43
4.7 Análise Estatística	43
5 RESULTADOS	44
5.1 Análise da positividade do HBsAg com relação as microrregiões de MS	44
5.2 Análise da positividade do anti-HBc com relação as microrregiões de MS	48

5.3	Análise da positividade do HBsAg com relação a idade das gestantes	51
5.4	Análise da positividade do anti-HBc com relação à idade das gestantes.....	53
6	DISCUSSÃO	55
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
	ANEXOS	69
	ANEXO I.....	70
	ANEXO 2 - Cartão de coleta (Papel filtro SCHEICHER & SCHUELL 903).....	71
	ANEXO 3: Microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul, com suas respectivas cidades.	72
	ANEXO 4: Artigo Original.....	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AgAu	- Antígeno Austrália
ALT	- Alanina Aminotransferase
Anti-HBc	- Anticorpo contra o antígeno do <i>core</i> 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
APAE	- Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AST	- Aspartato Aminotransferase
CDC	- Centers for Disease Control and Prevention
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
ELISA	- Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GPP	- Gravidez, Parto e Puerpério
HBcAg	- Antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
HBeAg	- Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	- Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	- Vírus da hepatite B
HCC	- Carcinoma hepatocelular
HCV	- Vírus da hepatite C
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IPED-APAE	- Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da APAE de Campo Grande-MS
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PPG	- Programa de Proteção à Gestante
SUS	- Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Interpretação dos diferentes marcadores sorológicos presentes na infecção pelo vírus da hepatite B.....	25
TABELA 2 -	Distribuição das microrregiões de MS, com relação à positividade do HBsAg em gestantes.....	45
TABELA 3 -	Distribuição das microrregiões de MS, com relação à positividade do anti-HBc em gestantes.....	48
TABELA 4 -	Idade média das gestantes positivas para os marcadores da hepatite B.....	51
TABELA 5 -	Prevalência de HBsAg positivo com relação à idade das gestantes.....	52
TABELA 6 -	Prevalência de anti-HBc positivo com relação à idade das gestantes.....	53

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Esquema do Vírus da Hepatite B (HBV).....	18
FIGURA 2 -	Curso sorológico típico da hepatite B aguda.....	26
FIGURA 3 -	Curso sorológico da infecção crônica pelo vírus da hepatite.....	26
FIGURA 4 -	Prevalência mundial da infecção pelo vírus da hepatite B...	31
FIGURA 5 -	Prevalência da hepatite B na América Latina.....	32
FIGURA 6 -	Seqüência esquemática de reação ELISA do tipo “sanduíche” para pesquisa de antígeno com uma amostra reagente.....	40
FIGURA 7 -	Seqüência esquemática de uma técnica de ELISA tipo competitivo com uma amostra reagente.....	42
FIGURA 8 -	Prevalência da positividade de HBsAg em gestantes por microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul.....	47
FIGURA 9 -	Prevalência da positividade do anti-HBc em gestantes por microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	Comparação da prevalência de casos positivos de HBsAg em gestantes nas microrregiões de MS	46
GRÁFICO 2 -	Comparação da prevalência de anti-HBc em gestantes relacionado com as microrregiões de MS.....	49
GRÁFICO 3 -	Comparação entre os casos positivos de HBsAg e as faixas etárias das gestantes.....	52
GRÁFICO 4 -	Comparação entre os casos positivos de anti-HBc e as faixas etárias das gestantes.....	54

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais, atualmente, são doenças bem conhecidas do ponto de vista clínico, laboratorial e epidemiológico. Nos últimos anos foram identificados e caracterizados seus agentes etiológicos. As primeiras descrições de hepatite vieram da Grécia antiga, desde essas descrições que relacionavam a icterícia a fenômenos obstrutivos até o encontro de necrose hepatocelular difusa em necropsias, muito foi discutido sobre a etiologia dessas infecções. A partir de 1939, com o uso de biópsias hepáticas, associou-se hepatite a alterações inflamatórias dos hepatócitos ⁽¹⁾.

A Hepatite B é uma doença infecto contagiosa causada por um vírus DNA da família *Hepadnaviridae* (HBV), que pode se manifestar sob diversas formas, desde assintomática, ou outras mais severas.

Portadores crônicos da hepatite B têm risco aumentado de desenvolver cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular. Embora a maior parte dos portadores não desenvolva complicações decorrentes da hepatite B crônica, em torno de 15 a 40% dos portadores terão sérias seqüelas durante suas vidas.

O vírus da hepatite B se transmite através de fluidos corpóreos, de sangue ou hemoderivados, pelo contato sexual, pelas exposições perinatais, pelo transplante de órgãos ou tecidos, através de seringas compartilhadas por usuários de drogas injetáveis, por picadas de agulhas ou por outras exposições ⁽¹⁾. O HBV pode ser encontrado no sêmen e nas secreções vaginais e pode levar partículas infectantes através das mucosas durante a relação sexual, podendo considerar a hepatite B uma importante doença sexualmente transmissível ⁽²⁾.

A transmissão vertical é de grande importância, pois representa a principal via de disseminação do HBV nas regiões de alta endemicidade ⁽³⁾. Essa via de transmissão é importante na epidemiologia da doença, pois, enquanto apenas 5 a 10% dos que adquirem a doença em idade mais avançada evoluem para a forma crônica, nos recém-nascidos de mães portadoras da hepatite B, o risco de cronificação da infecção pode chegar a 90% ⁽⁴⁾.

Na exposição perinatal, a transmissão mãe filho pode se fazer durante o parto, pela exposição do recém-nascido a sangue ou líquido amniótico, durante a passagem pelo canal vaginal, pela amamentação e, também mais raramente, por transmissão transplacentária ⁽²⁾.

A prevalência do HBV na população geral é alta, sendo que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem mais de 350 milhões de portadores da forma crônica da doença no mundo, e estima-se que o vírus da hepatite B seja o responsável por mais de 1 milhão de mortes por ano ⁽³⁾. Pelos dados da OMS, na América Latina e Caribe, aproximadamente 400 mil novas infecções pelo vírus da hepatite B são relatadas a cada ano ⁽⁵⁾.

Em gestantes, a prevalência do vírus da hepatite B segue o mesmo padrão de endemicidade da infecção na região e na população estudada ⁽³⁾. Há uma estimativa de que aproximadamente 20 mil recém-nascidos são filhos de mulheres HBsAg positivas nos Estados Unidos a cada ano ⁽⁶⁾.

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil temos alta endemicidade na região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina, endemicidade intermediária nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste e baixa endemicidade na região Sul ⁽⁷⁾. Entretanto, este padrão vem se modificando com a política de vacinação contra o vírus HBV, iniciada sob a forma de campanha, em 1989, no estado do Amazonas, e de rotina a partir de 1991. Estudos mostram que na região de Lábrea, Amazonas, houve uma queda na taxa de portadores do HBV de 15,3% em 1988, para 3,7% em 1998 ⁽⁷⁾.

Para conseguir a redução da mortalidade materna é importante o conhecimento das causas e informações epidemiológicas. Através do estudo da Mortalidade de Mulheres de 10 a 49 anos – Projeto GPP (Gravidez, Parto e Puerpério), realizado pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, foi detectado, para a Região Centro Oeste que as doenças infecciosas e parasitárias estavam em quarto lugar no grupo de causas de mortes, sendo responsáveis por 12,5% de óbitos de mulheres em idade fértil ⁽⁸⁾.

A Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul criou o Programa de Proteção à Gestante (PPG), através da Resolução nº. 459/SES/MS, de 06 de novembro de 2002 ⁽⁴⁰⁾, com uma parceria entre os níveis Estadual e Municipal do SUS e o IPED-APAE (Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnóstico da APAE Campo Grande – MS) ⁽⁹⁾. Este programa tem por finalidade a redução dos índices de morbi-mortalidade materno-infantil, através de diagnósticos realizados por meio da técnica de coleta de material biológico (sangue seco) em papel-filtro, confirmando-se posteriormente os resultados positivos, no soro. Este método de triagem de várias patologias, entre elas a Hepatite B, possibilita o tratamento e acompanhamento das gestantes afetadas, contribuindo dessa forma para a prevenção de abortos e de complicações fetais, tais como a transmissão vertical de várias doenças.

O estudo dos marcadores sorológicos da Hepatite B nas gestantes atendidas pelo PPG é importante devido ao fato de Mato Grosso do Sul estar localizado numa região de prevalência intermediária para esta infecção. A determinação do perfil epidemiológico regional pode trazer benefícios para o desenvolvimento de ações de acompanhamento e orientação para as gestantes, visando uma melhor assistência ao parto e puerpério e reduzir complicações tanto para as mães quanto para os recém-nascidos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico e etiologia da doença

A descrição mais antiga de surto de hepatite transmitida por soro humano remonta de ao relato de Lürman (1885), que descreveu uma epidemia de icterícia que acometeu uma grande parte de trabalhadores da construção naval da cidade de Bremen na Alemanha, os quais tinham sido vacinados contra varíola com linfa humana glicerinada. Nos outros trabalhadores, que haviam sido vacinados com outros tipos de linfa, não houve registro de icterícia, e somente alguns poucos casos na população geral foram registrados. No início do século XX, é possível que arsenicais injetáveis para o tratamento de sífilis tenha causado a transmissão de hepatite B através de seringas e agulhas contaminadas ⁽¹⁰⁾.

A ocorrência de icterícias relacionadas ao uso de material humano em soro e vacinas possibilitou evidências para que se considerasse o sangue humano ou seus derivados como agente de transmissão do vírus da hepatite B, por isso era denominada hepatite soro-homóloga ou pós-transfusional. Somente em 1947, MacCallum começou a usar o termo hepatite B para diferenciá-la da hepatite A que é transmitida por alimentos ou água contaminada ⁽¹³⁾.

A descoberta de um antígeno que foi inicialmente chamado Antígeno Austrália (AgAu), e sua relação com o vírus da hepatite B foi conseqüente a um modo diferente de identificação de um agente infeccioso, a pesquisa que resultou na sua descoberta não tinha a intenção de descobrir a causa de hepatites virais, sendo conseqüente ao estudo de diferentes tipos de proteínas séricas.

Em 1965, Blumberg e cols pesquisando polimorfismos de proteínas séricas, detectaram um agente no soro de um paciente hemofílico, que reagia com antígeno no soro de aborígene australiano. Este antígeno foi denominado de Antígeno Austrália, e inicialmente associado a leucemias pela sua alta freqüência em pacientes com quadros agudos da doença ⁽¹¹⁾. Mais tarde foi encontrado além dos leucêmicos, em portadores da síndrome de Down e de hepatite. Em 1969, Blumberg associou o antígeno Austrália às

hepatites agudas e crônicas e aos portadores sãos, o que fez com que se propusesse a sua pesquisa rotineira em doadores de sangue ⁽¹²⁾.

Através de estudos, foi possível descobrir a estrutura do HBV, demonstrando que o antígeno Austrália correspondia ao envoltório do vírus, sendo, então, denominado antígeno de superfície do vírus da hepatite B. A descoberta do antígeno Austrália, posteriormente chamado de antígeno de superfície ou HBsAg e do antígeno do *core* do vírus da hepatite B ou HBcAg e dos anticorpos anti-HBc e anti-HBs incentivaram o estudo sobre hepatite pós-transfusionais nos EUA, e pesquisas dos marcadores de infecção pelo HBV em doadores de sangue ⁽¹⁾.

O vírus foi observado pela primeira vez por Dane, em 1970, por microscopia eletrônica de sangue de pacientes infectados pelo HBV. As partículas do vírus são constituídas por um envoltório lipídico que contém o antígeno de superfície (HBsAg), (o qual pode ser detectado no sangue circulante, sendo um sinal de infecção); e também por um núcleo central denso (*core*), que possui uma proteína o HBcAg, que leva à formação do anticorpo específico anti-HBcAg. Na parte central se encontra o antígeno “e” do vírus da hepatite B (HBeAg), além do próprio DNA viral ^(1,13,20). O antígeno HBcAg não é secretado, por isso não é detectável no sangue circulante, o antígeno HBeAg é secretado, pode ser detectado no sangue e representa a infectividade e replicação viral ^(20,37).

A partícula grande de 42-nm é o vírion completo. Inclui o envoltório que contém o antígeno de superfície (HBsAg) e o antígeno do núcleo (HBcAg) que envolve parcialmente a dupla fita circular do DNA. O HBV é um vírus extremamente pequeno, o menor vírus DNA conhecido, com somente 3.200 pares de bases. Além das partículas inteiras de 42 nm do vírus que são patogênicas e infecciosas, há as partículas pequenas, circulares que têm 22 nm de circunferência, e umas partículas alongadas de comprimento variado e de mesmo diâmetro. Consistem somente no antígeno de superfície HBsAg e não são infecciosas e patogênicas ⁽¹⁴⁾. Estas pequenas partículas extraídas do plasma de portadores crônicos foram usadas na preparação de vacinas contra hepatite B, antes da introdução de vacinas por recombinação genética ⁽³⁸⁾.

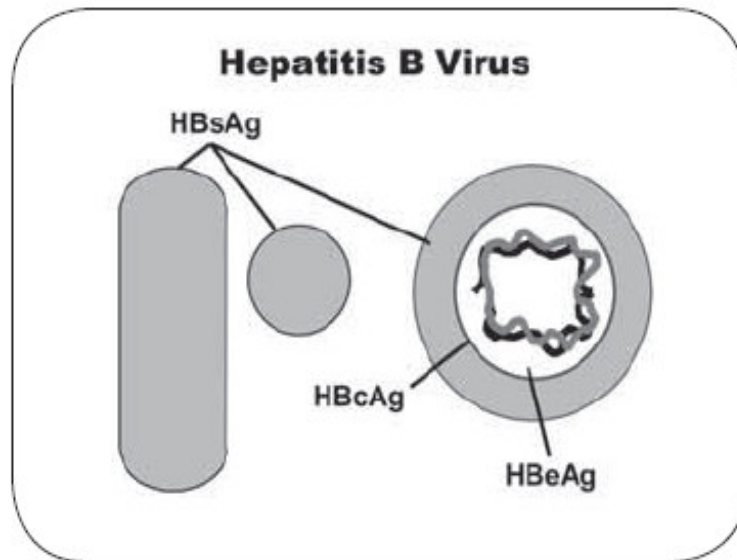


Figura 1: Esquema do Vírus da Hepatite B (HBV)

Fonte:Disponível em:< <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb.pdf> >.

Acesso em 18 nov. 2007

O genoma do HBV é de DNA parcialmente de cadeia dupla, com aproximadamente 3.200 pares de bases. A molécula adota uma configuração circular devido à sobreposição das duas cadeias complementares na região coesiva ⁽¹⁵⁾. A cadeia mais longa (minus) é quase um círculo completo e contém sobreposição de genes que codificam ambas as proteínas estruturais (pré-S, superfície e núcleo), e proteínas replicadoras (polimerase e proteína X). A cadeia menor (plus) é incompleta e variável em comprimento ⁽³⁹⁾.

O genoma do HBV possui regiões que codificam a síntese de várias proteínas: as regiões pré-S1, pré-S2 e S, que levam a síntese do antígeno de superfície (HBsAg), que induz a formação do anticorpo anti-HBsAg; a região P, leva à síntese da enzima DNA polimerase, uma enzima de duplicação do DNA; região X, que origina a proteína X cuja função ainda não é bem esclarecida e pode estar relacionada ao processo de replicação viral; e regiões pré-C e C, responsáveis pela síntese dos antígenos HBeAg e HBcAg, respectivamente ⁽¹⁶⁾. Por apresentar uma diversidade viral o HBV possui diferentes subtipos e genótipos. A resposta antigênica heterogênea do HBsAg permite classificar o

vírus em quatro subtipos: *adw*, *ayw*, *adr* e *ayr*. Estes subtipos têm diferentes distribuições geográficas, portanto são úteis em epidemiologia. Comumente, levando em conta as variações nucleotídicas, o vírus da hepatite B é dividido em oito genótipos (de A a H), e essas variações nucleotídicas têm conseqüências clínicas e virológicas importantes⁽⁴¹⁾.

O vírus da hepatite B é classificado como pertencente à família *hepadnaviridae*, tem um tropismo pela célula hepática, e apesar deste tropismo já foram observadas partículas do DNA de hepadnavirus em outras células como, por exemplo, em células dos rins, pâncreas e células mononucleares. O HBV circula através do sangue e replica-se nos hepatócitos por transcriptase reversa e essa replicação ocorre em torno de 10^{11} cópias/ml por dia⁽⁴¹⁾.

O período de incubação do HBV, que é o intervalo entre a exposição ao vírus e o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas da doença, varia de 30 a 180 dias, com uma média de 70 dias. O vírus da hepatite B pode sobreviver por 7 dias ou mais à temperatura ambiente e pode permanecer estável em superfícies inertes por um mês, é considerado um vírus altamente infectante e também muito contagioso, porque tem a capacidade de infectar um ser humano mesmo com poucas partículas virais. Atualmente sabe-se o HBV é mais infectante que o HIV e que o HCV. Pode ser inativado a temperaturas de 100° durante dois minutos, ou por ação de produtos como álcool, fenol, glutaraldeído, cloro e peróxidos^(17,35,41,42).

2.2 Apresentação Clínica

A infecção pelo vírus da hepatite B pode levar a manifestações clínicas diversas. A infecção aguda pode ser desde uma hepatite subclínica, a uma hepatite anictérica,

ictérica ou fulminante. A maior parte dos pacientes recupera-se em algumas semanas ou meses sem sintomas, mas uma pequena porcentagem pode desenvolver hepatite fulminante, que tem uma alta taxa de mortalidade ⁽¹⁴⁾. A fase crônica da doença pode ser caracterizada por um estado de portador assintomático, hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC).

