

**DINÂMICA ESPACIAL E TEMPORAL DA
OCORRÊNCIA DE HEPATITE B EM GESTANTES NO
BRASIL**

SÃO LUÍS, MA

MAIO – 2022

INGRID DE CAMPOS ALBUQUERQUE

**DINÂMICA ESPACIAL E TEMPORAL DA OCORRÊNCIA DE HEPATITE B EM
GESTANTES NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof.^a Dra. Adalgisa de Souza Paiva
Ferreira

SÃO LUÍS, MA

MAIO – 2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Albuquerque, Ingrid de Campos.

Dinâmica espacial e temporal da ocorrência de hepatite B em gestantes no Brasil / Ingrid de Campos Albuquerque. - 2022.

88 f.

Orientador(a): Adalgisa de Souza Paiva Ferreira.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022.

1. Gestante. 2. Hepatite B. 3. Sistema de Informação. I. Ferreira, Adalgisa de Souza Paiva. II. Título.

DINÂMICA ESPACIAL E TEMPORAL DA OCORRÊNCIA DE HEPATITE B EM GESTANTES NO BRASIL

Ingrid de Campos Albuquerque

Tese aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira
Orientador
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dra. Tereza Cristina Silva
Examinador Externo
Instituto Federal do Maranhão – IFMA

Prof. Dra. Thaís Furtado Ferreira
Examinador Externo
Universidade Federal do Maranhão – UFMA (Pinheiro)

Prof. Dra. Maria dos Remédios Freitas Carvalho Branco
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dra. Rejane Christine de Sousa Queiroz
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus, por ter me dado forças para superar os obstáculos que surgiram durante a construção desse trabalho.

À minha família pelo apoio dado, mas especialmente a minha mãe Francisca Cordeiro Amorim, que nesse mesmo departamento, durante a defesa do mestrado em Ciências da Saúde, expôs o desejo de uma filha doutora, por isso além dos fraternos agradecimentos essa tese foi concluída, também, por ela.

Ao meu filho, Noah Albuquerque Silva, que durante esse turbilhão de coisas, chegou para me proporcionar a minha maior titulação, Mãe.

Ao meu esposo, Lenonn César Silva e Silva, que nos momentos mais difíceis, que não foram raros neste último ano, nos mostrou a verdade sobre nosso relacionamento: somos uma família!

À minha orientadora Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, que caminha comigo desde o mestrado. Agradeço por sempre está disposta a encarar novos desafios, porque ainda não desenvolvemos uma pesquisa dentro da nossa zona de conforto. E mais ainda, pela compreensão durante o doutorado, só cobrava quando estava apertando os prazos.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) que me concedeu a oportunidade de me tornar enfermeira, mestre em Ciências da Saúde, e agora pelo ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PGSC) a titulação de doutora. Mas, nossa caminhada continuará já que fui aprovada processo seletivo para professor substituto e aguardando ser chamada para professor efetivo.

Aos professores do PGSC pelo vasto conhecimento transmitido em relação a saúde pública, que confere competência para trabalhar no Sistema Único de Saúde (SUS).

Aos meus colegas do PGSC, especialmente Vanessa Moreira da Silva Soeiro, que me apresentou a luz no fim do túnel, a Análise Espacial, possibilitando a realização desse trabalho, pelos momentos de desespero compartilhados durante o processo seletivo do concurso e pelos puxões de orelha para defender.

Aos meus amigos, em especial, Alana da Silva Jansen, Vandiel Barbosa Santos e Clarissa Galvão da Silva Lopes, que mesmo hora perto e outra longe, sempre torcem por mim.

A todos os estudantes de pós-graduação, que conseguem sobreviver com bolsas de estudos, mesmo com o desmonte que as instituições de pesquisa estão sofrendo. Mas, ainda

assim, executam um excelente trabalho contribuindo para a ciência do país. E aos estudantes que conciliam suas atividades acadêmicas com as laborais, em prol de uma qualificação profissional, colocando em detrimento sua saúde, qualidade de vida e momentos familiares.

Meus sinceros agradecimentos!

Não há ensino sem pesquisa e pesquisa sem ensino.

Paulo Freire

LISTA DE FIGURAS

TESE

Figura 1 - Representação esquemática da partícula viral completa do HBV	14
Figura 2 - Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite B (HBV) mostrando as fases abertas de leitura (ORF) existentes	15
Figura 3 - Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas	18
Figura 4 - Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B.....	20
Figura 5 - Fases da hepatite B crônica e sua relação com os marcadores sorológicos.....	23

ARTIGO

Figura 1 - Distribuição espacial da taxa bruta de detecção Hepatites B em gestantes (por 1 mil nascidos vivos) por municípios do Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.....	64
Figura 2 - Distribuição espacial da taxa suavizada de detecção Hepatites B em gestantes (por 1 mil nascidos vivos) por municípios do Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.....	64
Figura 3 - Mapa de Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) para a variável taxa de detecção de hepatite B em gestantes, 2009-2018. Brasil, 2022.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos casos de Hepatites B em gestantes no Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.....	62
Tabela 2 - Tendência da taxa de detecção dos casos de hepatite B em gestantes, segundo os estados do Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022	65

ALBUQUERQUE, Ingrid de Campos, **Dinâmica espacial e temporal da ocorrência de hepatite B em gestantes no Brasil**, 2022, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022, 87p.

RESUMO

Introdução: A hepatite B é uma infecção viral (HBV) considerada um problema de saúde pública mundial, no qual um dos mecanismos de transmissão é via transversal, implicando a possibilidade de transmissão para os recém-nascidos, possibilitando a persistência da infecção na forma crônica. **Objetivo:** Analisar a tendência e distribuição espacial da hepatite B em gestantes no Brasil. **Métodos:** Estudo ecológico a partir de todos os casos notificados de hepatite B em gestantes pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação entre 2009 e 2018. A análise espacial foi realizada por meio do Índice Global de Moran para os dados globais e dos Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) para os 5.570 municípios do país. Analisaram-se as tendências temporais por Estado através de regressão linear, considerando-se $p < 0,05$. **Resultados:** Foram notificadas 15.253 gestantes com HBV, com a maioria entre 20 a 39 anos (82,22%), pardas (40,58%), contaminadas por via sexual (28,16%), diagnóstico no terceiro trimestre (37,55%) e classificadas como portadoras crônicas (79,59). Entre 2009 a 2018, na análise das taxas brutas observou-se concentração dos casos nos municípios da região Norte (Amazonas, Rondônia e Acre), Centro-Oeste (Mato Grosso) e Sul (Paraná e Santa Catarina). As taxas suavizadas, em todos os biênios, foram menores, mas com maior número de casos em municípios das mesmas regiões da taxa bruta. O Índice Global de Moran (I) obtido para o período entre 2009 a 2018 ($I = 0,056$) apresentou uma associação espacial positiva. Enquanto, nos Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) observou-se 78 municípios no cluster alto-alto, com concentração na região Sul (51,28%). O cluster baixo-baixo totalizaram 48, a maioria localizados na região Sudeste (72,91%). Ao analisar a tendência verificou-se que foi crescente no Maranhão ($p=0,004$) e Pernambuco ($p=0,007$) e com diminuição no Mato Grosso ($p=0,012$), Paraná ($p=0,031$) e Santa Catarina ($p=0,008$). **Conclusão:** O estudo evidenciou que há detecção na maioria dos municípios brasileiros, o que demanda atenção das políticas de saúde para a prevenção da transmissão vertical e por conseguinte as complicações neonatais que podem advir.

Palavras-chave: Hepatite B. Sistema de Informação. Gestante.

ALBUQUERQUE, Ingrid de Campos, **Dinâmica espacial e temporal da ocorrência de hepatite B em gestantes no Brasil**, 2022, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022, 87p.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B is a viral infection (HBV) considered a global public health problem, in which one of the transmission mechanisms is transversal, implying the possibility of transmission to newborns, allowing the persistence of the infection in the chronic form.

Objective: To analyze the trend and spatial distribution of hepatitis B in pregnant women in Brazil.