De acordo com estudos, após um período médio de 30 anos, 30% dos pacientes com hepatite crônica ativa progredirão para cirrose. A insuficiência hepática ocorre em quase 25% dos pacientes cirróticos com hepatite B acima de um período de 5 anos; outros 5 a 10 % vão desenvolver câncer de fígado. Sem tratamento aproximadamente 15% dos pacientes com cirrose morrerão dentro de cinco anos ⁽¹⁸⁾.

As manifestações clínicas e o prognóstico da infecção dependem da idade de infecção, do nível de replicação do vírus, e do estado imune do indivíduo afetado. Quando a infecção pelo HBV é adquirida na infância, geralmente é assintomática, mas facilmente se cronifica. Em geral, a frequência de doenças clínicas aumenta com a idade, ao passo que diminui a porcentagem de portadores ⁽²⁸⁾.

As hepatites sintomáticas são caracterizadas por mal estar, cefaléia, febre baixa, anorexia, astenia, artralgia, fadiga, náuseas, vômitos, desconforto no hipocôndrio direito, e aversão a alguns alimentos e cigarro. A icterícia geralmente inicia-se quando a febre desaparece e pode ser precedida por colúria e hipocolia fecal. Na maioria das vezes a infecção pelo vírus da hepatite B não produz icterícia nem sintomas clínicos aparentes. Hepatomegalia ou hepatoesplenomegalia também podem estar presentes ^(19,28).

Dos pacientes adultos infectados pelo HBV, 3 a 5 % se tornam portadores crônicos, quando a infecção ocorre na infância e quando ocorre em recém-nascidos a doença se cronifica em até 95% dos casos.

Podemos dividir a história natural da infecção em três fases; a primeira que é uma fase de imunotolerância, observada principalmente em pacientes infectados por

transmissão perinatal, sendo caracterizada pela positividade do HBsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B) e HBeAg (antígeno e do vírus da hepatite B), níveis elevados de carga viral (HBV-DNA) e aminotransferases normais, sem doença hepática e geralmente assintomáticos, essa fase pode durar até quatro décadas. A segunda fase, imunoativa é caracterizada pela elevação das aminotransferases, com níveis de HBV-DNA mais baixos e doença hepática ativa. A terceira fase, a fase não replicativa, onde os pacientes terão a carga viral com níveis baixos ou indetectáveis e negativos para o HBeAg, aminotransferases normais e mínima lesão hepática. Alguns pacientes não replicantes podem permanecer positivos para o HBsAg, mas sem HBV-DNA detectável (22,41,43).

Após a fase não replicativa, o curso da infecção pode ter diferentes evoluções: 70 a 80% dos infectados evoluem para portadores inativos, sendo que eles têm menos riscos de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (HCC). Em 5 a 10% dos casos há reativação do vírus, com episódios de elevação das aminotransferases, dos níveis da carga viral com ou sem a soroconversão a HBeAg positivo. Estes episódios podem ser assintomáticos, mas podem aumentar a gravidade da lesão hepática. Aproximadamente 5% dos casos evoluem para hepatite B crônica HBeAg negativo, são pacientes que têm elevação das aminotransferases, anti-HBeAg positivo e HBV-DNA com baixos níveis, sendo que a maioria dos pacientes tem variantes mutantes *pré-core* (44).

A hepatite pelo HBV pode se apresentar sob diferentes formas clínicas e patológicas, tais como, hepatites agudas benignas, hepatites agudas graves e hepatites crônicas (22,44).

A hepatite crônica pelo vírus B pode ser de dois tipos: um com HBsAg e HBeAg positivos, geralmente são pacientes mais jovens e outro com HBsAg positivo e HBeAg negativo, na maioria das vezes são pacientes com maior idade. Ambos os tipos podem evoluir para cirrose e falências hepáticas. Entre os fatores de risco associados para o aumento de taxas de cirrose hepática estão a idade avançada do portador, uma longa duração da infecção, o genótipo do HBV, altos níveis de HBV-DNA, consumo habitual de

bebida alcoólica e também co-infecções com vírus da hepatite C, vírus da hepatite D ou vírus da imunodeficiência humana^(41,45).

Fatores ambientais que estão associados com risco aumentado de cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular incluem consumo exagerado de álcool, certos carcinogênicos, como aflatoxina, e fumo⁽⁴⁵⁾.

A complicação mais grave da infecção pelo HBV é o carcinoma hepatocelular (HCC) e os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são, entre outros, pacientes do sexo masculino (incidência maior que no sexo feminino), história familiar de HCC, idade avançada, abuso do álcool, história de reversão de anti-HBe para HBeAg, presença de cirrose. Menos de 5% dos pacientes com cirrose desenvolvem HCC, por outro lado, entre 60 a 90% dos pacientes com HCC têm cirrose que não se manifesta. O HCC é responsável por 90% dos tumores malignos de fígado observados em adultos, mais de 80% de câncer de fígado são devido ao HBV. Quando o HCC se apresenta clinicamente a doença é fatal, e a média de sobrevivência dos pacientes é menor que 3 meses. Entretanto, se o câncer for detectado precocemente, há chance de cura em 85% dos casos. O tratamento envolve cirurgia, irradiação hepática e drogas anticâncer⁽⁴⁶⁾.

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico pode ser clínico-laboratorial ou laboratorial, somente com os sintomas clínicos não é possível identificar o agente etiológico da infecção, necessitando assim de confirmação laboratorial. O diagnóstico diferencial das diversas formas de hepatites virais é determinado pelo estudo dos marcadores virais e esses marcadores ocorrem de maneira variável no decorrer da doença, alguns aparecem na fase inicial, de maneira transitória, enquanto outros aparecem no decorrer da doença e pode permanecer por longo tempo⁽²⁰⁾.

O principal marcador para o diagnóstico inicial da infecção é o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg). O organismo humano reage contra os diferentes

antígenos do HBV, através da produção de anticorpos específicos o anti-HBs, o anti-HBe e o anti-HBc das classes IgM e IgG. O HBsAg positivo e a exclusão do marcador anti-HBc IgM indicam uma infecção crônica. É importante distinguir a forma aguda da forma crônica; uma história recente de exposição ao vírus com icterícia, astenia e as aminotransferases (ALT e AST) elevadas (5 a 10 vezes) é sugestiva de infecção aguda e geralmente confirmada pelo anti-HBc IgM positivo. Ao contrário da forma aguda, a infecção crônica é indicada pela ausência do anti-HBc IgM (marcador contra a partícula central do HBV-*core*)^(21,41).

Os critérios diagnósticos utilizados para a infecção crônica pelo HBV, segundo o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, são: para hepatite B crônica, o HBsAg positivo por mais de 6 meses, o HBV-DNA acima de 10^5 cópias/ml, elevação persistente ou intermitente das aminotransferases (ALT/AST), e biópsia hepática com grau elevado. No caso de portador inativo de HBsAg (ou portador são), os critérios diagnósticos são: HBsAg positivo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo, carga viral menor que 10^5 cópias/ml, ALT/AST normais e biópsia hepática sem inflamação significativa. Na hepatite B resolvida, que é uma infecção prévia do vírus, sem evidência de infecção ativa ou enfermidade, são encontradas uma história de hepatite B aguda ou crônica ou presença de anti-HBc (+/-), anti-HBs positivo, o HBsAg negativo, HBV-DNA indetectável e ALT normal^(41,44).

A fase aguda da hepatite B é caracterizada pela intensa replicação viral, o período de incubação varia de 2 a 6 meses. O primeiro marcador a aparecer no soro é o antígeno de superfície do vírus (HBsAg), e de 1 a 2 semanas já pode ser detectado no soro e pode permanecer positivo por até 6 meses. Deixa de ser detectado nos casos que evoluem para cura. Sua persistência por mais de 6 meses indica infecção crônica. O anti-HBc IgG é o único marcador da infecção pelo HBV que aparece na janela imunológica, que é o tempo decorrido entre o desaparecimento do HBsAg e o aparecimento do anti-HBs. O segundo antígeno detectável é o HBeAg, que é um marcador de replicação viral ativa e de infectividade e a sua presença usualmente se associa com a positividade do DNA do HBV no soro e o risco de transmissão da infecção⁽²²⁾.

No mesmo período do aparecimento dos sintomas clínicos, surgem anticorpos dirigidos contra o antígeno *core* do vírus (HBcAg); sendo o anti-HBc IgM o primeiro a aparecer, o qual é um indicador de infecção recente podendo permanecer positivo por até 6 meses, mas também pode estar presente em alguns indivíduos com a forma crônica, particularmente nos períodos de reativação ⁽²⁾. O anticorpo anti-HBc IgG é um importante marcador de infecção passada, pode ser detectado no período de janela imunológica.

Após o desaparecimento do HBsAg, começa a ser detectado o anticorpo contra esse antígeno, o anti-HBsAg, que está associado à cura e a imunidade e quando ele é encontrado isoladamente, indica desenvolvimento de imunidade em resposta à vacina contra hepatite B. Em muitos indivíduos, o anti-HBs persiste por toda vida, conferindo imunidade por longo prazo, sendo que 10 a 15% dos pacientes com hepatite aguda, não desenvolvem o anti-HBs. Entretanto, um terço dos portadores de HBsAg, também tem sorologia positiva para anti-HBs, o que leva a pensar que pode ocorrer infecção por diferentes subtipos do vírus simultaneamente.

Nos pacientes que evoluem para hepatites crônicas, o HBsAg permanece detectável no soro por mais de seis meses. Nestes casos, o HBeAg pode permanecer reagente por vários anos, ou apresentar soroconversão. Esta soroconversão se caracteriza pelo aparecimento de anticorpos anti-HBeAg e a negatificação do HBeAg ⁽¹⁾.

Um pequeno número de portadores crônicos, em torno de 2% ao ano, aparentemente resolvem sua infecção ativa e se torna HBsAg negativo ⁽²²⁾.

Tabela 1: Interpretação dos diferentes marcadores sorológicos presentes na infecção pelo vírus da hepatite B.

Marcadores Sorológicos	Interpretação
HBsAg	Primeiro marcador a aparecer no soro precedendo a sintomatologia clínica. Sua persistência por mais de 6 meses indica infecção crônica.
Anti-HBc IgM	A positividade da fração IgM associada à presença do HBsAg geralmente indica infecção aguda recente.
Anti-HBc IgG	Presente nas fases iniciais da doença é também o marcador característico da janela imunológica. Associado ao anti-HBsAg indica desenvolvimento de imunidade ao HBV.
HBeAg	Importante marcador de replicação viral ativa e de infectividade.
Anti-HBe	Indica evolução para cura, com parada da replicação viral.
Anti-HBs	Anticorpo associado à cura e ao desenvolvimento de imunidade. É o marcador que presente isoladamente, indica desenvolvimento de imunidade vacinal ao HBV.

Fonte: Focaccia, ⁽²²⁾.

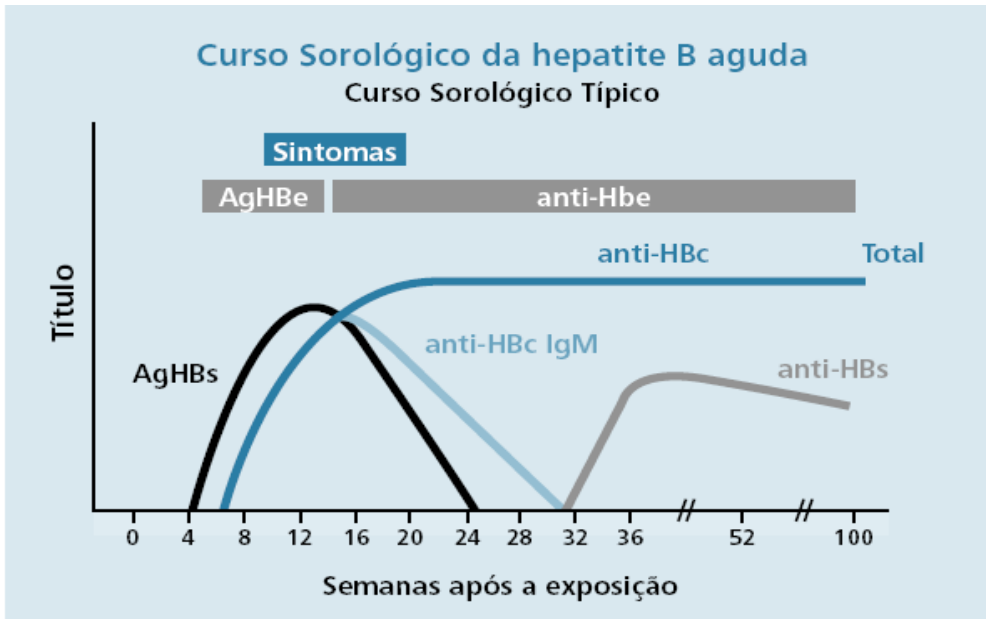


Figura 2: Curso sorológico típico da hepatite B aguda.

Fonte – Ministério da Saúde,⁽⁴⁹⁾ .

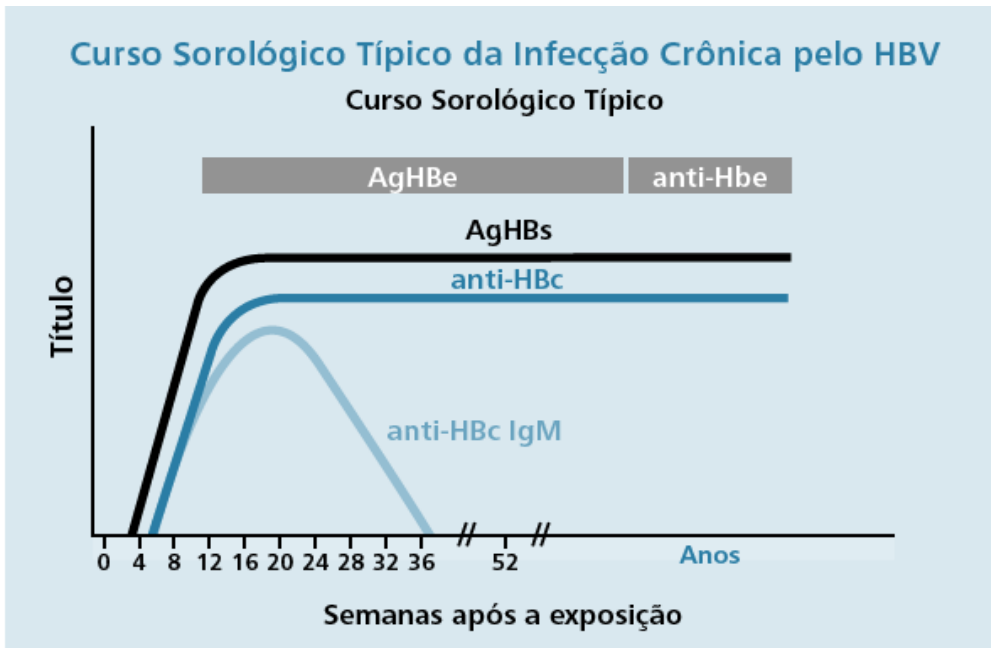


Figura 3: Curso sorológico da infecção crônica pelo vírus da hepatite B

Fonte – Ministério da Saúde,⁽⁴⁹⁾ .

2.4 Epidemiologia e Transmissão

A transmissão do HBV se faz principalmente por exposição parenteral ou cutânea pelo sangue ou fluidos corpóreos, de pessoas que sejam portadoras de hepatite aguda ou crônica, e também, pela via sexual, sendo por isso, considerada doença sexualmente transmissível ⁽¹⁰⁾. Geralmente o contágio é feito através de exposições perinatais, pelas relações sexuais, transfusões de sangue e hemoderivados, transplante de órgãos ou tecidos, uso de drogas injetáveis, lesões da pele ou acidentes com perfuro-cortantes principalmente nos profissionais da área da saúde ^(21,22).

Existem dois padrões para a transmissão do HBV, a transmissão vertical que é decorrente da passagem do vírus da mãe para o filho, e a transmissão horizontal onde a contaminação ocorre pela passagem do vírus de uma pessoa para outra ^(10, 21,30). A forma de transmissão varia de acordo com a maior ou menor predominância em cada região. Em regiões de alta incidência, a transmissão vertical ou a transmissão horizontal entre familiares tem uma grande importância, em locais de baixa endemicidade são mais frequentes as transmissões por via sexual e parenteral e em regiões com incidência intermediária, ocorrem os diversos padrões de transmissão ^(1,22).

A transmissão horizontal pode ocorrer de diversos modos, por via percutânea ou através das mucosas tendo o sangue e outros fluidos corpóreos como veículo do vírus. O HBV está presente em altas concentrações no sangue e hemoderivados, exsudatos de lesões cutâneas e mucosas, em concentrações moderadas no líquido seminal, secreções vaginais, saliva, sangue menstrual. Outros fluidos são considerados não potencialmente infectantes, como lágrima, leite materno, suor, urina, fezes, líquido sinovial. Desde que não estejam contaminados com sangue, estes fluidos podem conter grandes quantidades de partículas de HBsAg, mas poucas partículas víricas infecciosas, o que os torna pouco eficazes na transmissão do vírus da hepatite B ^(2,21,22).

Todas as pessoas HBsAg positivas podem transmitir a infecção, mas as que também têm HBeAg positivo são mais infecciosas, porque elas possuem altas concentrações do vírus ⁽²³⁾. O sangue e os outros fluidos corpóreos de uma pessoa portadora do HBV já

podem ser infectantes antes mesmo de apresentarem os sintomas da doença e podem continuar durante a fase aguda, enquanto que os portadores crônicos podem permanecer infectantes por toda a vida ⁽³⁵⁾. A transmissão vertical (materno infantil) também é causa freqüente de disseminação do vírus. Outro modo de transmissão, presente em regiões de alta prevalência, é a transmissão intrafamiliar ⁽²⁴⁾.

Alguns grupos populacionais são considerados grupos de risco para a infecção pelo HBV, entre eles estão os profissionais da área da saúde, hemodialisados, politransfundidos, hemofílicos, toxicômanos, homossexuais masculinos, prostitutas, imunossuprimidos, deficientes mentais e filhos de mães portadoras do vírus ^(2,36).

Durante muito tempo a infecção pelo HBV, foi considerada uma doença relacionada ao sangue e hemoderivados, e era denominada hepatite pós-transfusional ou por soro homólogo ⁽²¹⁾. Atualmente, houve uma queda deste tipo de transmissão, devido aos testes de triagem em bancos de sangue, onde são realizados testes sorológicos para várias doenças infecciosas, inclusive para o vírus da hepatite B ⁽³⁰⁾, entretanto tiveram um aumento da transmissão entre os heterossexuais de risco, principalmente os usuários de drogas injetáveis ⁽¹⁾.

São conhecidos dois mecanismos de transmissão do vírus da hepatite B de mãe para filho. O mais comum é a transmissão perinatal, durante o parto e no pós-parto, em que o HBV pode ser transmitido pelo contato do recém-nascido com o sangue infectado de sua mãe na hora do parto ou ao cortar o cordão umbilical, ou mais raramente através de pequenas feridas durante a amamentação ^(25,31).

O outro mecanismo de transmissão mãe-filho é a via intrauterina, onde os procedimentos cirúrgicos invasivos são a causa mais comum, embora existam outras hipóteses. Nestes casos, a infecção intrauterina do HBV ocorre principalmente através da placenta, do sangue materno para o feto e pode ocorrer por volta da 19ª semana de gestação, mas tem maior possibilidade no terceiro trimestre de gestação ^(31,32). Em alguns países, como na China, a transmissão materno-fetal do HBV continua a ser uma das mais importantes causas de hepatite B crônica ⁽³³⁾. O mecanismo deste tipo de transmissão

ainda não é muito claro, mas os tecidos placentários têm importante papel no processo de transmissão da infecção. O contato das células trofoblásticas com o sangue materno é o primeiro passo para o HBV passar através da barreira placentária ^(33,34).

A transmissão perinatal é responsável por um grande número de casos novos de hepatite B em áreas de alta endemicidade e também por manter o vírus na população, é um fator importante no aumento significativo do desenvolvimento de formas crônicas da doença. O risco do vírus da hepatite B ser transmitido de uma mãe infectada agudamente para seu recém-nascido parece ser mais alto entre mulheres que foram infectadas no terceiro trimestre, ou que estejam apresentando replicação viral e menos em mulheres infectadas anteriormente ^(10,25).

Em recém-nascidos cuja mãe é positiva tanto para HBsAg quanto para HBeAg, o risco de infecção chega a 90% ou mais na ausência de imunoprofilaxia, para crianças de mães que são positivas para HBsAg, mas negativas para HBeAg, o risco de infecção crônica é <10% na ausência de imunoprofilaxia. Raros casos de hepatite B fulminante entre bebês infectados perinatalmente também foram descritos ^(26,27). Estudos sugerem que amamentação por mães HBsAg positivas não aumentam o risco de transmissão da infecção pelo HBV nos bebês, desde que esses bebês tenham recebido a primeira dose da vacina e imunoglobulina nas primeiras horas de vida ⁽²³⁾.

A inoculação e/ou aspiração de sangue ou secreções vaginais maternas pelo recém-nascido durante o período perinatal é considerado um importante modo de transmissão. Recém-nascidos de mães HBsAg positivas que não foram infectados ao nascimento, permanecem com alto risco de infecção até a idade de 5 a 6 anos, entretanto, recém-nascidos de mulheres HBeAg positivas que são portadores do vírus e têm risco a longo prazo de complicações da infecção pela hepatite B, como cirrose e carcinoma hepatocelular ⁽²⁷⁾.

A infecção pelo vírus da hepatite B é um grave problema de saúde pública mundial. Aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo todo são cronicamente infectadas pelo HBV, cerca de 1 milhão delas morrem anualmente de doenças relacionadas ao HBV.

A prevalência mundial do vírus da hepatite B varia de 0,1 a 20%. Esta ampla variação é devida principalmente às diferenças regionais e a idade em que ocorreu a infecção ⁽¹⁸⁾.

O mundo pode ser dividido em três áreas, de acordo com a prevalência do HBV, uma área onde a prevalência é alta, maior que 8%, uma intermediária que varia de 2 a 7% e uma com prevalência baixa, menor que 2%. As áreas de alta endemicidade incluem regiões como sudeste da Ásia e a Bacia do Pacífico (excluindo Japão, Austrália e Nova Zelândia), África sub-Saara, Bacia Amazônica, partes do Oriente Médio, a República Central da Ásia, e alguns países na Europa Oriental ^(28,57).

Altas taxas de infecção nos bebês, que continuam na infância são encontradas em países como China, Senegal e Tailândia, onde a prevalência de HBsAg pode exceder 25%. Em outros países como Panamá, Nova Guiné, Groenlândia, índios do Alaska as taxas de infecção em bebês são baixas, mas aumentam rapidamente durante a infância ⁽²⁸⁾.

No norte e ocidente da Europa, na Austrália, na América do Norte e partes da América de Sul, a endemicidade é baixa, menos de 2% são portadores e no restante do mundo a prevalência é intermediária, variando de 2 a 8% dessa população são portadores do HBV ⁽²⁸⁾.

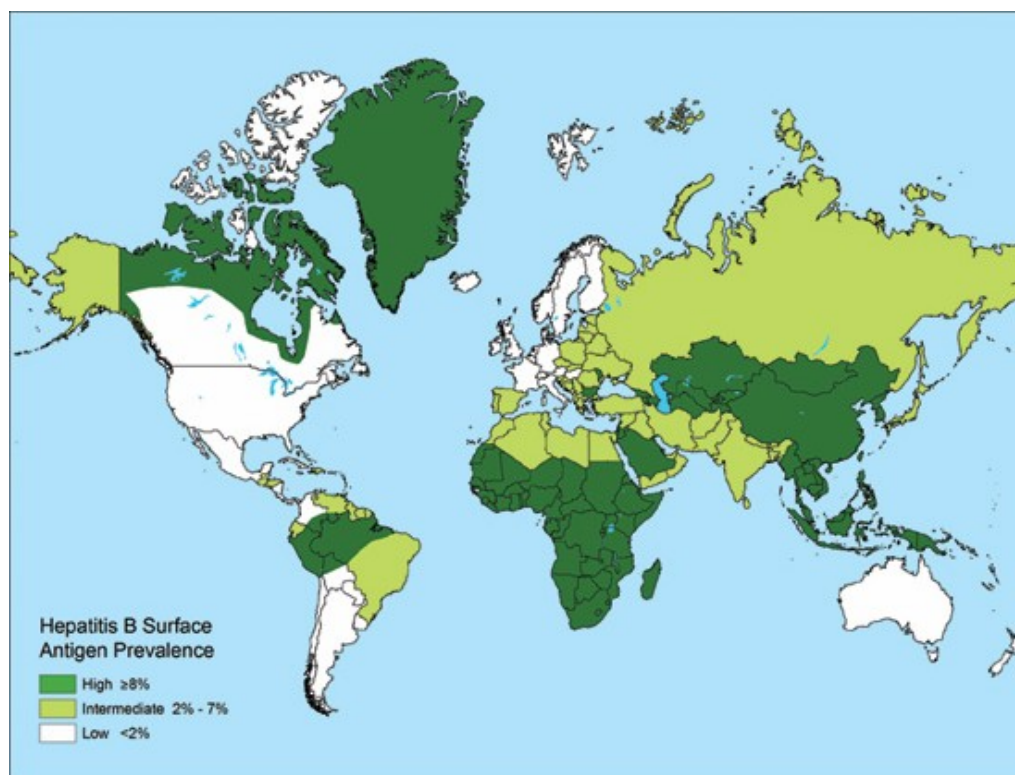


Figura 4: Prevalência mundial da infecção pelo vírus da hepatite B.

Fonte - Disponível em: <<http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-HepB.aspx>> Acesso em: 10 abr. 2008.

Na América Latina as áreas de alta endemicidade são a Bacia Amazônica, parte do norte do Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela. Moderada endemicidade é encontrada em regiões como Haiti, República Dominicana, Guatemala, Honduras, norte do Brasil, parte da Colômbia, Venezuela e Peru. Nas outras regiões da América Latina, encontramos uma baixa prevalência para o vírus da hepatite B ⁽¹⁷⁾.

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que 15% da população tiveram contato com o vírus da hepatite B, e o número de portadores crônicos do HBV é em torno de 2 milhões de pessoas ⁽²⁹⁾.

Segundo o Boletim do Centro Nacional de Epidemiologia, no Brasil temos três padrões para distribuição do HBV, um com alta endemicidade, localizado na Região Amazônica, partes do Estado do Espírito Santo e de Santa Catarina; intermediária nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste; e com baixa endemicidade na região Sul ⁽³⁰⁾.

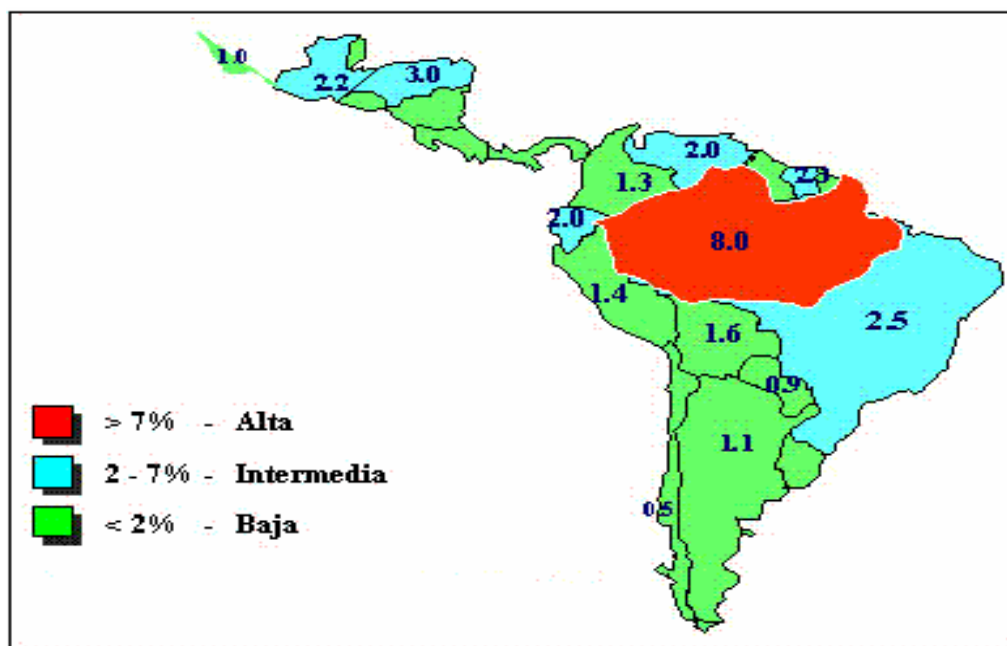


Figura 5: Prevalência da hepatite B na América Latina.

Fonte - Zunino M E ⁽¹⁷⁾.

2.5 HBV e Gravidez

O vírus da hepatite B é um organismo que tem capacidade de ocasionar diversas alterações hepáticas, que podem variar desde uma infecção aguda com cura completa e memória imunológica, ou algumas formas fulminantes e mais frequentemente pode levar a uma doença hepática crônica ⁽²²⁾.

A transmissão vertical pode acontecer desde a concepção até o final da gestação, sendo que ocorre predominantemente durante o parto através do contato com sangue, líquido amniótico ou outras secreções maternas. Alguns pesquisadores denominam como transmissão perinatal, se a transmissão ocorre no período compreendido desde a 20ª semana de gestação até o primeiro mês de vida extra-uterina ^(4,22). O risco de transmissão de mãe para filho está relacionado à replicação viral, que pode ser evidenciada através da detecção do HBeAg ou pela carga viral materna (HBV-DNA). O risco de infecção do concepto após uma hepatite B aguda materna depende do período em que ocorreu a infecção, se a infecção acontecer no terceiro trimestre, 80 a 90% dos recém-nascidos serão HBsAg positivos e se a infecção ocorrer no primeiro trimestre a chance de transmissão será de 10%. Clinicamente, a infecção pelo HBV durante a gravidez é a causa mais comum de icterícia na gestação. Na maior parte dos casos, a hepatite B é assintomática, ou com sintomas que podem ser confundidos com os fisiológicos comuns da gravidez, como náuseas, vômitos, dores abdominais, até alguns sinais de doença hepática crônica podem ser confundidos com sintomas da gravidez, por isso o diagnóstico da hepatite B só é possível através do exame sorológico ⁽³⁾.

2.6 Profilaxia Vacinal e Tratamento

A vacinação contra hepatite B é um dos maiores programas de prevenção à doenças, e diminuiu a expansão do HBV em várias regiões, como na China e no leste da Ásia, teve um decréscimo significativo de doenças do fígado e preveniu milhões de mortes no mundo. A vacinação contra o HBV parece prevenir câncer de fígado, é a primeira vacina amplamente usada como preventivo de câncer ⁽²⁾.

A vacina contra o vírus da hepatite B usada desde os anos 80 era obtida usando o plasma de pessoas infectadas, a partir de 1986 começou a ser usada uma vacina alternativa, feita através de engenharia genética ⁽²¹⁾. A vacina mais recente e disponível pelo Ministério da Saúde é constituída de antígenos de superfície do vírus B, obtidos por DNA-recombinante, usando uma levedura como vetor de expressão antigênica, é eficaz, segura e confere uma soroproteção de 90% nos adultos, 95% em crianças e adolescentes e acima de 95% em recém-nascidos, quando iniciada no primeiro dia de vida. A soroproteção é reduzida em recém-nascidos prematuros, algumas populações como indivíduos imunodeprimidos, portadores de insuficiência renal em programas de hemodiálise ^(7,21,50, 61).

A imunização contra a hepatite B, pela vacinação, é realizada em três doses com intervalos de 0, 1 e 6 meses, por via intramuscular. A revacinação é feita em caso de falha da imunização (títulos protetores de anti-HBs abaixo de 10UI/ml), e pode acontecer em 5 a 10% dos casos. O Programa Nacional de Imunizações normatiza a vacinação de todos recém-nascidos. A vacina é oferecida também aos adolescentes (população menor que 20 anos), as pessoas que pertencem do grupo de risco, os imunodeprimidos, profissionais da área da Saúde e os profissionais do sexo, em qualquer faixa etária ⁽⁷⁾.

A vacinação contra o HBV nas primeiras 12 horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B, por isso é importante a aplicação sistemática e universal da vacina em todos os recém nascidos, independentemente da realização ou não do exame sorológico da mãe. É necessário completar o esquema de vacinação com as duas outras doses. Em casos de recém

nascidos de mães HBsAg positivas a imunoglobulina contra a hepatite B deve ser administrada simultaneamente com a primeira dose da vacina de preferência nas primeiras horas de vida ou até o sétimo dia após o nascimento ^(25,30)

Não há tratamento específico indicado para os casos de hepatite aguda pelo HBV, em aproximadamente 95% dos pacientes ocorre uma cura espontânea da infecção e há o aparecimento do anti-HBs, que está associado a cura e ao desenvolvimento da imunidade. Em raros casos pode haver o desenvolvimento de hepatite fulminante, extremamente grave, e que necessita de cuidados em unidades de terapia intensiva, devido as sérias complicações.

Os principais pacientes infectados pelo vírus da hepatite B, indicados ao tratamento são aqueles com hepatite crônica e cirrose hepática. A principal meta terapêutica para a infecção é a supressão da replicação viral para diminuir o dano hepático, a prevenção da progressão à cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. O dano hepático ocorre mais em pacientes com replicação ativa do vírus, por isso estes pacientes são os que mais necessitam de tratamento. ^(2,21,37,47) .

Os parâmetros usados para avaliar a resposta ao tratamento incluem a normalização das aminotransferases no soro, diminuição nos níveis de HBV-DNA, negativação do HBeAg com ou sem detecção de anti-HBe e melhora na biópsia hepática até 12 meses do início do tratamento. ^(45,47) .

Atualmente existem cinco drogas disponíveis para o tratamento da hepatite B crônica: interferon-alfa, lamivudina, interferon peguilado, adefovir dipivoxil e entecavir. Os três últimos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos que inibem a transcrição reversa que ocorre durante o ciclo de replicação do HBV ⁽⁴³⁾.

As drogas mais utilizadas para o tratamento do vírus da hepatite B são o interferon-alfa e a lamivudina. O interferon-alfa foi a primeira droga aprovada para tratamento do HBV nos Estados Unidos, e o seu mecanismo de ação envolve efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores, essas ações são importantes no tratamento. A

lamivudina foi o primeiro análogo nucleosídeo aprovado para o uso em hepatite B crônica, é um inibidor competitivo da transcriptase reversa viral e da DNA polimerase ^(43,44).

As vantagens do tratamento com o interferon-alfa são: a duração mais curta da terapia, a resposta permanece mesmo depois do tratamento, possui baixa resistência e possibilidade de cura, as desvantagens são o tratamento por via subcutânea e reações adversas freqüentes. O tratamento com lamivudina é feito por via oral, ocorrem menos efeitos adversos, mas é uma terapia de longa duração e possui alto risco de desenvolvimento de resistência por mutação da polimerase do HBV ^(2, 44, 47,48).

O adefovir está associado à baixa resistência, e outra vantagem é o efeito em cepas resistentes a lamivudina, mas o seu efeito antiviral não é ideal. O entecavir, o mais novo agente antiviral aprovado pelo FDA dos Estados Unidos, também é eficaz no combate à mutante lamivudina resistente ^(43,48).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de marcadores para Hepatite B (HBsAg e Anti-HBc) em gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul no período de março de 2004 a março 2007.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de marcadores para hepatite B (HBsAg e Anti HBc) em gestantes acompanhadas pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul de março de 2004 a março 2007 de acordo com a faixa etária.
- Relacionar os casos positivos de marcadores para hepatite B (HBsAg e Anti HBc) em gestantes acompanhadas pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul de março de 2004 a março 2007 por microrregiões do Estado.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo transversal de característica descritiva, do tipo quantitativo, com coleta retrospectiva de dados compreendendo um período de 3 anos a partir de março de 2004 até março de 2007. Estes dados foram obtidos no núcleo do sistema de processamentos e dados e estatísticas do Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos da APAE de Campo Grande – MS (IPED/APAE), no estado de Mato Grosso do Sul, sendo este Instituto considerado como o local do estudo.