Methods: Ecological study based on all reported cases of hepatitis B in pregnant women by the National System of Notifiable Diseases between 2009 and 2018. Spatial analysis was performed using the Moran Global Index for global data and Local Association Indicators Space (Lisa) for the country's 5,570 municipalities. Time trends by state were analyzed using linear regression, considering $p < 0.05$. **Results:** 15,253 pregnant women with HBV were reported, most of them between 20 and 39 years old (82.22%), brown (40.58%), sexually contaminated (28.16%), diagnosed in the third trimester (37, 55%) and classified as chronic carriers (79.59). Between 2009 and 2018, in the analysis of crude rates, a concentration of cases was observed in the municipalities of the North (Amazonas, Rondônia and Acre), Midwest (Mato Grosso) and South (Paraná and Santa Catarina) regions. Smoothed rates, in all biennia, were lower, but with a greater number of cases in municipalities in the same regions as the gross rate. The Moran Global Index (I) obtained for the period between 2009 and 2018 ($I = 0.056$) showed a positive spatial association. While, in the Local Indicators of Spatial Association (Lisa) 78 municipalities were observed in the high-high cluster, with a concentration in the South region (51.28%). The low-low cluster totaled 48, most located in the Southeast region (72.91%). When analyzing the trend, it was found that it increased in Maranhão ($p=0.004$) and Pernambuco ($p=0.007$) and decreased in Mato Grosso ($p=0.012$), Paraná ($p=0.031$) and Santa Catarina ($p=0.008$). **Conclusion:** The study showed that there is detection in most Brazilian municipalities, which demands attention from health policies for the prevention of vertical transmission and, therefore, the neonatal complications that may arise.

Keywords: Hepatitis B. Information System. Pregnant.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Geral.....	14
2.2	Específicos	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	Aspectos gerais da hepatite B	15
3.1.1	Agente etiológico.....	15
3.1.2	Transmissão do HBV.....	16
3.1.3	Manifestações clínicas da hepatite B.....	17
3.1.4	Diagnóstico da hepatite B.....	18
3.1.5	Evolução natural do HBV.....	21
3.1.6	Tratamento da hepatite B.....	25
3.1.7	Prevenção da hepatite B.....	25
3.2	Hepatite B em gestantes	30
3.3	Transmissão vertical de hepatite B	33
3.4	Análise espacial em saúde	34
4	MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1	Tipo de estudo	37
4.2	Local do estudo	37
4.3	População do estudo	37
4.3.1	Critérios de inclusão.....	38
4.3.2	Critérios de exclusão.....	38
4.4	Coleta de dados	38
4.5	Análise de dados	39
4.6	Análise espacial.....	39
4.7	Análise temporal.....	41
4.8	Aspectos éticos	41
5	RESULTADOS	42
5.1	Artigo 1	42
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
	REFERÊNCIAS	69

ANEXO A	81
ANEXO B	83

1 INTRODUÇÃO

A hepatite B é causada pelo vírus da hepatite B (HBV), que é constituído por DNA de fita dupla, com tropismo por células hepáticas, podendo ocasionar o câncer hepático devido ao seu potencial oncogênico. Transmitido principalmente por contato com sangue e secreções genitais contaminados, configurando-se nas vias parenteral, vertical (da mãe para o recém-nascido), sexual e horizontal (intrafamiliar) (BRASIL, 2017).

Estima-se que 296 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HBV, das quais 20 a 30% desenvolverão complicações da hepatite B crônica, que culminaram em 2019, em 820 mil óbitos no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Em virtude da magnitude da prevalência de portadores, além do risco de transmissão vertical, foram pactuadas as medidas de prevenção que visam a redução de 90% dos casos novos até 2030 em todo mundo. Para tanto, espera-se que será necessário realizar o diagnóstico de 90% dos casos, com 80% de tratamento destes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; MORAES et al., 2021).

No ano de 2020, foram notificados 6.064 casos no país, com maior taxa de detecção dentre as regiões, a região Sul (7,5/100.000 habitantes) e entre os estados Roraima (17,6/100.000 habitantes) (BRASIL, 2021a). Souto (2016) relata em revisão sistemática, que a infecção no Brasil se encontra distribuída heterogeneamente nas diversas regiões, variando de menos de 1% até 8%, com concentração em localidades nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

Porém, a endemicidade depende da idade em que o indivíduo é infectado e do modo de transmissão predominante na população. Dentre os meios de transmissão, a transmissão vertical é responsável por 35%-40% dos novos casos de hepatite B em todo mundo, e acontece comumente no momento do parto ou por via transplacentária, quando há ruptura da barreira materno-fetal (CHILAKA; KONJE, 2020). Quanto menor a idade no momento da contaminação maior a possibilidade do indivíduo tornar-se portador crônico (MACLACHLAN; LOCARNINI; COWIE, 2015; JORGE et al., 2019). Quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gestação, o risco de transmissão vertical é menor que 10%, mas se ocorre no segundo ou terceiro trimestres da gestação, o risco de transmissão se eleva a níveis superiores a 60% (BRASIL, 2020). O maior risco está associado à positividade do HBeAg materno, marcador que indica replicação viral e aumenta o risco em até 80% (ZICA et al., 2021).

As mulheres durante o ciclo gravídico-puerperal estão susceptíveis a um maior risco de complicações pelas alterações imunológicas e fisiológicas próprias deste período, podendo ter repercussões no concepto. A hepatite B crônica tem pouca influência no curso da gestação e vice-versa, porém, após o parto, poderá ocorrer reativação viral com exacerbação da doença hepática na parturiente. Mas, há relatos de hematoma retrocoriônico, oligodrômio, amniorrexe prematura, hepatite grave, insuficiência hepática fulminante e abortos espontâneos (BRASIL, 2020; SILVA et al., 2021; BARROS et al., 2018). Em relação aos recém-nascidos, estes apresentam até 90% de chances de cronificar devido à imaturidade do sistema imunológico, além da maior incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer e morte fetal ou perinatal, possivelmente devidos a fatores associados à infecção (BRASIL, 2020; BARBOSA et al., 2022).

O acompanhamento da gestante no pré-natal permite a realização testes rápidos para HBsAg, que possibilitam a triagem das mulheres portadoras crônicas do HBV e adoção de medidas de profilaxia da transmissão vertical. Essa triagem deve ser realizada na primeira consulta, independentemente da idade gestacional, na admissão para o parto e, em último caso, no puerpério (JORGE et al., 2019; PEREIRA et al., 2021; BRASIL, 2020). Uma vez que, não existe cura e nem todos possuem acesso ao tratamento, a prevenção é de suma importância (BRASIL, 2021b).

Nesse contexto, os estudos nacionais que observaram baixa prevalência da hepatite B em gestantes em vários estados, com menor prevalência em São Paulo (0,13%) e maior no Rio de Janeiro (1,9%) (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2007; KUPEK; OLIVEIRA, 2012; FERREZIN; BERTOLINI; DEMARCHI, 2013; FERNANDES et al., 2014; BARROS; RONCHINI; SOARES, 2018; SANSON et al., 2018; FARIAS et al., 2020; FREIRE et al., 2021; UCHÔA et al., 2022). No entanto, utilizando a metodologia de análise espacial foram encontrados apenas os realizados em Minas Gerais, que buscou analisar da vacina contra hepatite B no estado (SILVA et al., 2021) e no Paraná, no qual apresentou estabilidade das hepatites virais, não especificando a hepatite B (FALAVINA; LENTSCK; MATHIAS, 2019).

Entretanto, percebe-se que os estudos não são suficientes para apresentar a análise conjunta da hepatite B em gestantes no país, principalmente, com a análise espacial e de tendência. Como esta é uma preocupação ainda mundial, uma vez que a detecção precoce no pré-natal pode evitar uma série de desfechos deletérios para a gestante e seu filho, sendo necessária uma avaliação mais acurada da distribuição espaço-temporal das gestantes para desencadear ações preventivas em áreas geográficas identificadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a dinâmica espacial e temporal da ocorrência de hepatite B em gestantes no Brasil.

2.2 Específicos

- a) Identificar as características sociodemográficas das gestantes com hepatite B no Brasil;
- b) Determinar as taxas de detecção de gestante com hepatite B nos municípios brasileiros;
- c) Demonstrar a distribuição espacial e temporal de hepatite B em gestantes;
- d) Avaliar a existência de autocorrelação espacial das taxas de detecção de hepatite B em gestantes;
- e) Estimar a tendência das taxas de detecção de gestante com hepatite B nos estados brasileiros.

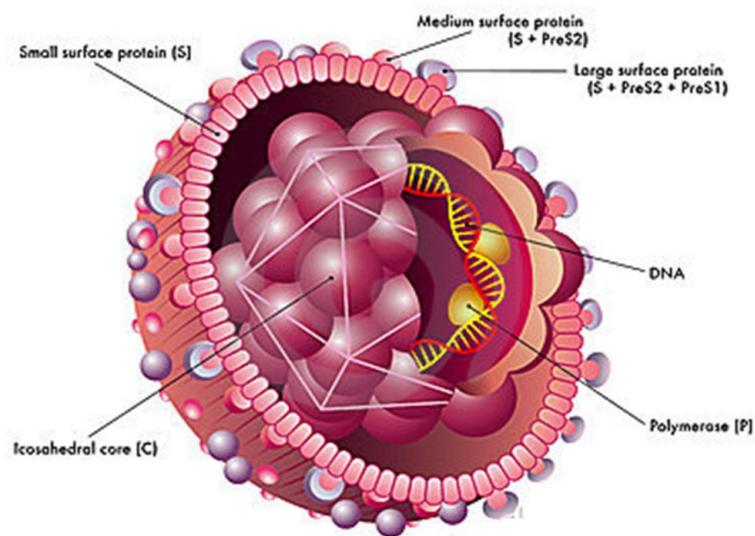
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos gerais da hepatite B

3.1.1 Agente etiológico

O HBV é vírus envelopado que pertence à família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus* e possui tropismo por células hepáticas. Com aproximadamente, 42 nm de diâmetro, com nucleocapsídeo icosaédrico de 27 nm e genoma circular constituído de DNA de fita dupla incompleta contendo aproximadamente 3.200 nucleotídeos (LIU et al., 2016) (Figura 1).

Figura 1 - Representação esquemática da partícula viral completa do HBV.

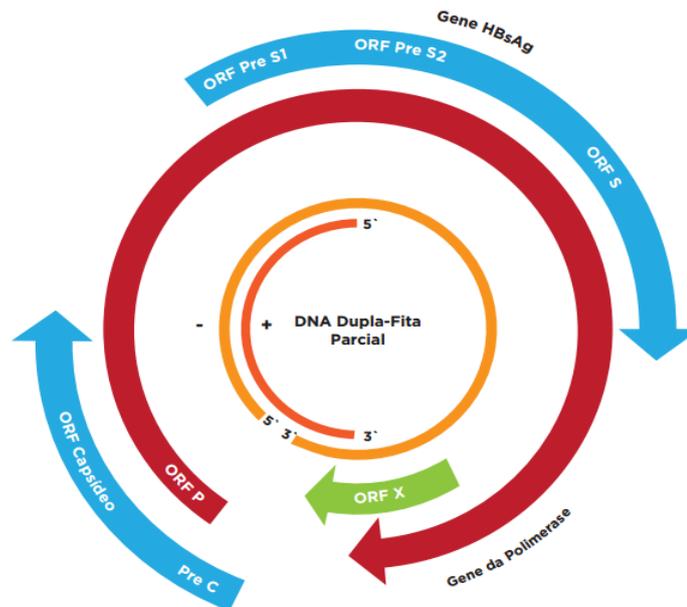


Disponível em: <http://pt.dreamstime.com/imagem-de-stock-royalty-free-v%C3%ADrus-da-hepatite-b-image22144156>

O genoma do HBV (Figura 2) possui quatro fases abertas de leitura (*open reading frame* – ORF) compostas pelos seguintes genes: gene S que codifica as proteínas que formam o antígeno de superfície, as proteínas L (*large*), M (*middle*) e S (*small*), formado pelas regiões Pré-S1, Pré-S2 e S; gene C, formado pelas regiões Pré-Core e Core, sintetiza as proteínas do HBcAg e HBeAg; gene P, que codifica a DNA-polimerase; e gene X, com a função de síntese

da proteína X, que parece ter uma função fundamental na replicação viral e no surgimento do carcinoma hepatocelular (LIANG, 2009; LIAO et al., 2012).

Figura 2 - Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite B (HBV) mostrando as fases abertas de leitura (ORF) existentes.



Fonte: Brasil (2015).

3.1.2 Transmissão do HBV

O HBV é considerado um vírus bastante infectivo, uma única partícula viral é capaz de infectar o ser humano, mas o risco de transmissão envolve ainda a intensidade de exposição, a quantidade de vírus, o número de ocorrências e o tipo de material infectante (SILVA et al., 2020). A sua viabilidade e resistência a extremos de temperatura e umidade possibilita maiores chances de infectar um indivíduo suscetível do que os vírus da hepatite C (HCV) e da imunodeficiência humana (HIV) (BRASIL, 2017). O período de incubação varia entre 60 e 180 dias (média de 90 dias) (VIANA et al., 2017).

O agente infeccioso está presente no sangue e em todos os líquidos corporais fisiológicos, menos nas fezes, dependendo da interação hospedeiro-vírus (EVANGELISTA et al., 2021). A sua transmissão pode ocorrer por solução de continuidade (pele e mucosas), via parenteral (compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas

de barbear e depilar, tatuagens, piercings, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos que não atendam às normas de biossegurança, canudo de cocaína e cachimbo de crack, entre outros) e relações sexuais desprotegidas, sendo esta a via predominante. A transmissão materno-infantil também é importante e ocasiona uma evolução desfavorável, com maior chance de cronificação, principalmente em regiões de alta endemicidade (BRASIL, 2017). As vias de transmissão da hepatite B compreendem, portanto, a vertical, sexual e a parenteral (SILVA et al., 2020).

Entre os adultos, a principal via de transmissão do HBV é a via sexual. Contudo, qualquer pessoa não imunizada pode ser infectada, mas existem grupos que estão mais expostos como doadores regulares de sangue, populações indígenas, comunicantes domiciliares de portadores do vírus da hepatite B, portadores de hepatite C, usuários de hemodiálise, politransfundidos, hemofílicos, talassêmicos, portadores de anemia falciforme, portadores de neoplasias, portadores de HIV (sintomáticos e assintomáticos), usuários de drogas injetáveis e inaláveis, pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores, forças armadas, etc), carcereiros de delegacias e penitenciárias, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, profissionais de saúde, coletadores de lixo hospitalar e domiciliar, bombeiros, policiais militares, civis e rodoviários envolvidos em atividade de resgate. Nesses grupos aumenta-se o risco quando há falhas no esquema vacinal (SANTOS et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2022).

3.1.3 Manifestações clínicas da hepatite B

As manifestações clínicas da hepatite B podem surgir após o período de incubação que varia de 4 semanas a 6 meses, com uma média de 90 dias, pois a clínica pode variar de assintomática, oligossintomática, até fulminante (VIANA et al., 2017; SILVA et al., 2020). A sintomatologia se manifesta conforme a idade em que ocorreu a infecção. Mais de 90% das infecções perinatais são assintomáticas enquanto entre 1 e 5 anos sintomas são notados em 5-15% das crianças e em 33-50% das crianças mais velhas, adolescentes e adultos (SOUZA; ROCHA, 2019).

Inicialmente, pode ser observado um período prodrômico com sintomas inespecíficos e de curta duração tais como febre, exantema maculopapular ou urticariforme, mioartralgia, astenia, hiporexia, fadiga, náuseas, vômitos e dor abdominal principalmente em

quadrante superior direito e região epigástrica. Após essa fase inicial, pode ocorrer a forma icterica da doença (principalmente das escleras, colúria e acolia), seguida de uma fase de convalescença, com melhora progressiva do quadro clínico do indivíduo. Mais de 90% dos adultos infectados conseguem reverter os sintomas e desenvolver anticorpos específicos contra os antígenos HBeAg e HBsAg circulantes, que garantem proteção de longo prazo contra a doença (LOPES et al., 2021; ODENWALD; PAUL, 2022).

Nas hepatites crônicas menos de um terço dos infectados apresentam sinal clínico, e os quadros clínicos graves se manifestam em fases adiantadas de dano hepático (BRASIL, 2017). Os sintomas também são inespecíficos, podendo apresentar, cansaço, mal-estar, dor abdominal intermitente, dores nas articulações além de uma sensação geral de estar mal com qualidade de vida global reduzida (VIANA et al., 2017).

3.1.4 Diagnóstico da hepatite B

Devido a sua natureza passiva e suas poucas manifestações clínicas, o diagnóstico da hepatite B se torna um desafio para a grande maioria dos profissionais de saúde. Por isso, além das sorologias podem ser solicitados exames inespecíficos, como ALT e AST, que quando elevados dez vezes acima do limite superior da normalidade indicam dano hepático, mesmo não sendo específicos para nenhum tipo de hepatite (BARROS et al., 2021).