4.2 Características da População do Estudo

A população do estudo foi constituída pelas mulheres gestantes que participaram do Programa de Proteção à Gestante (PPG), que realizaram vários exames, entre eles os testes para a identificação do vírus da hepatite B.

As amostras foram colhidas nas unidades básicas de saúde do Estado de Mato Grosso do Sul. Como primeiro material de exame, usamos o sangue seco em papel filtro para uma triagem inicial; após esta triagem, no caso de resultado presuntivo positivo, usamos o soro, como material biológico para a confirmação dos resultados. As amostras foram procedentes de todos os Municípios do Estado, inclusive daqueles quem fazem parte da fronteira do Brasil com a Bolívia e com o Paraguai.

4.3 Instrumento para a coleta de dados

Os dados utilizados na pesquisa foram provenientes do banco de dados do Laboratório IPED/APAE, cujas informações das gestantes constavam nos cartões de

coleta (Anexo 2), como idade, data da coleta, provável data do parto, data da realização dos exames, quantidade de partos, declaração se já teve aborto, endereço entre outros.

4.4 Número Amostral

Foram incluídas na pesquisa, sendo considerado como o número amostral do estudo, todas as 119.774 gestantes que realizaram a coleta de material para participarem do PPG, de março de 2004 a março de 2007 e informaram corretamente os dados do cartão de coleta e que realizaram todos os exames da triagem pré-natal principalmente os específicos para o diagnóstico da hepatite B (HBsAg e anti-HBc). O PPG teve uma cobertura de 97,86% das gestantes esperadas para o período do referido estudo.

4.5 Procedimento de coleta e análise laboratorial do sangue

As amostras para a triagem foram colhidas em papel filtro especial (nº 903, Whatman, Inc, UK) conforme o Anexo 2, no qual existe um questionário que deve ser preenchido antes da coleta do sangue. O sangue foi colhido através de punção no dedo da gestante e depois foi impregnado na área circular demarcada no cartão de coleta, e deixado secar por aproximadamente 30 minutos. Depois todas as amostras de sangue seco em papel filtro foram enviadas ao IPED-APAE, onde foram realizados os exames do PPG, que entre eles estão os testes laboratoriais para a detecção dos marcadores do vírus da hepatite B (HBsAg e anti-HBcAg), empregando-se testes imunoenzimáticos. Se a análise em papel filtro foi reagente para qualquer um dos marcadores, foi feita uma reconvocação e então novamente testada em soro para a confirmação. As dosagens de HBsAg e anti-HBcAg foram realizadas no Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos da APAE de Campo Grande, utilizando os kits disponíveis no mercado, de acordo com as instruções do fabricante.

Os principais kits utilizados nas dosagens foram os seguintes:

Para o HBsAg foi usado na maior parte dos exames um kit comercial (ETI-MAK 4 – DiaSorin. Saluggia, Vercelli, Itália). Algumas amostras foram feitas com o kit (EIAgen HBsAg – ADALTIS. Bologna, Itália).

O princípio dos testes utilizados para o HbsAg foi o do método imunoenzimático para detecção qualitativa do antígeno que é um teste direto tipo “sanduíche” baseado na técnica de ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), cujo esquema é ilustrado na figura abaixo:

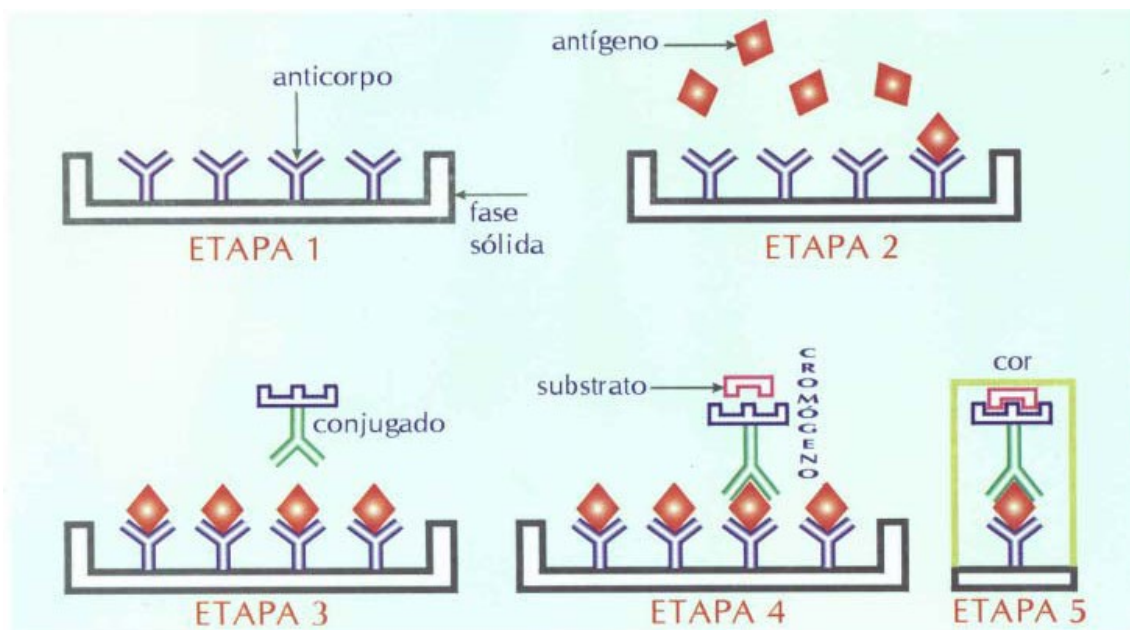


Figura 6: Seqüência esquemática de reação ELISA do tipo “sanduíche” para pesquisa de antígeno com uma amostra reagente

Fonte - Ministério da Saúde ⁽⁵¹⁾.

Etapa 1: os anticorpos específicos estão adsorvidos à fase sólida;

Etapa 2: é adicionada a amostra que, sendo reagente, contém antígenos que se ligam aos anticorpos da fase sólida;

Etapa 3: é adicionado um conjugado, composto de uma enzima ligada a um anticorpo também específico que interage com o antígeno da amostra;

Etapa 4: adiciona-se o substrato e o cromógeno;

Etapa 5: A ação da enzima no substrato é revelada pelo cromógeno que sofre um processo de oxidação dando origem a um produto com cor na amostra reagente. É então adicionada uma solução de bloqueio que interrompe o processo de oxidação.

Se não houver antígeno específico na amostra, ou seja, se ela for uma amostra não reagente, a reação não acontecerá, e não haverá desenvolvimento de cor ⁽⁵¹⁾.

Para detectar o Anti-HBc foi usado, em grande quantidade das amostras o kit (ETI-AB-COREK PLUS – DiaSorin. Saluggia, Vercelli, Itália). Foi usado também o kit HBc Ab two steps – Medical Biological Service. Milano, Itália).

Para o anti-HBc foi utilizado um teste ELISA tipo competitivo, baseado na utilização de poços de poliestireno revestidos com anticorpos monoclonais de anti-HBc. Um conjugado enzimático, constituído por anticorpos humanos anti-HBc conjugados com peroxidase de rábano, detecta qualquer complexo HbcAg/anti-HBc capturado.

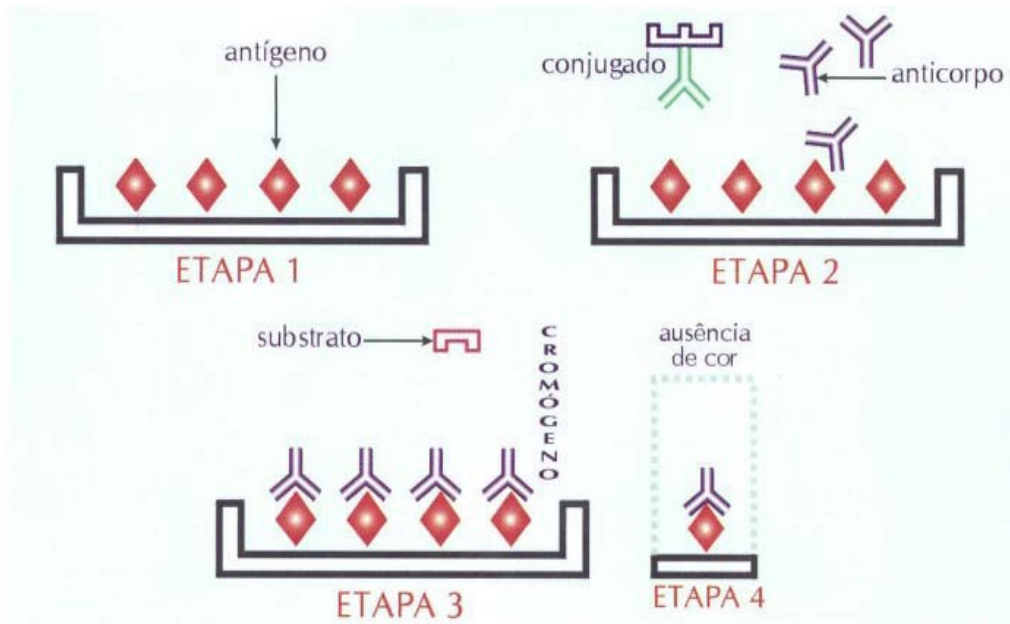


Figura 7: Sequência esquemática de uma técnica de ELISA tipo competitivo com uma amostra reagente

Fonte - Ministério da Saúde ⁽⁵¹⁾.

Etapa 1: os antígenos estão adsorvidos à fase sólida.

Etapa 2: são adicionados a amostra e o conjugado. O conjugado é composto de uma enzima ligada a um anticorpo específico. Quando existem anticorpos na amostra eles competem com o anticorpo específico do conjugado pela ligação com o antígeno adsorvido à fase sólida.

Etapa 3: adiciona-se o substrato e o cromógeno.

Etapa 4: quando a amostra é reagente, a ligação do conjugado não acontece, não há ação da enzima sobre o substrato e, conseqüentemente, não há desenvolvimento de cor pelo cromógeno.

No ELISA competitivo, a ausência de cor no final da reação, indica que a amostra é reagente, e o desenvolvimento de cor é característica de uma amostra não reagente ⁽⁵¹⁾.

Para fins de análise, consideraram-se como positivas as amostras reagentes ou indeterminadas, para o antígeno HBsAg e/ou ao anticorpo anti-HBcAg.

4.6 Aspectos Éticos

Foi solicitada autorização da Direção Geral da APAE de Campo Grande – MS. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS), com o protocolo nº. 1048, e aprovado em reunião ordinária no dia 20 de dezembro de 2007, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde (Anexo 1)

4.7 Análise Estatística

Os resultados da pesquisa foram lançados em planilha Excel® e para a análise, foi utilizado o teste *Qui-quadrado* (χ^2), sendo um teste que compara as freqüências absolutas de um determinado fenômeno. O teste foi aplicado com 95% de confiabilidade.

5 RESULTADOS

O Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul, no período de março de 2004 a março de 2007, realizou triagens de 119.774 gestantes, sendo confirmadas 347 com sorologia positiva para o marcador HBsAg, independente do resultado do anticorpo anti-HBc. Com relação à positividade do marcador anti-HBc, mas com o HBsAg negativo, foi encontrado um total de 773 gestantes positivas.

A pesquisa foi primeiramente dividida em dois grupos:

No primeiro grupo foi feita a análise da positividade do HBsAg, independentemente do resultado do anti-HBc. A partir destes dados, foi feita uma divisão por faixas etárias e também por microrregiões do estado. Os municípios de cada microrregião estão relacionados no Anexo 3.

No segundo grupo, foi analisada a positividade do marcador anti-HBc, porém com resultado negativo para o HBsAg. Foi feita também a divisão por faixas etárias e por microrregiões do estado.

5.1 Análise da positividade do HBsAg com relação as microrregiões de MS

Os resultados encontrados para o primeiro grupo (HBsAg positivos), com relação as microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul, mostram uma prevalência média de 2,90 casos a cada 1.000 gestantes (0,29%). A distribuição da positividade de cada uma das microrregiões encontra-se ilustrada na Tabela 2.

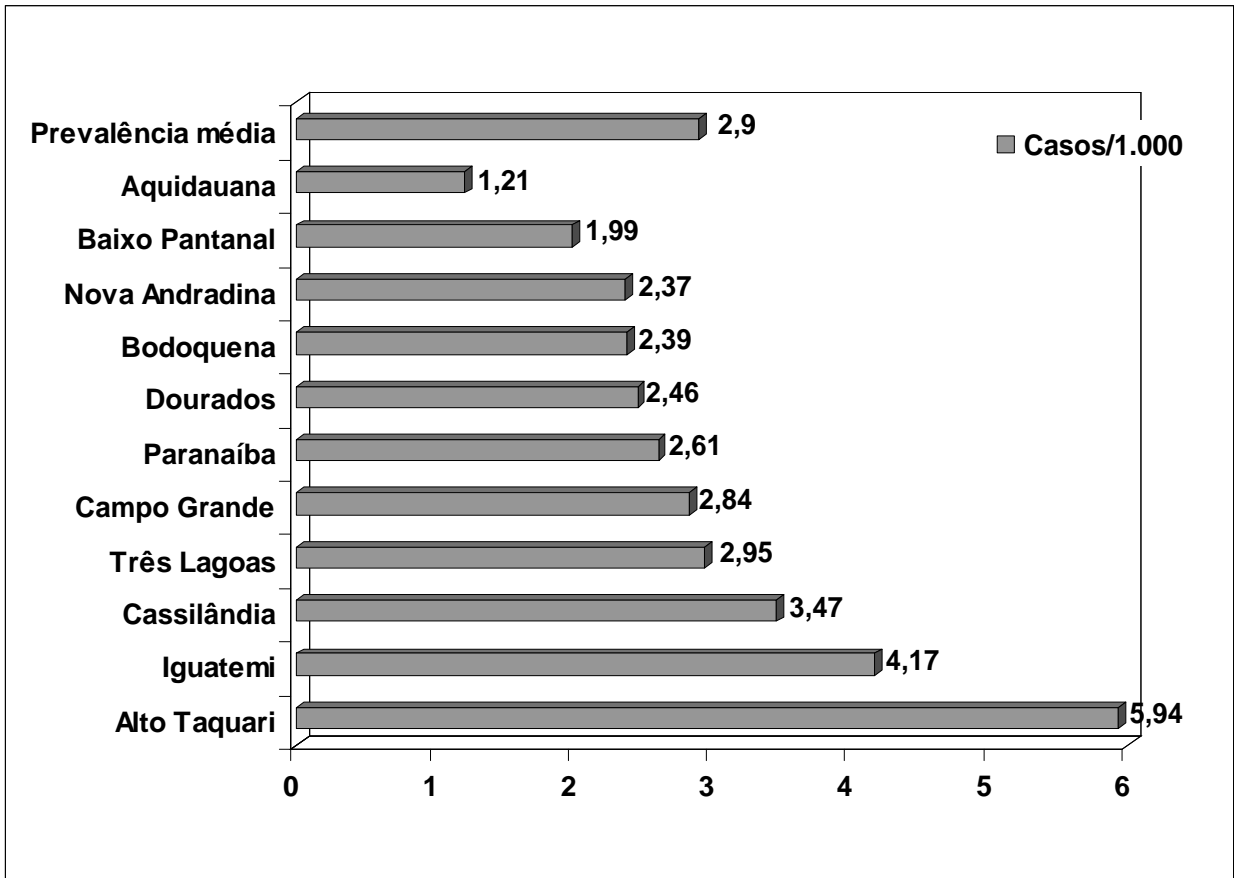
Tabela 2: Distribuição das microrregiões de MS, com relação à positividade do HBsAg em gestantes.

Microrregião	Positivos	Nº gestantes	Casos/1.000
Alto Taquari	35	5892	5,94
Iguatemi	58	13920	4,17
Cassilândia	10	2879	3,47
Três Lagoas	21	7114	2,95
Campo Grande	104	36628	2,84
Paranaíba	8	3065	2,61
Dourados	62	25229	2,46
Bodoquena	15	6266	2,39
Nova Andradina	11	4643	2,37
Baixo Pantanal	15	7552	1,99
Aquidauana	8	6586	1,21
Total	347	119774	
Prevalência média			2,90

A análise do teste *Qui-quadrado* (χ^2) demonstrou diferença significativa entre as microrregiões do estado, no que diz respeito à prevalência positiva de HBsAg em gestantes (p-valor < 0,001).

As microrregiões que ficaram acima da média (2,90 a cada 1.000 gestantes), foram: Alto Taquari, Iguatemi e Cassilândia, com taxas de prevalência de 5,94; 4,17 e 3,47 para cada 1.000 gestantes, respectivamente para cada microrregião. No Gráfico 1 e na Figura 8 estão ilustradas as taxas de prevalência das microrregiões do Estado.

Gráfico 1: Comparação da prevalência de casos positivos de HBsAg em gestantes nas microrregiões de MS.



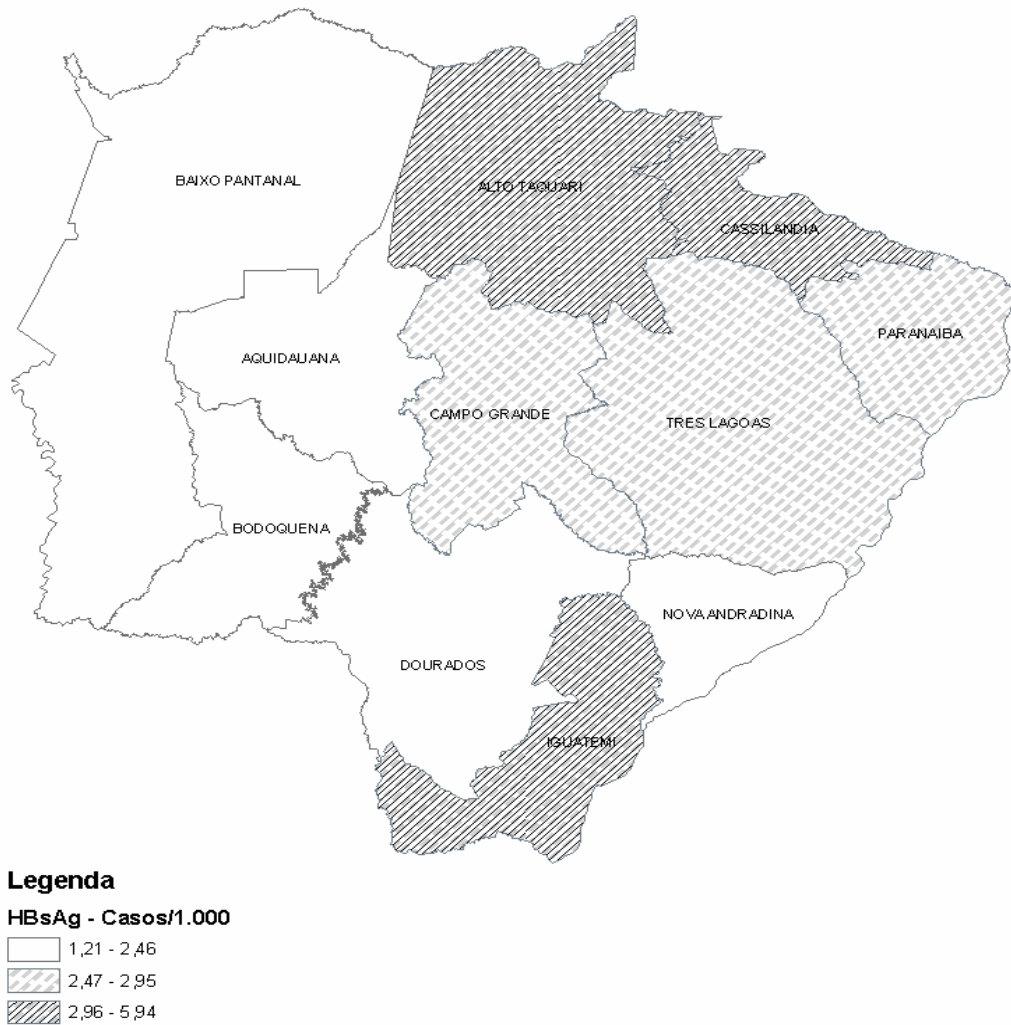


Figura 8: Prevalência da positividade de HBsAg em gestantes por microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul.

5.2 Análise da positividade do anti-HBc com relação as microrregiões de MS

Para o segundo grupo, encontra-se um total de 773 gestantes positivas para o anti-HBc, com uma média de 6,45 casos a cada 1.000 gestantes (0,65%). Os resultados foram analisados através do teste estatístico *Qui-quadrado* (χ^2), com 95% de confiabilidade. Os casos positivos, separados por microrregião estão ilustrados na Tabela 3.

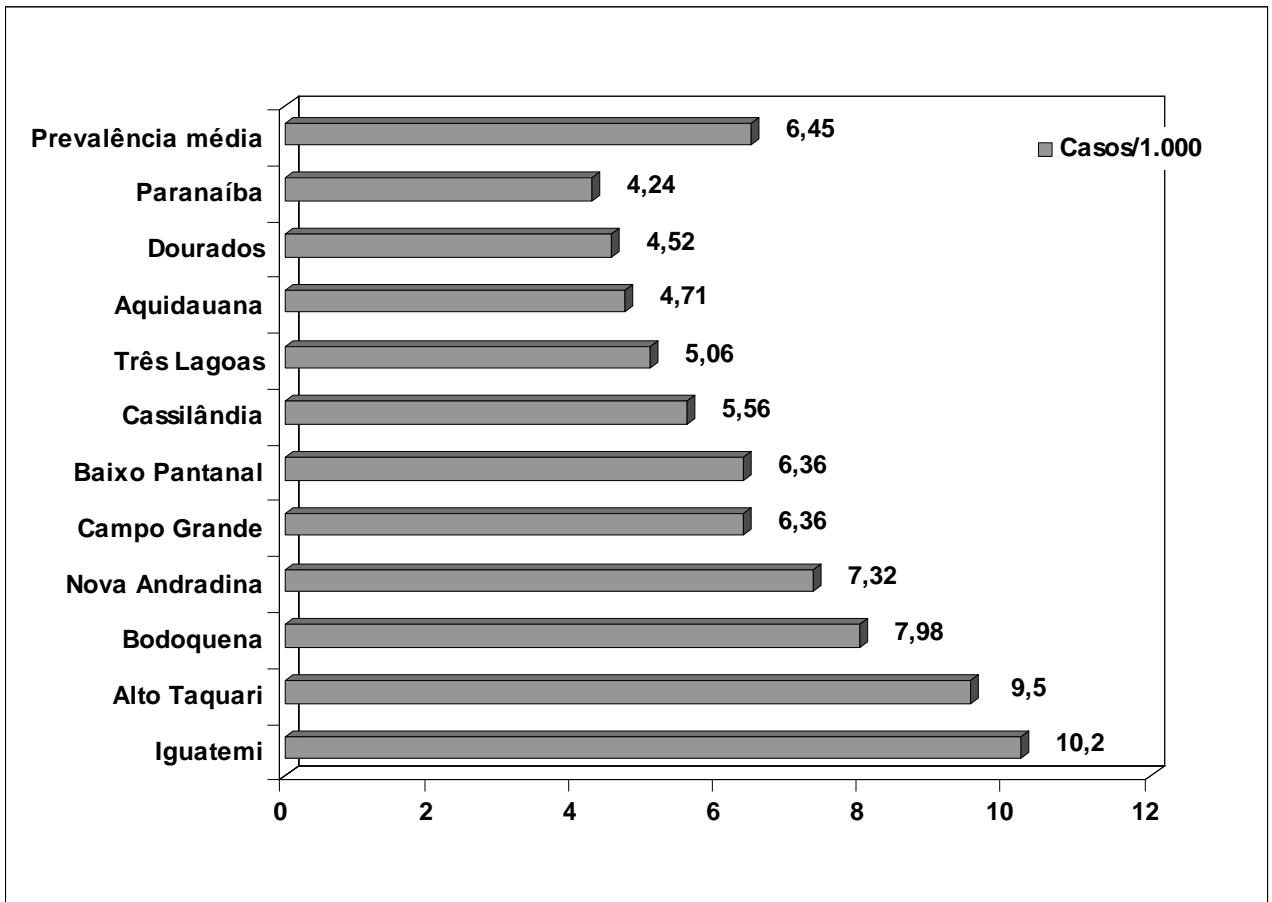
Tabela 3: Distribuição das microrregiões de MS, com relação à positividade do anti-HBc em gestantes.

Microrregião	Positivos	Nº gestantes	Casos/1.000
Iguatemi	142	13920	10,20
Alto Taquari	56	5892	9,50
Bodoquena	50	6266	7,98
Nova Andradina	34	4643	7,32
Baixo Pantanal	48	7552	6,36
Campo Grande	233	36628	6,36
Cassilândia	16	2879	5,56
Três Lagoas	36	7114	5,06
Aquidauana	31	6586	4,71
Dourados	114	25229	4,52
Paranaíba	13	3065	4,24
Total	773	119774	
Prevalência média			6,45

As microrregiões que estão com taxas superiores a média do estado são: Iguatemi, Alto Taquari, Bodoquena, e Nova Andradina, com respectivas taxas 10,20; 9,50; 7,98 e 7,32 casos a cada 1.000 gestantes.

No Gráfico 2, observa-se a comparação das taxas de prevalência dos casos positivos em cada uma das microrregiões do estado de Mato Grosso do Sul. Na Figura 9, encontra-se as prevalências da positividade do anti-HBc, de acordo com a microrregião.

Gráfico 2: Comparação da prevalência de anti-HBc em gestantes relacionado com as microrregiões de MS.



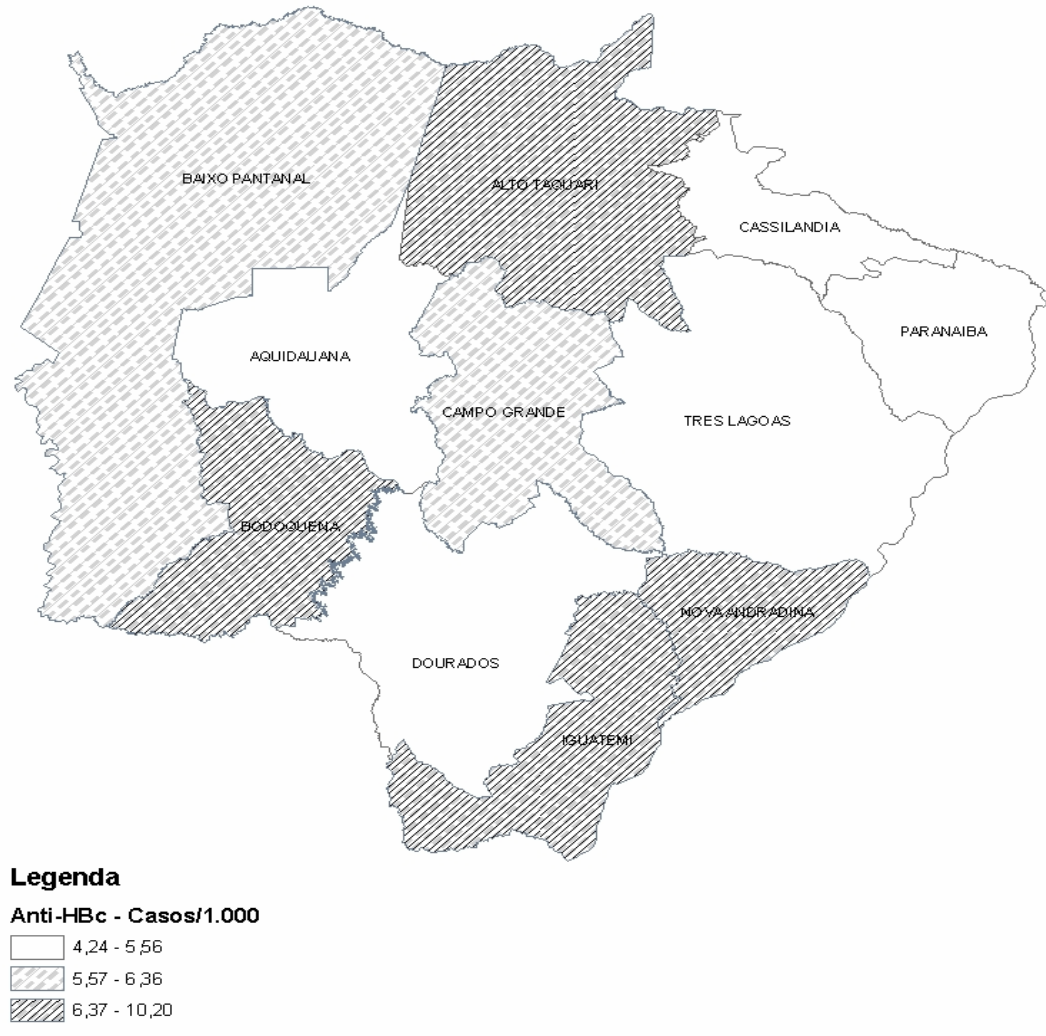


Figura 9: Prevalência da positividade do anti-HBc em gestantes por microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul.

A população de gestantes analisada, distribuída por idade, para o marcador HBsAg mostra uma média de 25,5 anos com idade mínima de 13 anos e máxima de 46 anos. Para o marcador anti-HBc, a idade mínima encontrada também foi de 13 anos e a máxima de 50 anos, dando uma média de 26,9 anos, conforme ilustrado na Tabela 4.

Tabela 4: Idade média das gestantes positivas para os marcadores da hepatite B.

Variável	N	Média	D.P.
HBsAg	344	25,52	6,33
Anti-HBc	771	26,99	6,90

Para analisar as gestantes positivas para HBsAg com relação a idade, foram agrupadas por faixa etária, sendo assim distribuídas: “Até 19 anos”, “De 20 a 35 anos”, e “Acima de 35 anos”.

O teste utilizado para verificar associação foi o *Qui-quadrado* (χ^2) com 95% de confiabilidade.

5.3 Análise da positividade do HBsAg com relação a idade das gestantes

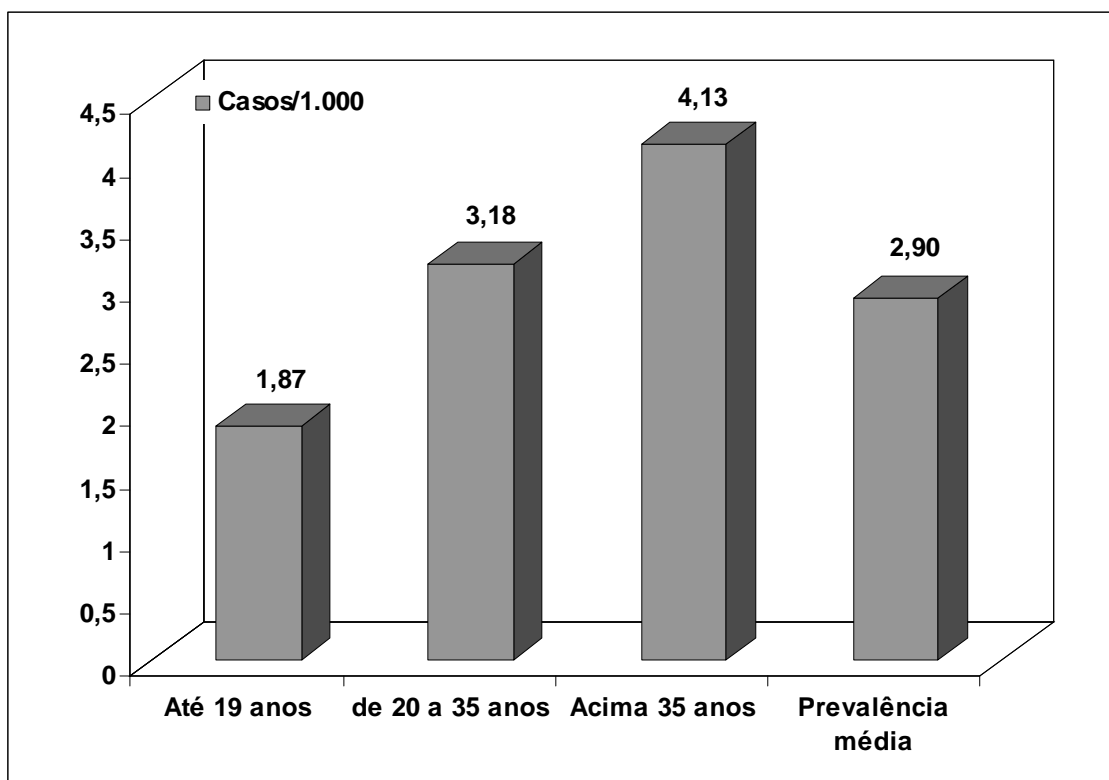
Com relação a positividade de HBsAg, foi detectada diferença significativa entre as idades (p – valor = 0,001), sendo que a faixa etária que teve maior prevalência foi a “Acima de 35 anos”, com prevalência de 4,13 casos a cada 1.000 gestantes.

Na Tabela 5, estão relacionadas às faixas etárias e suas respectivas prevalências: o Gráfico 3 demonstra a comparação entre os casos positivos de HBsAg e as faixas etárias das gestantes analisadas.

Tabela 5: Prevalência de HBsAg positivo com relação à idade das gestantes.

	HBsAg	Nº gestantes	Casos/1.000
Até 19 anos	59	31.505	1,87
De 20 a 35 anos	259	81.370	3,18
Acima 35 anos	26	6.292	4,13
Não informados	3	607	----
Total	347	119.774	
Prevalência média			2,90

Gráfico 3: Comparação entre os casos positivos de HBsAg e as faixas etárias das gestantes.



5.4 Análise da positividade do anti-HBc com relação à idade das gestantes

Relacionando a positividade do anti-HBc com a faixa etária das gestantes, foi detectada uma diferença significativa entre as faixas etárias e a prevalência de anti-HBc positivo (p – valor < 0,001).