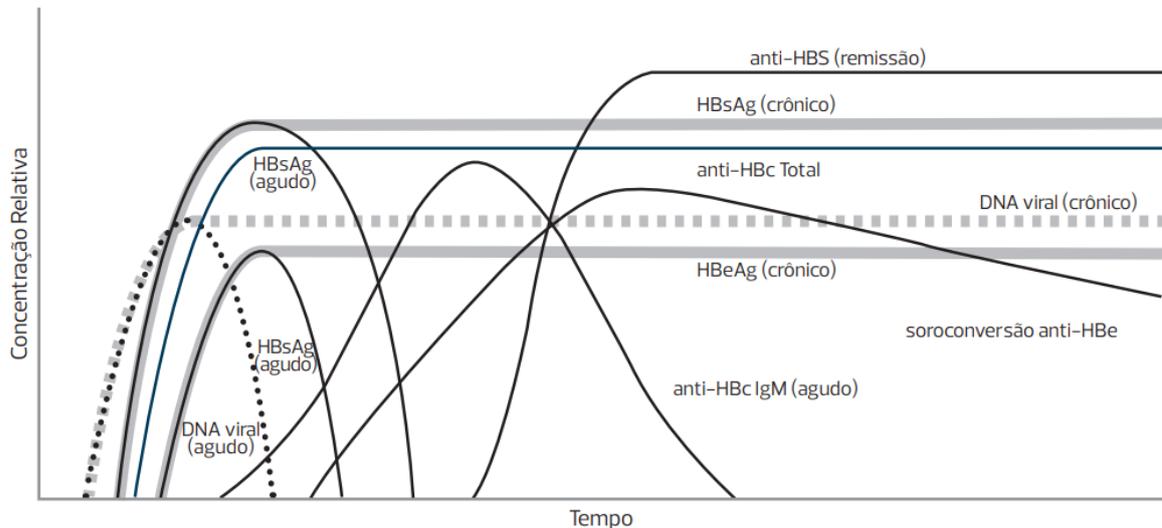
Os marcadores sorológicos da hepatite B circulantes podem ser detectados no soro, plasma ou sangue de pacientes infectados. Dentre as técnicas utilizadas há os testes rápidos que são ensaios de execução simples e que não necessitam de estrutura laboratorial, distribuídos pelo Ministério da Saúde e permitem a ampliação do acesso ao diagnóstico, sendo recomendados primariamente para testagens presenciais (LOPES et al., 2021).

Os imunoenaios são também amplamente solicitados por se tratar de exames para a detecção de anticorpo ou testes de detecção combinada de antígeno e anticorpo contra o HBV (BRASIL, 2017). Os testes moleculares servem para a confirmação de casos de hepatite B em que o HBsAg não é detectado, como, por exemplo, nos casos de infecção oculta (BRASIL, 2018).

Os marcadores sorológicos da infecção por HBV são, nomeadamente: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, IgM/IgG anti-HBc e DNA sérico de HBV. São

importantes indicadores para estágios específicos da doença (Figura 3) (BRASIL, 2015; VIANA et al., 2017).

Figura 3 – Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas.



Fonte: (BRASIL, 2015).

O HBsAg corresponde ao antígeno de superfície do HBV, produzido em grandes quantidades, pode ser detectado no sangue após um período de incubação de quatro a 12 semanas, indicando infecção aguda precoce (SILVA et al., 2020). Durante o seu aparecimento observa-se ao mesmo tempo uma alta viremia do HBV, pois 75% a 100% dos hepatócitos estariam infectados (FONSECA et al., 2007).

O HBeAg é um marcador de níveis elevados de replicação viral, indicando que pessoa infectada tem uma alta taxa infecciosa. Aparece concomitante com o HBsAg, desaparecendo precocemente em média de 15 dias e sua persistência por mais de 10 semanas e/ou HBsAg e DNA sérico de HBV por mais de seis meses, indica transição para infecção crônica pelo HBV (VILAÇA et al., 2019).

O anti-HBe é o anticorpo para antígeno “e” da hepatite B, sua presença indica soroconversão do HBeAg, mas pode ser também detectado entre portadores do mutante pré-core (HENN; KUNZ; MEDEIROS, 2019).

O anti-HBc total se trata do anticorpo para antígeno core da hepatite B e estará presente durante todo o período em que o indivíduo estiver infectado, seja na infecção aguda ou crônica, e também naqueles que se recuperaram de uma infecção passada, sendo que ele isoladamente positivo pode indicar um resultado falso positivo. Possui a imunoglobulina M e G (IgM/IgG anti-HBc) (VIANA et al., 2017). A IgM anti-HBc é um marcador do início da infecção (OLIVEIRA et al., 2020).

O anti-HBs corresponde ao anticorpo para antígeno de superfície do HBV, indicando imunidade induzida pela vacinação contra hepatite B. A maioria dos indivíduos que se recuperam da infecção pelo HBV são esperados o surgimento de ambos anticorpos, Anti-HBs e anti-HBc, que persistem por longos períodos (VIANA et al., 2017; BRASIL, 2015).

O DNA sérico de HBV é realizado por métodos de análise qualitativas e quantitativas, que permite a quantificação do vírus na corrente sanguínea para monitoramento de carga viral, sendo requisito de análise na determinação da fase clínica da infecção e para inclusão em esquemas terapêuticos (VIANA et al., 2017).

O aparecimento do anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg e da carga viral indicam resolução da infecção pelo HBV na maioria dos casos. Em raras situações, a doença pode evoluir para a forma crônica, mesmo com esse perfil sorológico e viral (SOUZA et al., 2020). Após a resolução da infecção, alguns pacientes, mesmo sendo anti-HBs positivo, podem cursar com títulos positivos para o HBV-DNA por um longo período de anos ou por toda a vida. Por isso, a avaliação da carga viral do paciente é o marcador mais informativo sobre a evolução da doença hepática causada pelo HBV (BIOLCHI; ARAÚJO; KIRSTEN, 2020).

Com a suspeita de infecção pelo HBV, o aparecimento de marcadores sorológicos do vírus que irá estabelecer o diagnóstico da doença, assim é importante conhecer os diversos padrões sorológicos (Figura 4).

Figura 4 – Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B.

Testes sorológicos	Resultado	Interpretação
HBsAg	Não Reagente	Ausência de contato prévio com o HBV. Susceptível a infecção pelo HBV.
Anti-HBc total	Não Reagente	
Anti-HBs	Não Reagente	
HBsAg	Não Reagente	Imune após infecção pelo HBV.
Anti-HBc total	Reagente	
Anti-HBs	Reagente	
HBsAg	Não Reagente	Imune após vacinação contra o HBV.
Anti-HBc total	Não Reagente	
Anti-HBs	Reagente	
HBsAg	Reagente	Infecção pelo HBV.
Anti-HBc total	Reagente	
Anti-HBs	Não Reagente	

Fonte: (BRASIL, 2018).

3.1.5 Evolução natural do HBV

O fato de o HBV ser um vírus hepatotrópico e não citopático, ele pode causar doença hepática aguda ou fulminante e/ou hepatite crônica com complicações com cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, com significativa taxa de morbidade e mortalidade (BRASIL, 2020). Em indivíduos adultos expostos exclusivamente ao HBV, a cura espontânea se dá em cerca de 90% dos casos (BRASIL, 2017). Contudo, se há ocorrência de coinfeção ou superinfecção aguda por outros agentes virais (HAV, HCV, HDV, HIV, Parvovirus B19) pode influir na história natural do agente etiológico, ocasionando curso fulminante ou severo na hepatite aguda e na forma crônica maior gravidade ou rápida progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (FONSECA, 2007).

A literatura ainda descreve como intervenientes da história natural do HBV os extremos de idade, fatores comportamentais (alcoolismo e tabagismo) e genéticos (história familiar de carcinoma hepatocelular), características demográficas e concomitância de substâncias tóxicas (carcinógenos como aflatoxinas) que aumentam o risco de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular pacientes portadores da hepatite B crônica (OLIVEIRA, 2021).

A persistência da replicação viral, cirrose pré-existente, genótipo C do HBV e a mutação na região promotora do pré-core também são fatores que aumentam a probabilidade

de evolução para formas graves. A presença de cirrose é um fator de risco para carcinoma hepatocelular, mas 30% a 50% dos casos ocorrem na ausência desta (GIUMBELLI, 2018).