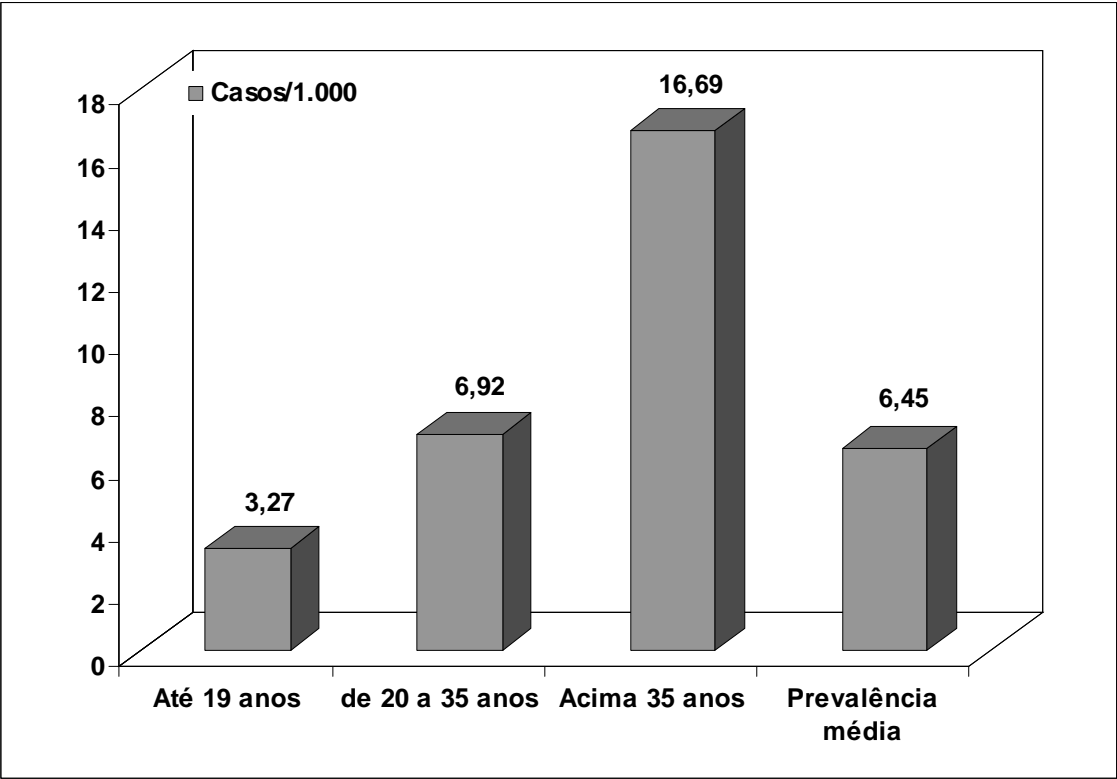
A faixa etária que teve maior prevalência com relação a positividade do anti-HBc foi a das gestantes com idade “Acima de 35 anos”, com prevalência de 16,69 casos a cada 1.000 gestantes.

A Tabela 6 demonstra a prevalência da positividade do anti-HBc, relacionando-a com as faixas etárias das gestantes analisadas no estudo. No Gráfico 4, está ilustrada a comparação entre os casos positivos de anti-HBc e as faixas etárias.

Tabela 6: Prevalência de anti-HBc positivo com relação à idade das gestantes.

	Anti – HBc	Nº gestantes	Casos/1.000
Até 19 anos	103	31.505	3,27
De 20 a 35 anos	563	81.370	6,92
Acima 35 anos	105	6.292	16,69
Não informados	2	607	---
Total	773	119.774	
Prevalência média			6,45

Gráfico 4: Comparação entre os casos positivos de anti-HBc e as faixas etárias das gestantes.



6 DISCUSSÃO

O Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (PHPN) do Ministério da Saúde, baseado nas necessidades da gestante e do recém-nascido, visam algumas metas, entre elas a redução das taxas de morbi-mortalidade materna e perinatal, para isso, são necessárias o conhecimento das causas e a epidemiologia das doenças infecciosas que podem ser transmitidas de mãe para filho. O PHPN está adotando medidas buscando melhorias no atendimento, no acompanhamento da gestante no período pré-natal, parto e puerpério ⁽⁵²⁾.

A hepatite B é um grave problema de saúde pública, principalmente na gravidez, porque pode ser transmitida verticalmente para o neonato. O diagnóstico da hepatite B em gestantes é importante, pois é alto o risco de transmissão de mãe para filho, quando ocorre este tipo de transmissão, devido à imaturidade imunológica, de 70 a 90% evoluem para cronificação da infecção ⁽²⁹⁾.

As recomendações para eliminar a transmissão da infecção pelo vírus da hepatite B nos Estados Unidos, sugerida pelo CDC de Atlanta (EUA), incluem vacinação de todos os bebês, logo ao nascer; prevenção da transmissão vertical da infecção pelo HBV através da triagem das gestantes e imunoprofilaxia dos recém-nascidos de mães HBsAg positivas; vacinação de rotina nas crianças e adolescentes não vacinados e vacinação dos adultos que pertencem a grupos de risco ⁽²³⁾. A triagem sorológica para identificar o vírus da hepatite B em gestantes, principalmente o HBsAg, é uma das medidas que estão sendo tomadas pelo Ministério da Saúde, através da Programa Nacional de Hepatites para o conhecimento das hepatites virais.

Considerando que a infecção pelo vírus da hepatite B apresenta um número elevado de marcadores, poderemos encontrar uma grande associação de resultados, e que a avaliação dessas associações poderá levar ao diagnóstico da infecção. Na população estudada, gestantes do Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul no

período de março de 2004 a março de 2007, geralmente encontramos as seguintes associações:

- Negativas para HBsAg, Negativas para anti-HBc – São consideradas gestantes negativas para o vírus da hepatite B, são a maioria das gestantes analisadas.
- Positivas para HBsAg, Negativas para anti-HBc – Essas associações são raras, mas podem indicar uma infecção recente, onde somente o antígeno de superfície pode ser detectado.
- Positivas para HBsAg, Positivas para anti-HBc – São associações um pouco mais freqüentes, podendo indicar tanto uma hepatite aguda, quanto uma hepatite crônica.
- Negativas para HBsAg, Positivas para anti-HBc – Pode aparecer na evolução para cura, ou representar uma infecção passada. Pode estar presente também na janela imunológica.

Os resultados obtidos neste estudo, mostram uma prevalência média para o estado de 2,90 casos de HBsAg a cada 1.000 gestantes (0,29%), uma prevalência baixa com relação ao esperado para a população geral, sendo que, segundo o Ministério da Saúde, a Região Centro-Oeste possui um padrão intermediário para a distribuição do HBV.

A taxa de prevalência de 0,29% encontrada nesta pesquisa para o marcador HBsAg é inferior a taxa de 0,5% encontrada por Perim & Passos (2005) ⁽⁴⁾, no estudo de hepatite B em gestantes atendidas pelo Programa do Pré-Natal da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, onde avaliaram 5.191 gestantes com um total de 26 positivas . Em Recife, Pernambuco, Arraes, et al (2003) ⁽³⁾ encontraram uma taxa de 0,6% de positividade para HBsAg em parturientes internadas no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP).

No estudo realizado por Kiesslich, et al (2003) ⁽⁵³⁾ em gestantes do Estado do Amazonas, no período de 2000 a 2001, foi encontrado uma prevalência geral de 3,2% de HBsAg, uma taxa mais elevada, confirmando ser uma região de endemicidade moderada a alta para a hepatite B. Em outro estudo, também na região Amazônica, Santos, et al (2007) ⁽⁵⁸⁾, pesquisaram a prevalência dos marcadores HBsAg e anti-HBs em gestantes atendidas em uma maternidade de Rio Branco (Acre), com o objetivo de determinar a prevalência da infecção pelo HBV em mães e seus neonatos, encontrando 2,1% de mães positivas para HBsAg. Os resultados desses estudos confirmam a prevalência elevada da infecção pelo vírus da hepatite B na região Amazônica brasileira.

Elefsiniotis et al (2004) ⁽⁵⁴⁾ analisaram a soroprevalência de mulheres em idade reprodutiva na Grécia e encontraram em geral, 1,53% de positividade para HBsAg variando de acordo com o grupo étnico, como no caso das albanesas, foi encontrado uma média de 4,9% de positividade. Entre as mulheres gregas, foi encontrado 0,57%, sendo uma prevalência significativamente menor que a média da população no estudo dos referidos pesquisadores.

O Estado de Mato Grosso do Sul tem uma grande área territorial e apresentou um grande crescimento populacional a partir da segunda metade do século XIX. Há uma diversidade populacional, com diferentes grupos étnicos entre os quais os indígenas; imigrantes de países como Alemanha, Espanha, Itália, Portugal, Japão, Paraguai, Síria, Líbano; e colonizações de famílias vindas da Região Sul, onde a prevalência do HBV é considerada intermediária. Possui também uma vasta fronteira com a Bolívia e Paraguai, de onde vem um grande número de gestantes para fazer o pré-natal nas cidades brasileiras. Provavelmente, alguns casos positivos para o vírus da hepatite B, vêm de famílias originárias de regiões de altas ou intermediárias endemicidade para o HBV.

A análise estatística relacionada às microrregiões, mostrou uma diferença nas taxas de prevalência nos dois marcadores para o vírus da hepatite B que foram pesquisados. Com relação ao HBsAg, a diferença entre a microrregião com maior e menor prevalência foi menos significativa do que a diferença em relação ao anti-HBc.

As microrregiões de Iguatemi e Alto Taquari se destacaram por apresentar taxas de prevalência maiores que no restante do estado, para HBsAg e também para o anti-HBc. Esses dados foram compatíveis com os de Santos, et al (2005) ⁽⁵⁵⁾, em seu estudo no Estado de Mato Grosso do Sul, nos anos de 1997 a 2003 ⁽⁵⁵⁾, que encontrou entre os dez municípios com maior número de casos de hepatite B, Coronel Sapucaia, São Gabriel do Oeste e Naviraí, municípios estes que se localizam nas referidas microrregiões. Embora o estudo de Santos, et al, o qual foi realizado com várias faixas etárias, e com pessoas do sexo masculino e feminino, é muito provável que as gestantes também tenham o mesmo perfil que a população em geral.

Neste estudo, foi encontrado diferenças nas prevalências de HBsAg por regiões, o que também foi encontrado por Martinez et al (2003)⁽⁵⁹⁾ no México, no estudo com gestantes atendidas no Instituto Mexicano de Seguro Social em cinco cidades do México, o qual obteve uma prevalência global de 1,65% variando de 0,93 a 2,52% dependendo da cidade avaliada. Os autores acreditam que as diferenças encontradas são devido a diferenças geográficas e diferentes amostras populacionais.

Bertolini et al (2006) ⁽⁵⁶⁾, na pesquisa da prevalência dos marcadores do HBV, no estado do Paraná, também encontraram variação na freqüência da infecção pelo HBV nas diversas localidades por eles pesquisadas. Em algumas localidades foram encontrados níveis intermediários de prevalência para os marcadores estudados, e em outras localidades foram observados níveis de baixa endemicidade para a infecção pelo HBV.

Para o anti-HBc, a taxa de prevalência encontrada foi mais elevada, em média 6,45 casos a cada 1.000 gestantes (0,65%). No presente estudo, foi usado um teste anti-HBc total, que detecta anticorpos IgG e IgM e como os anticorpos IgG para o anti-HBc permanecem positivos em indivíduos que foram previamente infectados com o vírus da hepatite B, mesmo após a cura da infecção, pode explicar a taxa de prevalência maior para o marcador anti-HBc.

Uma prevalência para o anti-HBc maior que a deste estudo foi apresentado por Kiesslich et al (2003) ⁽⁵³⁾, encontrando uma taxa de 38,3%, no estado do Amazonas, de

2000 a 2001, confirmando ser uma área de alta endemicidade para o HBV, o que constitui um importante problema de Saúde Pública na Região Amazônica. Um resultado semelhante encontrado por Bertolini et al (2006) ⁽⁵⁶⁾, no Paraná, onde a prevalência para o anti-HBc foi em média de 16,9%.

Com relação a faixa etária das gestantes pesquisadas, verificou-se que a positividade do HBsAg, foi maior nas idades superiores a 35 anos, com uma prevalência de 4,13 casos a cada 1.000 gestantes, dando uma porcentagem de 0,41%; na análise pelas faixas etárias, pode-se notar que a taxa de prevalência aumenta conforme o aumento da idade. Achados semelhantes foram encontrados por Bertolini, et al (2006) ⁽⁵⁶⁾, no estado do Paraná, onde os autores observaram que na faixa etária acima de 30 anos a prevalência do HBV aumenta de acordo com o aumento da idade, dando suporte ao relatado pela literatura, que indica como principais vias de transmissão do vírus da hepatite B, as vias sexuais e parenterais.

Os estudos realizados por Perim; Passos (2005) ⁽⁴⁾, não encontraram diferença significativa entre as faixas etárias pesquisadas, não sendo observada associação entre as variáveis idade e positividade do HBsAg.

Lin et al (2008) ⁽⁶⁰⁾ estudaram a infecção pelo HBV entre gestantes de Taiwan, comparando a prevalência entre as nascidas em Taiwan antes e após o programa nacional de vacinação contra o HBV em recém-nascidos, a partir de 1984, e outras imigrantes de países do Sudeste Asiático que casaram com homens taiwaneses, as quais não tinham sido vacinadas. O resultado obtido por estes autores foi uma taxa de HBsAg positivo em taiwanesas maior que as nascidas em outros países (15,7%/ 8,4%), mas esta diferença desapareceu naquelas nascidas após julho de 1984 (11,4%/ 12,3%). A conclusão dos autores foi que o programa de vacinação implementado em Taiwan reduziu a infecção pelo vírus da hepatite B entre as gestantes dos dias atuais.

Os resultados da relação entre a positividade do anti-HBc, mostrou uma semelhança com os resultados encontrados para o HBsAg, onde a maior prevalência também foi na faixa etária acima de 35 anos, com um taxa de prevalência de 16,69 casos positivos a

cada 1.000 gestantes (1,67%). Também houve um elevação dos casos positivos com o aumento da idade, que pode ser devido o anti-HBc estar presente em casos de infecção passada.

Embora não tendo muitos trabalhos publicados especificamente sobre a população de gestantes, pelos dados obtidos no presente estudo, pode-se observar que a prevalência dos marcadores para a hepatite B nas gestantes do estado de Mato Grosso do Sul apresenta-se com níveis de região de baixa endemicidade. Este achado é compatível com os dados preliminares do inquérito nacional de base populacional promovido pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais (PNHV) do Ministério da Saúde. De acordo com algumas conclusões já apontadas para as regiões Nordeste e Centro-Oeste, a variação da prevalência é de 0,11% a 0,74% entre pessoas de 10 a 69 anos para hepatite B ⁽⁶²⁾.

CONCLUSÕES

Considerando que o objetivo central deste estudo foi avaliar a prevalência dos marcadores para hepatite B, HBsAg e anti-HBc, em uma população de gestantes que fizeram o exame de pré-natal pelo Programa de Proteção à Gestante no Estado de Mato Grosso do Sul, podemos concluir que a taxa de prevalência para o vírus da hepatite B foi inferior ao padrão de endemicidade relatado pelo Ministério da Saúde e também quando comparado a alguns trabalhos disponíveis na literatura.

Quando foi relacionado a positividade dos marcadores para o vírus da hepatite B em gestantes com as microrregiões do estado, relatadas como procedência destas gestantes, verificou-se que existe diferença na taxa de prevalência dos marcadores HBsAg e anti-HBc entre as microrregiões do estado de Mato Grosso do Sul no período estudado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 2002.
2. Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. Rev Soc Bras Med Trop. 2000; 33(4):389-400.
3. Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, Guilherme MAS, Lorenzato F. Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal. RBGO.2003; 25(8):571-6.
4. Perim EB, Passos ADC. Hepatitis B in pregnant women assisted by the prenatal program of the municipal health department of Ribeirão Preto, Brazil: prevalence of infection and care provided to newborns. Rev Bras Epidemiol. 2005; 8(3):272-81.
5. Silva RSU, Ribeiro SAL, Silveira RP, Freitas MS. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc total) em candidatos à doação de sangue no Estado do Acre,2002. Rev Soc Med Trop. 2006;39(2).
6. Gotstein MG, Aide PM, Coleman PF, Sanborn MR. Rate of hepatitis B virus infection in pregnant women determined by a monoclonal hepatitis B surface antigen immunoassay. J Clin Microbiol. 2002; 40(9):3493-6.
7. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6.ed. Brasília (DF); 2005.
8. Ministério da Saúde (BR). Estudo da mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos, com ênfase na mortalidade materna: relatório final. /Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília (DF); 2006.

9. Souza NC. Programa de proteção à gestante/PPG: um panorama dos 100 primeiros dias da sua implantação. [Dissertação de Mestrado] Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Curso de Mestrado em Saúde Coletiva. 2003.
10. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *Medicina (Ribeirão Preto)*.2003; 36(1):f30-6.
11. Blumberg BS. The hepatitis B vírus. *Landmarks in American Epidemiology*. 1980;95(5):427-8.
12. Blumberg BS, Friedlaender JS, Woodside A, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and australia antigen: autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans. *Genetics*: Blumberg et al. 1969; 62:1108-15.
13. Mayca PJ, Vallejos RR. Hepatitis B en el Perú: revisión 1970 – 2002. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2004;21(4).
14. Blumberg BS. The curiosities of hepatitis B virus: prevention, sex ratio, and demography. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):14-20.
15. Miller RH, Kaneko S, Chung CT, Girones R, Purcell RH. Compact organization of hepatitis B virus genome. *Hepatology*. 1989;9(2):322-7.
16. Salomão R, Pignatari ACC. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de infectologia. UNIFESP/EPM. Barueri (SP): Manole; 2004.
17. Zunino ME. Epidemiología de la hepatitis B em Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica . *Rev Chil infectol*. 2002; 19(3):140-55.
18. World Health Organization. Management of hepatitis B and HIV coinfection. Clinical protocol for the WHO European Region. Copenhagen. WHO.2006;7-1.

19. Ministério da Saúde (BR). Doenças infecciosas e parasitárias/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF); 2005.
20. Cruz FMM, Bonetto D, Carneiro RM. Hepatite viral aguda: novas abordagens para uma doença antiga. *Adolesc Latinoam*. 2000; 2(1):16-22.
21. Pitella AM. Hepatite B: aspectos práticos. *Pática Hospitalar – Hepatologia*. 2004;34:147-9.
22. Foccacia R. Tratado de hepatites virais. 1ª ed. Atheneu. São Paulo: 2003.
23. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); part 1 immunization of infants, children and adolescents. *MMWR*. 2005;54.
24. Brasil LM, Fonseca JCF, Souza RB, Braga WSM, Toleda LM. Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(5):565-70.
25. Chaudhary RK. Perinatal transmission of hepatitis B virus. *Can Med Assoc J*. 1983; 128.
26. Sabino EC, Guerra EM, Oba IT, Spina AMM, Vaz AJ. Frequência de marcadores de hepatite B em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop. São Paulo*. 1992;34(6):535-41.
27. Batayneh N, Bdour S. Risk of perinatal transmission of hepatitis B vírus in Jordan. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2002;10:127-32.