A hepatite aguda costuma ser identificada pelo aumento dos níveis das aminotransferases – aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) – ocasionada pelo de dano hepatocelular, quando a infecção viral está bem estabelecida. Esse aumento pode ser mais de 10 vezes do que o limite superior da normalidade, com níveis de ALT maiores que de AST, e ocorre também o aumento das bilirrubinas séricas. Os pacientes que apresentam bilirrubina total maior que 10 mg/dl e/ou tempo de atividade da protrombina (TAP) maior ou igual a 1,6 e/ou encefalopatia hepática aguda são denominados como portadores de hepatite aguda grave (REIS, 2019).

Cerca de 90% dos adultos infectados conseguem obter regressão dos sintomas e desenvolver anticorpos específicos contra os antígenos HBeAg e HBsAg circulantes, com proteção de longo prazo contra a hepatite B. Porém, o DNA do HBV ainda pode ser detectado em níveis basais e sua expressão é controlada pelo sistema imunológico humoral e celular. Nesses pacientes, a normalização dos níveis de ALT ocorre dentro de um a quatro meses (BRASIL, 2018; REIS, 2019).

A não eliminação do HBsAg dentro de seis meses ou mais sugere a definição de hepatite B crônica (REIS, 2019). Entretanto, há indivíduos com HBsAg circulante com replicação viral mínima ou inexistente, devido as integrações de parte do genoma do HBV ao genoma do hospedeiro. Assim, o critério de definição da infecção crônica pode incluir um amplo espectro de estados virológicos e patológicos que devem ser avaliados em correlação com o estado clínico do paciente (PIMENTA et al., 2021).

A evolução para infecção crônica, ocorre em menor proporção, mas a tendência de uma pessoa primo-infectada evolua para hepatite B crônica depende da relação idade e momento da infecção. Quando ocorre a infecção por transmissão vertical de mães infectadas para o neonato, há maior risco de cronificar a doença, cerca de 90% em menores de um ano. Esse risco diminui para 25 a 50% em crianças entre 1 e 5 anos e 6 a 10% em maiores de 5 anos, adolescentes e adultos. Imunossuprimidos também possuem maior risco de cronificação (REIS, 2019; BRASIL, 2017; BRASIL, 2018).

A hepatite B crônica pode ser classificada em cinco fases dinâmicas e não necessariamente sequenciais, de acordo com os marcadores imunológicos, o grau de atividade da doença e a presença de replicação viral ou lesão hepática (BRASIL, 2020). São elas: (1) infecção crônica HBeAg-positiva com ALT normal (antiga fase imunotolerante), (2) hepatite

crônica HBeAg-positiva com ALT elevada (antiga fase imunorreativa), (3) infecção crônica HBeAg-negativa com ALT normal (ou portador inativo), (4) hepatite crônica HBeAg-negativa com ALT elevada e (5) fase HBsAg-negativo (ou infecção oculta) (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017; TERRAULT et al., 2018).

Na fase imunotolerante ou infecção crônica HBeAg-positiva observa-se a presença do HBeAg, altos títulos de HBV-DNA, ausência de agressão hepatocelular (transaminases normais ou próximas do normal), mínima ou nenhuma atividade necroinflamatória e curso assintomático. Essa fase comumente ocorre após o período de transmissão vertical e prolongada geralmente até a idade adulta jovem. Quando a infecção acontece durante a fase adulta de vida, não é observada a fase de imunotolerância. Nessa fase a taxa de perda espontânea de HBeAg é muito baixa, a infectividade é alta devido aos níveis elevados de HBV-DNA e há baixo risco de progressão para cirrose hepática e hepatocarcinoma (GISH et al., 2015; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017; BRASIL, 2018; FONSECA, 2007).

Com o esgotamento da tolerância imunológica, a fase imunorreativa ou hepatite crônica HBeAg-positiva é representada pela presença de HBeAg positivo e altos níveis de HBV-DNA gerando elevação das transaminases. Na histologia hepática, há moderada a grave atividade necroinflamatória com rápida progressão para fibrose. A referida fase pode ocorrer anos depois da primeira fase na transmissão vertical ou na infância ou rapidamente nos casos agudos entre adultos. A evolução dessa fase é variável, muitos pacientes alcançam a soroconversão do HBeAg para anti-HBe e supressão do HBV-DNA com normalização da ALT. A soroconversão ocorre em 50% das crianças e adultos após cinco anos e 70% após 10 anos (GISH et al., 2015; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017; BRASIL, 2018; FONSECA, 2007).

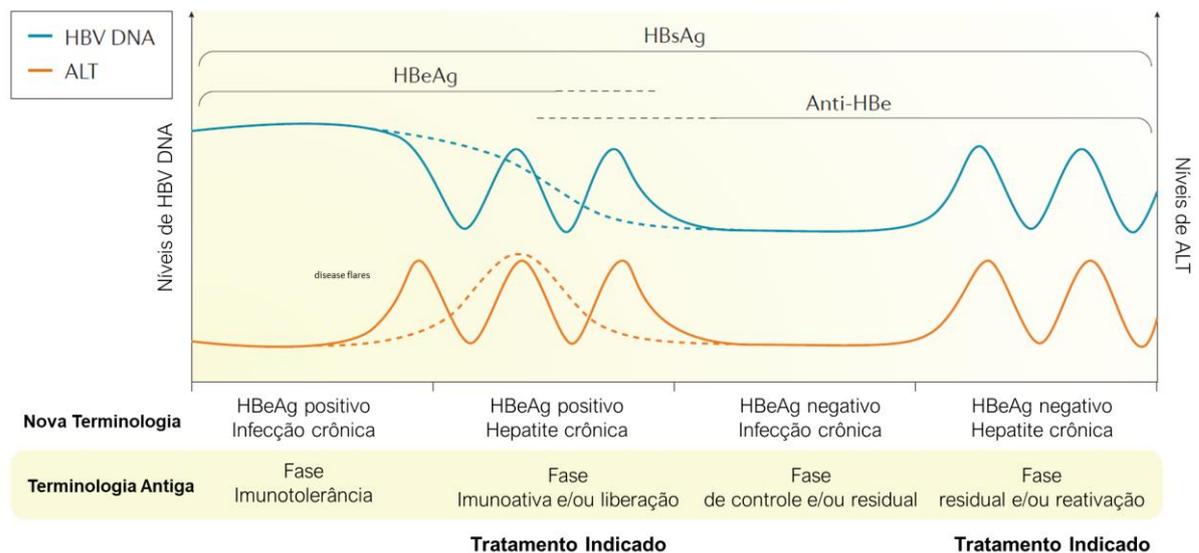
A fase infecção crônica HBeAg-negativa com ALT normal ou portador inativo acontece em pacientes com falhas no controle do HBV ou em infecções com vírus mutantes. Verifica-se soroconversão do HBeAg para anti-HBe, HBV-DNA baixo (<2.000 UI/ml), ALT normal, mínima atividade necroinflamatória hepática e baixa fibrose, curso assintomático e de bom prognóstico. Cerca de 70% a 90% de portadores inativos do HBV permanecem inativos por toda a vida. Porém, o escape viral pode ocorrer por integração do DNA viral ao genoma das células hospedeiras ou mediante escape viral por depressão da atividade imunológica do hospedeiro, com isso há evolução para a fase de reativação, de 10% a 20 % dos portadores inativos, caracterizado pelo reaparecimento do HBeAg (previamente HBeAg negativo e anti-

HBe positivo) levando a diferente prognóstico (GISH et al., 2015; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017; BRASIL, 2018; FONSECA, 2007).

A fase HBsAg-negativo ou infecção oculta é caracterizada pelo HBeAg negativo e anti-HBe positivo com valores altos de HBV-DNA e ALT, atividade necroinflamatória e fibrose. Mesmo com HBeAg negativo há alta replicação e infectividade viral, por causa das variantes mutantes do HBV, principalmente nas regiões “pré-core” e/ou “core promoter” que reduzem ou acabam com a expressão do HBeAg. Essa fase está associada com baixas taxas de remissão espontânea (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017).

A Figura 5 mostra a relação entre o HBV e os níveis de ALT para diferenciar as fases da hepatite B crônica. Alguns pacientes (linha sólida) apresentam elevações intermitentes de níveis de HBV-DNA e ALT antes de alcançarem a soroconversão do HBeAg, enquanto outros pacientes (linha pontilhada) tem menor frequência de exacerbações (YUEN et al., 2018).

Figura 5 – Fases da hepatite B crônica e sua relação com os marcadores sorológicos.



Fonte: (YUEN et al., 2018).

3.1.6 Tratamento da hepatite B

A base do tratamento para as hepatites B é a inibição da multiplicação viral nas células do hospedeiro, agindo em vários níveis desde a replicação viral, entrada do vírus nas células do hospedeiro, a incorporação do material genético viral no núcleo e a sua reprodução, até a produção de mensageiros, enzimas e proteínas para a formação de novos vírus. Isso com intuito de reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, especificamente cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito (FERREIRA; BORGES, 2007).

Nos casos agudos da hepatite B, com vistas a impedir a progressão para doença hepática grave, recomenda-se o acompanhamento ambulatorial para sintomáticos com manifestações clínicas inespecíficas, como vômitos e febre, evitar fármacos com potencial hepatotóxico e aconselhar repouso, dieta de fácil digestão e abstinência ao consumo alcoólico (ODENWALD; PAUL, 2022). Nos casos de pacientes que evoluem para hepatite aguda grave deve ser iniciado os análogos de nucleos(t)ídeos entecavir ou tenofovir. Nos pacientes que evoluem para hepatite fulminante, o transplante hepático está indicado, com uso dos análogos lamivudina, tenofovir ou entecavir enquanto se aguarda o transplante (PENG et al., 2022).

No caso da hepatite B crônica, o tratamento deverá ser realizado em ambulatório especializado, devido à complexidade do acompanhamento, sob a orientação de profissionais de saúde capacitados e seguindo os critérios de avaliação dos protocolos de tratamento disponíveis (IANNACONE; ANDREATA; GUIDOTTI, 2022). O Ministério da Saúde recomenda os medicamentos alfapeguinterferona, citocina com ação antiviral e imunomoduladora, e entecavir e tenofovir, análogos nucleos(t)ídeos de maior eficácia e barreira genética, por oferecem facilidade posológica e menos efeitos adversos (BRASIL, 2017).

3.1.7 Prevenção da hepatite B

A hepatite B é uma doença imunoprevenível, por meio da adoção de práticas sexuais seguras com o uso de preservativo e o não compartilhamento objetos de uso pessoal, como lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, material de manicure e pedicure, equipamentos para uso de drogas, confecção de tatuagem e colocação de piercings. Contudo, a principal é a vacinação (BRASIL, 2018).

A imunização contra a hepatite B é o método mais seguro de prevenção da doença, pois apresenta uma eficácia de 85% a 90% em adultos jovens, mas pode-se encontrar uma proporção de indivíduos saudáveis, que varia entre 2,5%-5,0%, que não respondem satisfatoriamente a vacinação contra o VHB, sendo considerados não-respondedores. Isso deve-se a vários aspectos, tais como idade, estado nutricional, presença de inflamação e redução dos níveis de eritropoietina, além de baixa atividade de leucócitos T e B e doenças, como a insuficiência renal, diabetes, doença hepática crônica, infecção por vírus da imunodeficiência humana, tabagismo e obesidade que podem influenciar negativamente na eficácia da vacina (SOARES et al., 2015; MORAES; LUNA; GRIMALDI, 2010)

O princípio básico de ação das vacinas dá-se pela exposição do organismo aos antígenos, podendo ser bactérias, vírus ou mesmo de fragmentos destes que estimulam a produção de anticorpos no hospedeiro. Entende-se, que a introdução do antígeno no organismo a ser imunizado induz uma resposta imunológica sem que seja contraída a doença, isso trata-se de um processo denominado de imunização ativa artificialmente adquirida. Essa imunização ocorre devido à formação de células de memória, que após terem tido contato com o antígeno são capazes de ativar, mesmo após longo tempo, as células específicas de defesa (BOUSADA et al., 2017).

A eficácia da vacina está amplamente ligada à indução de células T de memória. Os antígenos que se encontram na vacina promovem uma resposta imunológica celular e humoral, envolvendo na proteção contra o HBsAg interação entre células de memória B, T, linfócitos T citotóxicos e complexos antígeno-anticorpo (BORGES, 2016).

Partindo desse princípio, a vacina contra a hepatite B foi desenvolvida no final da década de 1970 e início de 1980 nos Estados Unidos e França, a partir de plasma humano de indivíduos com a forma crônica da infecção, posteriormente foram substituídas por vacinas produzidas por técnicas de biologia molecular, nas quais o antígeno vacinal é obtido pela técnica do DNA recombinante (LUNA et al., 2009; SHOUVAL, ROGGENDORF, ROGGENDORF, 2015).

A vacina contra a hepatite B é constituída por um antígeno de superfície purificado do vírus da hepatite B (HBsAg), produzida pela levedura recombinante, *Hansenula polymorpha*, inicialmente com 20 µg e posteriormente com 25 µg do antígeno por mililitro de diluente, utilizando a tecnologia de DNA recombinante e adsorvida em sais de alumínio. Esse tipo de técnica configura mais um passo em direção à autossuficiência na produção de imunobiológicos, contribuindo para a redução das importações e do preço dos produtos, além

de garantir o suprimento para os programas de vacinação universal (SILVA et al., 2020; CAETEANO et al., 2017).

Em outras palavras, essa vacina contém a proteína small (S), abrangendo os aminoácidos 124-149 como epítipo imunogênico dominante, que é produzida a partir da clonagem do gene do VHB dentro de células de levedura, que são cultivadas em larga escala para amplificar a codificação do DNA recombinante, produzindo assim uma grande quantidade de antígeno específico (HBSAg), que posteriormente é purificado e combinado com adjuvantes para a composição da vacina. Essas vacinas induzem a síntese ativa do anti-HBs e produz uma memória imunológica prolongada, promovendo uma proteção contínua contra o VHB (ROMANÒ et al., 2015).

Para que a imunização da vacina contra a hepatite B seja considerada eficaz, é necessário que a concentração de anti-HBs apresente um valor igual ou maior a 10 mUI/ml quando pesquisada em ensaio imunoenzimático (SOARES et al., 2015). Uma série completa de três ou quatro doses induz uma resposta protetora em mais de 90% dos adultos e em mais de 95% das crianças e adolescentes saudáveis, com a detecção de títulos de anticorpos entre 1.000 e 3.000 mUI/ml nos adultos e geralmente acima de 5.000 mUI/ml nas crianças (MORAES; LUNA; GRIMALDI, 2010).

A resposta vacinal ocorre de maneira inversa à idade, de modo que os níveis protetores de anticorpos são encontrados em 70% dos indivíduos entre 50 e 59 anos e em 50% dos que apresentam mais de 60 anos (SOARES et al., 2015). A proteção declina com o passar do tempo, mas os níveis de anticorpos permanecem por, pelo menos, 15 anos após a série completa de vacinação (FRANCISCO et al., 2015).

A diminuição ou o desaparecimento do anti-HBs não quer dizer necessariamente que ocorreu a perda da imunidade, já que o organismo promove uma resposta secundária através dos linfócitos B de memória relacionados ao antígeno, em um novo contato com o vírus, produzindo um aumento dos níveis de anticorpos, reação conhecida como resposta anamnésica (CHANG et al., 2014).

A persistência desses anticorpos está amplamente relacionada com a resposta imunológica após o primeiro esquema vacinal, sendo que quanto maior a resposta primária, maior o tempo de persistência. Outros fatores podem estar relacionados a esta persistência como, tipo de vacina, quantidade e dosagem aplicadas, intervalo entre doses e tamanho da agulha (GILCA et al., 2013; CHANG et al., 2014).

Com o intuito de aumentar a eficácia e prolongar a duração da proteção contra o VHB uma segunda geração de vacina recombinante foi desenvolvida. Essa geração contém proteínas Pré-S2 e Pré-S1 do envoltório viral introduzidas em células de mamíferos (células de ovário de hamster) e purificadas para a eliminação de elementos da célula hospedeira. Ao se realizar experimentos com ratos essa vacina induziu uma produção maior de anticorpos quando comparada com a vacina produzida a partir de leveduras e atualmente são indicadas para grupos de risco e não respondedores às vacinas recombinantes convencionais (SHOUVAL; ROGGENDORF; ROGGENDORF, 2015).