28. World Health Organization.[homepage na Internet]. Hepatitis B. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response.2002; [acesso em 28 out 2007]. Disponível em:< <http://www.who.int/emc>>
29. Ferreira CT, Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. J Pediatr. (Rio J). 2006;82(3).
30. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Guia de orientações técnicas – hepatites B e C. São Paulo: CVE; 2002.
31. Colomina-Rodriguez J, Bonanad-Boix S, Cervera-Sanchez J, Guerrero-Espejo A. Prevention of intrauterine hepatitis B virus infection in invasive procedures: a case report. An Pediatr (Barc). 2007;66(3):319-20.
32. Xu Q, Xiao L, Lu XB, Zhang YX, Cai X. A randomized controlled clinical trial: interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. World J Gastroenterol. 2006;12(21):3434-7.
33. Bai H, Zhang L, Ma L, Dou XG, Feng GH, Zhao GZ. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. World J Gastroenterol. 2007;13(26):3625-30.
34. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J Gastroenterol. 2004;10(3):437-8.
35. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev Bras Epidemiol. 2004;7(4):479.

36. Fernandes JV, Braz RFS, Neto FVA, Silva MA, Costa NF, Ferreira AM. Prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em trabalhadores do serviço hospitalar. *Rev Saúde Pública*. 1999;33(2):122-8.
37. Cubides VI. Hepatitis por virus B. Bogotá: *Rev Col Gastroenterol*. 2007;22(2).
38. Zhao Q, Wang Y, Freed D, Fu TM, Gimenez JA, Sitrin RD, et al. Maturation of recombinant hepatitis B virus surface antigen particles. *Hum Vaccin*. 2006;2(4):174-80.
39. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):351-66.
40. Governo de Mato Grosso do Sul. Secretaria de Saúde. Diário Oficial nº 5873 de 07 de Novembro de 2002. Resolução nº 459/SES/MS. Campo Grande. 2002.
41. Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B. *Rev Soc Bras Med Trop (Uberaba)*. 2007;40(6).
42. Silva RJO, Athayde MJPM, Silva LGP, Braga EA, Giordano MV, Pedrosa ML. Vacinação anti-hepatite B em profissionais de saúde. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2003;15(3):51-5.
43. Ferreira MS, Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Rev Soc Bras Med Trop (Uberaba)*. 2007;40(4).
44. Galvis OB, Rosas M, Garzón OM. Hepatitis B: diagnóstico y manejo. *Rev Col Gastroenterol (Bogotá)*. 2005;20(2).
45. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:510-11.

46. World Health Organization. Hepatitis B – the disease. 2008. [acesso em 04 abr. 2008]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index3html>
47. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínicas e diretrizes terapêuticas hepatite viral crônica B. Ministério da Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. Brasília (DF); 2002.
48. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patient with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(3):350-9.
49. Ministério da Saúde (BR). Hepatites virais: o Brasil está atento/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF); 2005.
50. Sadeck LSR, Ramos JLA. Resposta imune à vacinação contra hepatite B em recém-nascidos pré-termo iniciada no primeiro dia de vida. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(2):113-8.
51. Ministério da Saúde (BR). Hepatites virais – triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratoriais de saúde pública. Coordenação Nacional de DST e Aids. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. (Série TELELAB). Brasília (DF); 1998.
52. Ministério da Saúde (BR). Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento. [acesso em 24 abr 2008]. Disponível em http://www.datasus.gov.br/sisprenatal/SPN_PHPN.htm >
53. Kiesslich D, Fraiji NA, Crispim MA, Pereira FR, Martinho AC, Campello SC, et al. Prevalência de marcadores sorológicos e moleculares do vírus da hepatite B em gestantes do Estado do Amazonas, Brasil. *Epidemiol Serv Saúde (Brasília).* 2003;12(3).
54. Elefsiniotis IS, Glynou I, Brokalaki H, Magaziotou I, Pantazis KD, Fotiou A, et al. Serological and virological profile of chronic HBV infected women at reproductive age in

Greece. A two-year single center study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;132(2):200-3.

55. Santos GB, Honer MR. Hepatite B no Estado de Mato Grosso do Sul, 1997 a 2003. Ensaio e ci. Campo Grande. 2005;9(2):353-60.

56. Bertolini DA, Pinho JR, Saraceni CP, Moreira RC, Granato CF, Carrilho FJ. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Parana State, Brazil. Braz J Med Biol Res. 2006;39(8):1083-90.

57. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis, viral, type B. Travelers' Health: Yellow Book. Chapter 4. 2008. [Acesso em: 10 abr. 2008]. Disponível em: <<http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-HepB.aspx>>

58. Santos FCF, Vitvitski L, Paraná R, Tavares-Neto J, Acuna K, Santos Júnior R. Prevalência de infecção pelo VHB em gestantes atendidas em uma maternidade da região Amazônica brasileira. Rev Soc Bras Clin Med. 2007;5(1):1-6.

59. Vazquez-Martinez JL, Coreno-Juarez MO, Montano-Estrada LF, Attlan M, Gomez-Dantes H. Seroprevalence of hepatitis B in pregnant women in Mexico. Salud Publica Mex. 2003;45(3):165-70.

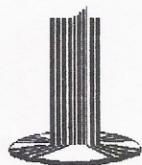
60. Lin CC, Hsieh HS, Huang YJ, Huang YL, Ku MK, Hung HC. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Taiwan: comparison between women born in Taiwan and others southeast countries. BMC Public Health. 2008;8:49.

61. Antunes H, Macedo M, Estrada A. Taxa de cobertura vacinal com imunização para o vírus da hepatite B. Acta Med Port. 2004;17:303-8.

62. Ministério da Saúde (BR). Hepatites virais. [acesso em 12 mai 2008]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=28074>

ANEXOS

ANEXO I



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



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1048 da Pesquisadora Maria Aparecida de Oliveira Botelho intitulado "Prevalência de hepatite B em gestantes acompanhadas pelo programa de proteção à gestante de Mato Grosso do Sul entre 2004 e 2007", foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 20 de dezembro de 2007, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. ~~Odair Pimentel Martins~~

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 20 de dezembro de 2007.

ANEXO 2 - Cartão de coleta (Papel filtro SCHEICHER & SCHUELL 903)

iped
Instituto de Pesquisas Epidemiológicas em Saúde

Rua Espírito Santo, 206 - Vila Francisco
Cidade de São Paulo - SP - CEP: 05408-900
E-mail: iped@ipedsp.org.br - Site: www.ipedsp.org.br

PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE
Cód. IPI-02-00-013

PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE

PROGRAMA DE PROTEÇÃO A GESTANTE

GESTANTE Nº _____

PACIENTE / GEST. Nº _____

ENDERECO: _____

CIDADE: _____

BARRIO: _____

POSTO DE COLETA: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____

ULTIMA VISITACAO: _____

GESTAO: _____

TELEFONE: _____

DATA DA COLETA: _____

COR DA GESTANTE: _____

BRANCA PRETA PARGA AMARELA

PARTE NORMAL CESARIANA

ABORTOS QUANT: _____

SIM NÃO

DATA NASC: _____ DATA COLETA: _____

POSTO: _____ COLETADORA: _____

SIS PRE-NATAL: _____

SIS PRE-NATAL: _____

CONTROLE PACIENTE: _____

CONTROLE POSTO (ARQUIVAR): _____

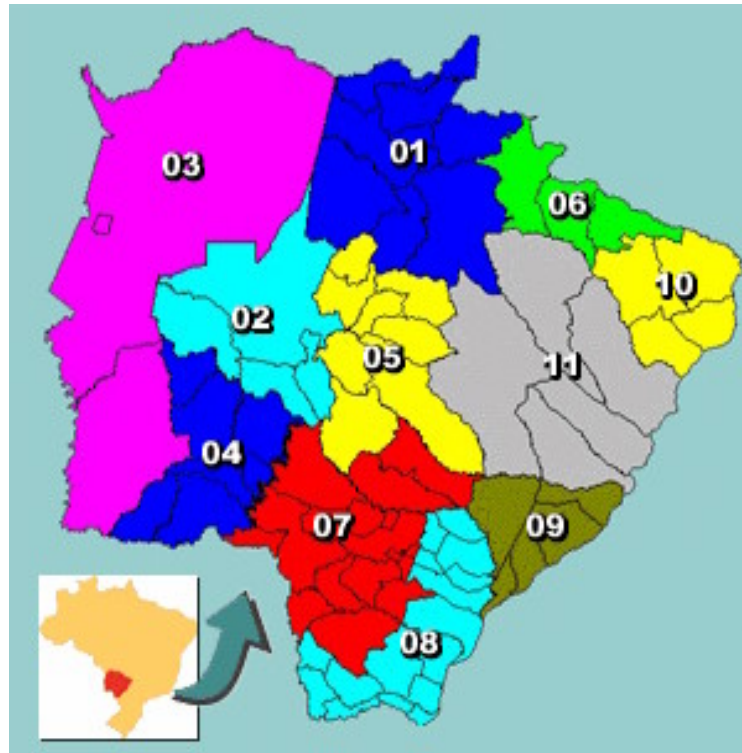
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO

Fui devidamente esclarecida da importância de saber dos resultados dos meus exames e/ou do benefício de iniciar ou dar continuidade do tratamento prescrito. Caso qualquer uma das patologias triadas (inclusive HIV), tenham resultado alterado, autorizo que seja feito a busca ativa com visita domiciliar, por telefone ou qualquer outro meio de comunicação necessária para confirmação e acompanhamento, e também do recém nascido após o parto.

Autorizo a Realização dos Exames do Programa de Proteção a Gestante de MS (inclusive HIV)

Assinatura: _____ RG: _____

ANEXO 3: Microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul, com suas respectivas cidades.



01 – Alto Taquari: Alcínópolis, Camapuã, Coxim, Pedro Gomes, Rio Verde de Mato Grosso, São Gabriel do Oeste, Sonora.

02 – Aquidauana: Aquidauana, Anastácio, Dois Irmãos do Buriti, Miranda.

03 – Baixo Pantanal: Corumbá, Ladário, Porto Murtinho.

04 – Bodoquena: Bodoquena, Bela vista, Bonito, Caracol, Guia Lopes da Laguna, Jardim, Nioaque.

05 – Campo Grande: Campo Grande, Bandeirantes, Corguinho, Jaraguari, Rio Negro, Rochedo, Sidrolândia, Terenos.

06 – Cassilândia: Cassilândia, Chapadão do Sul, Costa Rica.

07 – Dourados: Dourados, Amambaí, Antônio João, Aral Moreira, Caarapó, Douradina, Fátima do Sul, Itaporã, Juti, Laguna Carapã, Maracaju, Nova Alvorada do Sul, Ponta Porá, Rio Brilhante, Vicentina.

08 – Iguatemi: Iguatemi, Angélica, Coronel Sapucaia, Deodópolis, Eldorado, Glória de Dourados, Itaquiraí, Ivinhema, Japorã, Jateí, Mundo Novo, Naviraí, Novo Horizonte do Sul, Paranhos, Sete Quedas, Tacuru.

09 – Nova Andradina: Nova Andradina, Anaurilândia, Bataguassu, Batayporã, Taquarussu.

10 – Paranaíba: Paranaíba, Aparecida do Taboado, Inocência, Selvíria.

11 – Três Lagoas: Três Lagoas, Água Clara, Brasilândia, Ribas do Rio Pardo, Santa Rita do Pardo.

Fonte: Disponível em: < <http://www.citybrazil.com.br/ms> >. Acesso em 11 abr. 2008

ANEXO 4: Artigo Original

Prevalência de hepatite B em gestantes do Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul, 2004 a 2007.

Prevalence of hepatitis B in pregnant women of the Pregnancy Protection Program of Mato Grosso do Sul, 2004 to 2007.

***Maria Aparecida de Oliveira Botelho*⁽¹⁾, *Carlos Augusto de Oliveira Botelho Jr.*⁽²⁾,
Rivaldo Venâncio da Cunha⁽³⁾, *Carlos Alberto Bezerra Tomaz*⁽⁴⁾, *Riccardo Pratesi*⁽⁴⁾.**

1 Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-Faculdade de Ciências da Saúde/ Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Campo Grande – MS

2 Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal – UNIDERP, curso de medicina

3 Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande-MS

4 Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-Faculdade de Ciências da Saúde/UnB

Endereço para Correspondência: IPED-APAE. Rua Estevão Capriata, 285, Vila Progresso. CEP: 79050-440 - Campo Grande, MS – Brasil. Telefone: (067) 33487800

E-mail: cidabotelho@ipedapae.org.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência dos marcadores para a hepatite B (HBsAg e anti-HBc) em gestantes que foram diagnosticadas pelo Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul.

Métodos: Estudo descritivo, quantitativo, retrospectivo envolvendo 119.774 gestantes examinadas, no período de março de 2004 a março de 2007, foram utilizados os dados contidos nos cartões de coleta de sangue no papel-filtro usado para triagem inicial e confirmação em soro dos casos alterados, todos pela metodologia ELISA.

Resultados: Foram detectados 347 casos positivos para HBsAg (uma prevalência média de 0,29%) e 773 casos positivos de anti-HBc (prevalência média de 0,65%), sendo que houve variação entre as microrregiões analisadas e também entre diferentes faixas etárias.

Conclusões: Estes resultados revelam que a prevalência do vírus da hepatite B foi inferior ao relatado pelo Ministério da Saúde para o estado de Mato Grosso do Sul e também quando comparado a alguns trabalhos disponíveis na literatura.

Palavras-chave: Hepatite B. Gestantes. Prevalência.

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence of the markers for hepatitis B (HBsAg and anti-HBc) in pregnant women who were diagnosed by the Pregnancy Protection Program of the state of Mato Grosso do Sul.

Methods: Descriptive, quantitative, retrospective study involving 119,774 pregnant women examined, between March 2004 and March 2007, were used the data stored on the collection cards of blood on filter paper that was used for an initial screening and a confirmation in serum of the positive cases, all by ELISA methodology.

Results: 347 positive cases were detected for HBsAg (an average prevalence of 0.29%) and 773 positive cases of anti-HBc (average prevalence of 0.65%), whereas there was variation among the micro regions and also among different age.

Conclusions: These results show that the prevalence of hepatitis B virus, was lower than that reported by the Health Department of the state of Mato Grosso do Sul and also when compared to some studies available in the scientific literature.

Key words: Hepatitis B, Pregnant women, Prevalence.

Introdução

A hepatite B é uma doença infecto contagiosa, causada por um vírus DNA da família *Hepadnaviridae* que pode manifestar-se como hepatite aguda benigna, hepatite aguda grave e hepatite crônica ^(1,2). A fase crônica da doença pode ser caracterizada por um estado de portador assintomático, ou pode apresentar complicações mais graves como cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular. Quando a infecção pelo HBV é adquirida na infância, geralmente é assintomática, mas facilmente se cronifica ^(3,4).

A transmissão do HBV ocorre principalmente por exposição parenteral ou cutânea pelo sangue ou fluidos corpóreos, de pessoas que sejam portadoras de hepatite aguda ou crônica, e também, pela via sexual, sendo por isso, considerada doença sexualmente transmissível. ^(1,5,6). Em regiões de alta endemicidade, a transmissão vertical é causa freqüente da disseminação do vírus e do alto número de portadores crônicos, porque de 5 a 10% dos indivíduos que adquirem a doença em idade mais avançada evoluem para a forma crônica e nos recém-nascidos de mães portadoras da hepatite B, a cronificação da infecção pode chegar a 90%. ^(7,8,9).

O diagnóstico diferencial das hepatites virais é feito através dos marcadores sorológicos; e alguns desses marcadores aparecem na fase inicial, de maneira

transitória, enquanto outros aparecem no decorrer da doença e podem permanecer por longo tempo ^(10,11).

O primeiro marcador a aparecer no soro é o HBsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B. O segundo antígeno detectável é o HBeAg (antígeno e do vírus da hepatite B) , que é um marcador de replicação viral ativa e de infectividade e a sua presença usualmente se associa com a positividade do DNA do HBV no soro e o risco de transmissão da infecção ⁽¹⁾.

No período do aparecimento dos sintomas clínicos, surgem anticorpos dirigidos contra o antígeno *core* do vírus (HBcAg); sendo o anti-HBc IgM o primeiro a aparecer, que indica infecção recente, podendo permanecer positivo por até 6 meses,⁽¹²⁾. O anticorpo anti-HBc IgG é um importante marcador de infecção passada, podendo ser detectado no período de janela imunológica. Após o desaparecimento do HBsAg, começa a ser detectado o anticorpo contra esse antígeno, o anti-HBsAg, que está associado à cura e a imunidade e quando ele é encontrado isoladamente, indica desenvolvimento de imunidade em resposta à vacina contra hepatite B ⁽¹⁾.

A infecção pelo vírus da hepatite B é um grave problema de saúde pública mundial. Aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo todo são cronicamente infectadas pelo HBV e cerca de 1 milhão delas morrem anualmente de doenças relacionadas ao HBV ⁽¹³⁾. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que 15% da população tiveram contato com o vírus da hepatite B, e o número de portadores crônicos do HBV é em torno de 2 milhões de pessoas ⁽¹⁴⁾.

A prevalência mundial do vírus da hepatite B é muito variável podendo ser 0,1 a 20%, ⁽¹³⁾. No Brasil as áreas de alta endemicidade estão localizadas na região Amazônica, partes do estado do Espírito Santo e de Santa Catarina; prevalência intermediária nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste; e baixa endemicidade na região Sul ⁽¹⁵⁾.

Tendo em vista o conhecimento de que as doenças infecciosas são consideradas uma grande causa de mortalidade de mulheres em idade fértil e a alta taxa de transmissão vertical dessas doenças, foi criado o Programa de Proteção à Gestante (PPG) no estado de Mato Grosso do Sul, cuja finalidade é a redução dos índices de morbi-mortalidade materno-infantil. Através deste programa, são realizadas triagens de várias patologias, em gestantes de todo o estado, entre elas a hepatite B, possibilitando o

tratamento e acompanhamento das gestantes, para a prevenção de complicações na gestação e da transmissão vertical.