A primeira vacina a ser produzida através da técnica recombinante foi a Engerix™-B, produzida pelo laboratório belga SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium e ainda hoje é considerada como padrão-ouro. Atualmente vários países produzem a vacina contra hepatite B, incluindo o Brasil. No país, iniciou-se a produção da vacina recombinante contra hepatite B em 1999, sendo desenvolvida pelo Instituto Butantan (BORGES, 2016).

A partir da década de 90, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde iniciou a incorporação da vacinação contra hepatite B em estratégia de campanhas nas regiões do país consideradas hiperendêmicas, obtendo a redução da endemicidade. Com esses resultados, o PNI, em 2001, ampliou a vacinação para menores de 20 anos. Em razão da vulnerabilidade de alguns grupos populacionais à infecção pelo VHB, a vacina foi disponibilizada em 2011 para a faixa etária de 20 a 24 anos e, em 2012 até 29 anos (LUNA et al., 2009; PUDELCO; KOEHLER; BISETTO, 2014). A partir de 2013, se tornou disponível para indivíduos de até 49 anos e população de risco elevado (BRASIL, 2014) e em 2016 passou a ser administrada em toda a população sem limite de idade (BRASIL, 2015).

Há esquemas vacinais diferentes de acordo com a idade do indivíduo, para crianças inicia-se com uma dose da vacina monovalente contra hepatite B nas primeiras 12 horas de vida, posteriormente o esquema é completado com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae b (conjugada) - Penta, formada pelos seguintes componentes: difteria, pertussis, tétano, hepatite B e Haemophilus influenzae b. A penta é administrada aos 2, 4 e 6 meses, podendo ser realizada até 4 anos, 11 meses e 29 dias. Já para adultos o esquema recomendado é de 0, 1 e 6 meses com a vacina monovalente (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2014; COSTA et al., 2017). As vacinas podem ser monovalentes, ou conjugadas com outros tipos de vacina, porém é recomendado que ao

nascer, a primeira dose seja realizada com a vacina monovalente (LAUNAY, FLORET, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

No esquema com três doses, as primeiras duas doses são suficientes para iniciar a produção do anti-HBs e estimular o sistema imune a desenvolver uma resposta secundária ao antígeno, já a terceira dose funciona como se fosse um reforço, estimulando essa resposta secundária e aumentando os níveis de anticorpos (BORGES, 2016).

Por isso, o ideal seria a realização da avaliação sorológica dos níveis de anticorpos contra o antígeno da superfície da hepatite B (anti-HBs) por todos os indivíduos entre 30 a 90 dias após a última dose do esquema vacinal (SOARES et al., 2015; BORGES, 2016). Mas, pela alta eficácia da vacina em induzir títulos protetores, o teste sorológico pós-vacinal não é rotineiramente indicado para pessoas saudáveis. O mesmo não ocorre com os indivíduos pertencentes a grupos de risco, pois nestes é importante a avaliação sorológica (COSTA et al., 2017).

Indivíduos que não respondem de forma satisfatória ao primeiro esquema vacinal com três doses devem receber um novo esquema vacinal com mais três doses da vacina. Caso ainda não ocorra uma resposta imune adequada para a proteção, esse indivíduo deve ser considerado suscetível à infecção pelo VHB, não sendo indicada a administração de doses adicionais (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2015).

A vacina tem uma estabilidade semelhante aos toxóides da difteria e tétano, sendo também o seu maior problema o congelamento. De acordo com a OMS, os indivíduos vacinados com a VHB exposta a congelamento não desenvolveram a seroconversão esperada para que seja garantida a proteção conferida pela mesma, pelo que se reforça a premissa de que a vacina é sensível a temperaturas de congelamento (DOMINGOS, 2016).

A vacina hepatite B (recombinante) deve ser armazenada e transportada entre +2°C e +8°C, não podendo ser congelada, pois o congelamento provoca a perda de potência e/ou forma agregados, aumentando o risco de eventos adversos. Desse modo, o prazo de validade é de 36 meses, a partir da data de fabricação. Após aberta, deve ser usada imediatamente (BRASIL, 2014).

No entanto, deve-se atentar que muito insumo se perde em função de não conservação na faixa de temperatura adequada e outros problemas gerais de acondicionamento. No caso da vacina para hepatite B o frasco distribuído contém 10 doses e após aberto deve ser totalmente utilizado em no máximo 15 dias, porém são recorrentes

relatos de perda de doses porque frascos são abertos e não são consumidos totalmente no prazo de validade (NEVES, 2016).

Para a efetividade da imunização, as ações devem ir além da aplicação da vacina, independente do espaço onde se realizam: Unidades Básicas de Saúde (UBS), hospitais, maternidades ou prontos-socorros. No momento da vacinação, o acolhimento do usuário é fundamental, com orientações sobre a vacina, a necessidade do esquema vacinal preconizado pelo PNI e a importância do seu retorno ao serviço de saúde diante de qualquer evento adverso pós-vacinação (PUDELCO; KOEHLER; BISETTO, 2014).

A vacina pode ser administrada por via intramuscular na região deltóide, vasto lateral da coxa ou ventroglútea, não podendo ser realizada na região dorsoglútea devido à grande quantidade de tecido adiposo encontrada neste local, podendo prejudicar a absorção do imunógeno. A dosagem varia de acordo com o fabricante, mas também varia de acordo com a faixa etária, sendo de 0,5 ml em indivíduos menores de 20 anos e um ml a partir de 20 anos, essa dosagem pode variar caso o indivíduo pertença a grupos de risco, como renais crônicos, politransfundidos e hemofílicos, em que se adota o dobro da dose indicada normalmente devido a deficiência na produção de anticorpos (BRASIL, 2014).

Quanto as complicações, estas são praticamente isentas (FRANCISCO et al., 2015). Contudo, há relatos de mialgia, febre, dor e hiperemia local, que desaparecem de um a três dias e reações anafiláticas são raras (1/600.000 vacinados) (BRASIL, 2014; LAUNAY, FLORET, 2015). A dor e hiperemia ocorre no sítio de injeção e são os efeitos adversos mais comuns (15%-20%), provavelmente relacionados ao produto adjuvante da vacina, o hidróxido de alumínio. Aproximadamente 15,0% dos indivíduos vacinados experimentam um ou mais sintomas sistêmicos leves e de resolução espontânea, como cefaleia, febre e/ou fadiga, geralmente 24 a 48 h após a vacinação (LUNA et al., 2009).

3.2 Hepatite B em gestantes

A infecção pelo HBV em gestantes é uma preocupação devido a possibilidade de transmissão vertical. Nesse grupo, a prevalência de antígeno positivo de superfície da hepatite B (HBsAg) varia de 0,6% a 5,8% e varia significativamente de acordo com raça/etnia materna (BARTHOLOMEW; LEE, 2018). No Brasil, a infecção em gestantes representa 10,9% do total de infecção pelo HBV (BRASIL, 2020).

A infecção no início da gravidez torna a gestante mais suscetível ao aborto, e quando não feito o tratamento imediato pode levar a vários riscos no parto como o sofrimento fetal, parto prematuro e a morte fetal, ameaçando gravemente a saúde e a vida de ambos (XIAO et al., 2019). A adaptação imunológica à gravidez e a modulação pela infecção HBV crônica podem interagir. A gravidez pode facilitar a replicação do HBV, uma vez que o DNA do HBV é detectado em 19,6% e 30,4% no segundo e terceiro trimestres, respectivamente. No entanto, a supressão imunológica materna pode flutuar, visto que pode ocorrer exacerbação da hepatite no pré-parto e pós-parto e insuficiência hepática (LAO, 2020).

Com intuito de possibilitar a detecção e tratamento precoce é necessário realizar a triagem sorológica da hepatite B durante o pré-natal, a fim de oferecer vacinação para as mulheres susceptíveis e intervenções no pós-parto para as mulheres infectadas, de modo a diminuir o risco de transmissão materno-fetal. O rastreamento começa na primeira consulta, caso o resultado seja negativo e não houver história de vacinação prévia recomenda-se a vacinação, e no terceiro trimestre (FEREZIN; BERTOLINI; DEMARCHI, 2013; SILVA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2015; BRASIL, 2012b).