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência dos marcadores para a hepatite B (HBsAg e anti-HBc) das gestantes que foram diagnosticadas pelo Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul, de 2004 a 2007.

Materiais e Métodos

Estudo descritivo, quantitativo, com coleta retrospectiva de dados no período de março de 2004 a março de 2007. Os dados foram obtidos do centro de processamento de dados do Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos da APAE de Campo Grande (IPED/APAE) do estado de Mato Grosso do Sul, onde foram realizados os exames. Foram incluídas no estudo as gestantes que participaram do PPG no referido período, usando o sangue seco em papel filtro para uma triagem inicial; nos casos alterados, foi realizada uma nova coleta, por punção venosa para usar o soro como material de confirmação.

As informações obtidas das gestantes foram as disponíveis no questionário dos cartões de coleta, como nome, data de nascimento, data da coleta, endereço, entre outros. Foram incluídas na pesquisa, sendo considerado como o número amostral do estudo, todas as 119.774 gestantes que realizaram a coleta de material para participarem do PPG, de março de 2004 a março de 2007.

As dosagens de HBsAg e anti-HBcAg foram realizadas no Instituto de Pesquisas Ensino e Diagnósticos da APAE de Campo Grande, utilizando os kits disponíveis no mercado, da metodologia ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), de acordo com as instruções do fabricante.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS), com o protocolo nº. 1048. Os resultados da pesquisa foram lançados em planilha Excel®, sendo utilizado o teste *Qui-quadrado* (χ^2) para comparar as frequências obtidas. O teste foi aplicado com 95% de confiabilidade.

Resultados

No período de março de 2004 a março de 2007, foram triadas 119.774 gestantes pelo PPG, sendo que, foram confirmadas 347 gestantes com sorologia positiva para o marcador HBsAg, independente do resultado do anticorpo anti-HBc. Com relação à positividade do marcador anti-HBc, mas com o HBsAg negativo, foi encontrado um total de 773 gestantes positivas. A prevalência da positividade dos marcadores foi separada por microrregiões do estado e também por faixas etárias das gestantes.

Os resultados encontrados para o grupo HBsAg positivos, com relação as microrregiões do Estado de Mato Grosso do Sul, mostra uma prevalência média de 2,90 casos a cada 1.000 gestantes (0,29%). A distribuição da positividade de cada uma das microrregiões encontra-se ilustrada na Tabela 1.

Tabela 7: Distribuição das microrregiões de MS, com relação à positividade do HBsAg em gestantes.

Microrregião	Positivos	Nº gestantes	Casos/1.000
Alto Taquari	35	5892	5,94
Iguatemi	58	13920	4,17
Cassilândia	10	2879	3,47
Três Lagoas	21	7114	2,95
Campo Grande	104	36628	2,84
Paranaíba	8	3065	2,61
Dourados	62	25229	2,46
Bodoquena	15	6266	2,39
Nova Andradina	11	4643	2,37
Baixo Pantanal	15	7552	1,99
Aquidauana	8	6586	1,21
Total	347	119774	
Prevalência média			2,90

Para o anti-HBc, foi encontrado um total de 773 gestantes positivas, com uma média de 6,45 casos a cada 1.000 gestantes (0,65%). Os casos positivos, separados por microrregião estão ilustrados na Tabela 2.

Tabela 8: Distribuição das microrregiões de MS, com relação à positividade do anti-HBc em gestantes.

Microrregião	Positivos	Nº gestantes	Casos/1.000
Iguatemi	142	13920	10,20
Alto Taquari	56	5892	9,50
Bodoquena	50	6266	7,98
Nova Andradina	34	4643	7,32
Baixo Pantanal	48	7552	6,36
Campo Grande	233	36628	6,36
Cassilândia	16	2879	5,56
Três Lagoas	36	7114	5,06
Aquidauana	31	6586	4,71
Dourados	114	25229	4,52
Paranaíba	13	3065	4,24
Total	773	119774	
Prevalência média			6,45

Para analisar a prevalência dos marcadores para hepatite B, com relação a idade das gestantes, foram agrupadas por faixa etária, sendo assim distribuídas: “até 19 anos”, “de 20 a 35 anos”, e “acima de 35 anos”. A faixa etária que teve uma maior prevalência, tanto para o HBsAg quanto para o anti-HBc, foi a de gestantes acima de 35 anos, conforme os gráficos 1 e 2.

Gráfico 5: Comparação entre os casos positivos de HBsAg e as faixas etárias das gestantes.

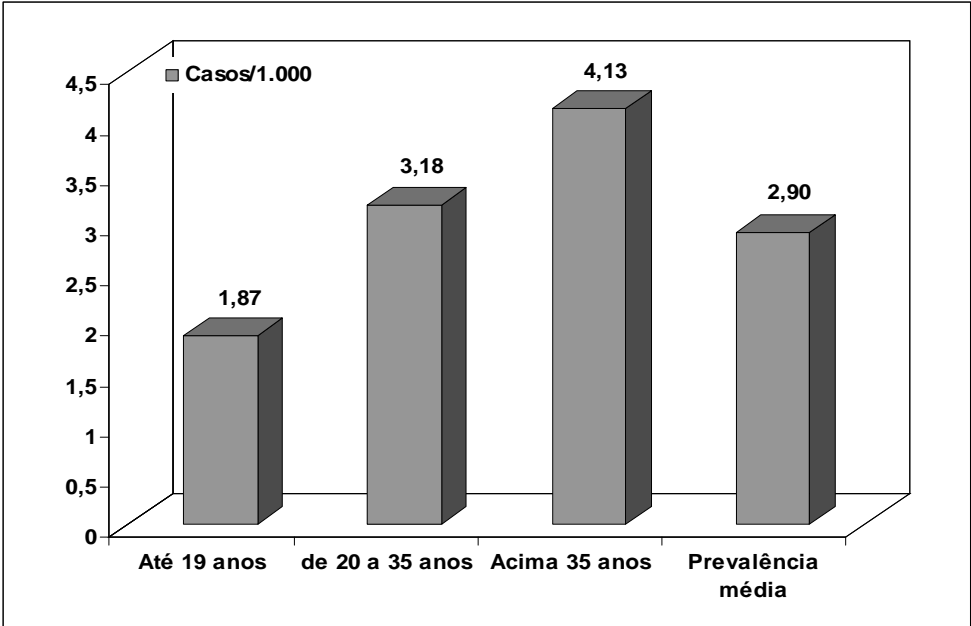
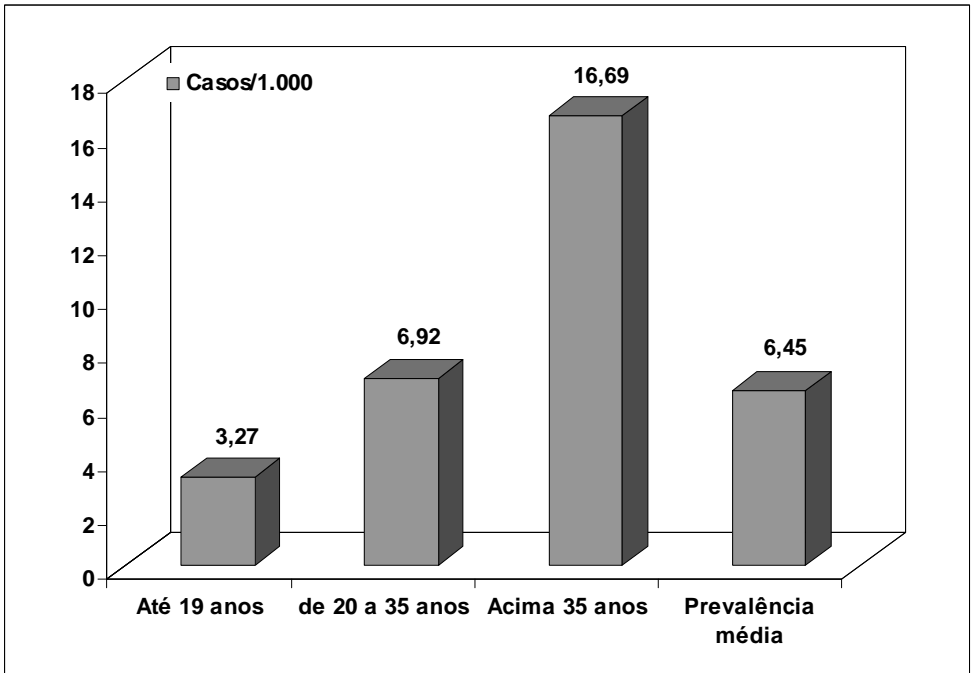


Gráfico 6: Comparação entre os casos positivos de anti-HBc e as faixas etárias das gestantes.



Discussão

No estado de Mato Grosso do Sul, através da Resolução nº. 459/SES/MS, de 06 de novembro de 2002, foi criado o Programa de Proteção à Gestante para todas as gestantes atendidas pelo serviço de saúde pública estadual, onde são realizadas triagens para várias patologias, entre elas a triagem para hepatite B ⁽¹⁶⁾. Como é um programa de fácil coleta e ampla cobertura entre as gestantes, o diagnóstico rápido e o acompanhamento destas gestantes contribuem para a prevenção da transmissão vertical, levando a uma diminuição da prevalência do vírus da hepatite B no Estado.

A hepatite B é um grave problema de saúde pública, principalmente na gravidez, porque pode ser transmitida verticalmente para o neonato. A triagem sorológica para identificar o vírus da hepatite B, principalmente o HBsAg, em gestantes é uma das medidas que estão sendo tomadas pelo Ministério da Saúde, através da Programa Nacional de Hepatites para o conhecimento das hepatites virais.

As recomendações para eliminar a transmissão da infecção pelo vírus da hepatite B nos Estados Unidos, sugerida pelo CDC de Atlanta (EUA), incluem vacinação de todos os bebês logo ao nascer; prevenção da transmissão vertical da infecção pelo HBV através da triagem das gestantes e imunoprofilaxia dos recém-nascidos de mães HBsAg positivas; vacinação de rotina nas crianças e adolescentes não vacinados e vacinação dos adultos que pertencem a grupos de risco ⁽¹⁷⁾.

Os resultados obtidos neste estudo mostram uma prevalência média para o estado de 2,90 casos de HBsAg a cada 1.000 gestantes (0,29%). Para o anti-HBc, a taxa de prevalência encontrada foi mais elevada, em média 6,45 casos a cada 1.000 gestantes (0,65%). As prevalências encontradas foram inferiores ao esperado para a população geral, sendo que, segundo o Ministério da Saúde, a Região Centro-Oeste possui um padrão intermediário para a distribuição do HBV ⁽¹⁸⁾.

O Estado de Mato Grosso do Sul tem uma grande área territorial, uma diversidade populacional, com diferentes grupos étnicos, como indígenas, uma grande quantidade de imigrantes japoneses, e uma colonização por famílias vindas da Região Sul, onde a prevalência do HBV é considerada intermediária. Possui também uma vasta fronteira com a Bolívia e Paraguai, de onde vem um grande número de gestantes para fazer o pré-natal

nas cidades brasileiras. Provavelmente, alguns casos positivos para o vírus da hepatite B, vêm de famílias originárias de regiões de altas ou intermediárias endemicidade para o HBV, como Ásia ou alguns países da Europa.

Estudos semelhantes realizados por alguns pesquisadores em outras regiões do Brasil, revelaram prevalências mais altas; em Ribeirão Preto, São Paulo, foram encontradas taxas de 0,5% para o marcador HBsAg, em um total de 5.191 gestantes, já na cidade de Recife, Pernambuco, 0,6% das parturientes de uma maternidade foram positivas para HBsAg ^(8,19). Trabalhos realizados na região Amazônica confirmaram ser essa uma região de endemicidade moderada a alta, observando-se no estado do Amazonas uma positividade de 3,2% e em Rio Branco, Acre 2,1% de gestantes HBsAg positivas ^(20,21).

Em outros países há uma grande variação na positividade, como o estudo feito na Grécia, onde os pesquisadores encontraram variação entre as diferentes etnias, as mulheres gregas tiveram 0,57% de casos positivos, e na população de mulheres albanesas, encontraram uma média de 4,9% de positividade para o HBsAg ⁽²²⁾.

Na análise por microrregiões, houve uma diferença nas taxas de prevalência para os dois marcadores pesquisados. As microrregiões de Iguatemi e Alto Taquari apresentaram maior positividade, dados compatíveis com o estudo realizado anteriormente no estado ⁽²³⁾. Embora este referido estudo tenha sido realizado com a população geral, é provável que gestantes tenham o mesmo perfil. Em estudo feito no estado do Paraná, também encontrou variação na freqüência da infecção pelo HBV nas diversas localidades pesquisadas ⁽²⁴⁾. No estudo realizado no México, foi encontrada uma variação de 0,93 a 2,52%, dependendo da cidade avaliada ⁽²⁵⁾.

Com relação a faixa etária, a positividade do HBsAg e do anti-HBc foi maior em gestantes acima de 35 anos. Achados semelhantes foram encontrados no estado do Paraná, onde os autores observaram que na faixa etária acima de 30 anos a prevalência do HBV aumenta de acordo com o aumento da idade, dando suporte ao relatado pela literatura, que as principais vias de transmissão do vírus da hepatite B, são as vias sexuais e parenterais. Um estudo semelhante, em Ribeirão Preto, São Paulo, não encontrou diferença significativa, quando avaliou a idade como variável ⁽⁸⁾.

Embora não tendo muitos trabalhos publicados especificamente sobre a população de gestantes, pelos dados obtidos no presente estudo, a prevalência dos marcadores para a hepatite B nas gestantes do estado de Mato Grosso do Sul se apresenta com níveis de região de baixa endemicidade. Este achado corrobora os dados preliminares do inquérito nacional de base populacional promovido pelo Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais (PNHV) do Ministério da Saúde. De acordo com algumas conclusões já apontadas para as regiões Nordeste e Centro-Oeste, a variação da prevalência para hepatite B é de 0,11% a 0,74% entre pessoas de 10 a 69 anos ⁽²⁶⁾.

Referências Bibliográficas

1. Focaccia R. Tratado de hepatites virais. 1ª ed. Atheneu. São Paulo: 2003.
2. Galvis OB, Rosas M, Garzón OM. Hepatitis B: diagnóstico y manejo. Rev Col Gastroenterol (Bogotá). 2005;20(2).
3. Blumberg BS. The curiosities of hepatitis B virus: prevention, sex ratio, and demography. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(1):14-20.
4. World Health Organization.[homepage na Internet]. Hepatitis B. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response.2002; [acesso em 28 out 2007]. Disponível em:< <http://www.who.int/emc> >
5. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. Medicina (Ribeirão Preto).2003; 36(1):f30-6.
6. Pitella AM. Hepatite B: aspectos práticos. Pática Hospitalar – Hepatologia. 2004;34:147-9.
7. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 2002.
8. Perim EB, Passos ADC. Hepatitis B in pregnant women assisted by the prenatal program of the municipal health department of Ribeirão Preto, Brazil: prevalence of infection and care provided to newborns. Rev Bras Epidemiol. 2005; 8(3):272-81.

9. Brasil LM, Fonseca JCF, Souza RB, Braga WSM, Toleda LM. Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(5):565-70.
10. Cruz FMM, Bonetto D, Carneiro RM. Hepatite viral aguda: novas abordagens para uma doença antiga. *Adolesc Latinoam.* 2000; 2(1):16-22.
11. Cubides VI. Hepatitis por virus B. Bogotá: *Rev Col Gastroenterol.* 2007;22(2).
12. Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33(4):389-400.
13. World Health Organization. Management of hepatitis B and HIV coinfection. Clinical protocol for the WHO European Region. Copenhagen. WHO.2006;7-1.
14. Ferreira CT, Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J Pediatr. (Rio J.)*. 2006;82(3).
15. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Guia de orientações técnicas – hepatites B e C. São Paulo: CVE; 2002.
16. Governo de Mato Grosso do Sul. Secretaria de Saúde. Diário Oficial nº 5873 de 07 de Novembro de 2002. Resolução nº 459/SES/MS. Campo Grande. 2002.
17. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); part 1 immunization of infants, children and adolescents. *MMWR.* 2005;54.
18. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6.ed. Brasília (DF); 2005.
19. Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, Guilherme MAS, Lorenzato F. Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal. *RBGO.*2003; 25(8):571-6.
20. Kiesslich D, Fraiji NA, Crispim MA, Pereira FR, Martinho AC, Campello SC, et al. Prevalência de marcadores sorológicos e moleculares do vírus da hepatite B em gestantes do Estado do Amazonas, Brasil. *Epidemiol Serv Saúde (Brasília)*. 2003;12(3).

21. Santos FCF, Vitvitski L, Paraná R, Tavares-Neto J, Acuna K, Santos Júnior R. Prevalência de infecção pelo VHB em gestantes atendidas em uma maternidade da região Amazônica brasileira. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2007;5(1):1-6.
22. Elefsiniotis IS, Glynou I, Brokalaki H, Magaziotou I, Pantazis KD, Fotiou A, et al. Serological and virological profile of chronic HBV infected women at reproductive age in Greece. A two-year single center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;132(2):200-3.
23. Santos GB, Honer MR. Hepatite B no Estado de Mato Grosso do Sul, 1997 a 2003. *Ensaio e ci. Campo Grande.* 2005;9(2):353-60.
24. Bertolini DA, Pinho JR, Saraceni CP, Moreira RC, Granato CF, Carrilho FJ. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Parana State, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(8):1083-90.
25. Vazquez-Martinez JL, Coreno-Juarez MO, Montano-Estrada LF, Attlan M, Gomez-Dantes H. Seroprevalence of hepatitis B in pregnant women in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2003;45(3):165-70.
26. Ministério da Saúde (BR). Hepatites virais. [acesso em 12 mai 2008]. Disponível em < http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=28074 >