Se a gestante for HBsAg reagente, deve-se ser solicitado HBeAg e transaminases. Diante resultado HBeAg reagente deve ser encaminhada ao serviço de referência para gestação de alto-risco. Ressalta-se que cerca de 10% a 20% das mulheres que são soropositivas para o HBsAg podem transmitir aos seus fetos o HBV e, entre as pacientes que são positivas para o HBsAg e HBeAg, a possibilidade de transmissão atinge os 90%. E o anti-HbsAg deve ser coletado em gestantes que não apresentarem comprovação vacinal (ESTEVES et al., 2019; FIGUEIREDO et al., 2016; SILVA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2015).

Além da rotina laboratorial usual, devem ser solicitados os seguintes exames: provas de função hepática, marcadores da infecção ainda não solicitados (entre eles HBeAg, anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs) e carga viral. Todas as gestantes que apresentam carga viral do HBV superior a 200.000UI/mL (correspondentes a 1 milhão de cópias/ mL) ou positividade para HBeAg devem fazer profilaxia da transmissão vertical. Alterações da função hepática indicam necessidade de tratamento de longo prazo e não apenas profilaxia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

No manejo de uma portadora de HBV grávida primeiramente deve-se determinar o grau de lesão hepática. Em presença de fibrose avançada ou cirrose, ALT persistentemente elevada, o tratamento deve ser iniciado imediatamente. Quando não há nenhuma ou fibrose leve ou ALT normal ou minimamente elevada, o tratamento pode, potencialmente, ser adiado.

Porém, a determinação da carga viral é mandatória para determinar a necessidade de tratamento da grávida no terceiro trimestre da gestação como profilaxia da transmissão materno-fetal (BRASIL, 2020).

As mulheres grávidas possuem maior morbimortalidade quando infectadas pela forma aguda da doença, pois possuem o risco de desenvolver casos de hepatite grave e insuficiência hepática fulminante, abortos espontâneos e ruptura de membranas, principalmente no terceiro trimestre da gestação, levando a mortalidade de 20 a 25% dessas mulheres (SHAO et al, 2017; BARBOSA et al., 2022).

As complicações gestacionais relatadas são hematoma retrocoriônico, oligoidrâmnio, amniorrexe prematura, hipertensão gestacional, aborto, parto pré-termo e restrição do crescimento fetal (BARROS et al., 2018). Em relação aos recém-nascidos, prematuridade, baixo peso ao nascer e morte fetal ou perinatal, possivelmente devido/ a fatores associados à infecção, se evidenciam (BARROS et al., 2018; BRASIL, 2020).

Durante o período gestacional, os níveis de cortisol plasmático se elevam, principalmente, no último trimestre, ocasionando um estado de imunossupressão fisiológica. Pode-se observar elevação dos níveis de HBV sem alteração dos níveis de ALT/AST e sem exacerbação da doença hepática. Após o parto, poderá ocorrer reativação viral, elevação dos níveis de ALT e em algumas vezes, soroconversão espontânea HBeAg/anti-HBe com exacerbação da doença hepática na parturiente, pois os níveis de cortisol plasmático retornam ao normal e há a reconstituição da resposta imunológica materna (BRASIL, 2020).

Durante o pré-natal de gestantes portadoras crônicas estão contraindicadas todas as condutas invasivas sobre o feto e câmara amniótica (amniocentese e cordocentese). Havendo exposição de risco, está indicada a imunoprofilaxia, em grupos musculares diferentes, a primeira dose da vacina e imunoglobulina hiperimmune anti-hepatite B (0,06mL/kg de peso corporal, máximo de 5mL, intramuscular) (LOK et al., 2017). O parto vaginal é liberado para mulheres portadoras do HBV, evitando-se episiotomia e partos instrumentalizados (fórceps ou vácuo) e clampeando rapidamente o cordão umbilical.

A amamentação natural também está liberada (DUARTE et al., 2021). Em caso de fissura mamilar com presença de sangue, deve ser interrompida naquela mama até a cicatrização completa e o uso de protetor de silicone deve ser orientado quando necessário. Em geral, não é recomendada em mulheres que recebem antivirais, porque análogos nucleos(t)ídeos podem estar presentes no leite materno. O tenofovir, no entanto, pode ser

utilizado durante a amamentação, pois é um pró-fármaco que resulta em concentrações muito baixas do medicamento no leite materno (PESSOA; MORAES, 2019; PAN et al., 2019).

3.3 Transmissão vertical de hepatite B

A transmissão vertical da hepatite B pode ocorrer durante a infecção materna aguda ou crônica através da exposição das membranas mucosas fetais ao sangue ou fluidos corporais maternos infectados pelo HBV, que pode ocorrer antes do nascimento, por via transplacentária (intrauterina) quando há ruptura da barreira materno-fetal ou no momento do parto (perinatal) pela passagem do recém-nascido pelo canal vaginal, com isso há o contato a sangue materno contaminado (CHILAKA; KONJE, 2020; NAKANO et al., 2018).

Esse meio de transmissão é responsável por 35%-40% dos novos casos de hepatite B em todo mundo. Quanto menor a idade no momento da contaminação maior a possibilidade de se tornarem portadores crônicos (MACLACHLAN; LOCARNINI; COWIE, 2015; JORGE et al., 2019). No período pós-natal a criança pode ser infectada pelo contato com adultos infectados pelo HBV, sendo essa forma de transmissão definida como horizontal (BRASIL, 2020).

A infecção crônica no recém-nascido ocorre devido à imaturidade do sistema imunológico (SIQUEIRA et al., 2017). O maior risco está associado à positividade do HBeAg materno, marcador que indica replicação viral e aumenta o risco em até 80% (ZICA et al., 2021). Também são considerados fatores de risco parto pré-termo laborioso e procedimentos obstétricos com manipulação de placenta (SILVA et al., 2020).

Para a profilaxia da transmissão vertical do HBV, está indicado o uso de antivirais inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (lamivudina, tenofovir e telbivudina). No Brasil, a opção é o fumarato de tenofovir desoproxila (300mg, via oral, dose única diária), iniciado a partir da 28^a semana de gravidez, prolongando-se no puerpério para evitar eventual aumento da carga viral. Considerando a necessidade de tratamento prolongado em gestantes portadoras do HBV, também se utiliza o fumarato de tenofovir desoproxila. Até o momento, considera-se que o uso do entecavir durante a gravidez não é seguro, devendo ser evitado nesse período. Da mesma forma, também não está indicado para ser usado durante o período de amamentação (BRASIL, 2019; CASTANÕN; CABRAL, 2019).

Os cuidados às gestantes com hepatite B devem ser realizados de forma a prevenir a transmissão vertical da infecção aos recém-nascidos e tratar a doença nas mães. O

planejamento familiar deve sempre ser discutido com as mulheres em idade fértil antes de iniciar qualquer procedimento terapêutico, principalmente a terapia antiviral para hepatite B (NAKANO et al., 2018).

Ainda devem ser realizados cuidados ao recém-nascido exposto à hepatite B como proceder com banho em água corrente imediatamente após o nascimento, quando não for possível, limpar com compressas macias todo o sangue e secreções visíveis e proceder ao banho em água corrente em seguida; utilizar aspiração gástrica para a remoção de secreção infectada; aplicar a vacina hepatite B ainda na sala de parto ou, o mais tardar, nas primeiras 12 horas após o nascimento, na dose de 0,5mL no vasto lateral; e administrar a imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) ao bebê ainda na sala de parto ou dentro das primeiras 12 a 24 horas de vida, para RN de qualquer peso ou idade gestacional, na dose de 0,5mL no vasto lateral do membro oposto ao da vacina da hepatite B (BRASIL, 2020).

Na ausência de informações sobre o estado imunológico da mãe, recomenda-se a administração de vacina de hepatite B imediatamente, coleta do HBsAg materno e fornecimento de IGHAHB à criança exposta dentro dos primeiros 7 dias de vida (BRASIL, 2020).

3.4 Análise espacial em saúde

Ao longo da história o espaço deixou de ser considerado apenas como uma delimitação geográfica, passando a contemplar as relações e as dinâmicas sociais, econômicas e políticas. Nesse sentido, o desenvolvimento da análise espacial representou uma valiosa ferramenta para a compreensão sobre como determinado contexto afeta a saúde da população e os grupos populacionais (SKALINSKI; COSTA; TEIXEIRA, 2018).

A análise de dados espaciais evidenciou-se pelo retorno de concepções mais abrangentes da saúde, onde o indivíduo é necessariamente visto em seu contexto sócio-cultural-ambiental, pela disponibilidade crescente de informações e barateamento no custo das tecnologias envolvidas (CARVALHO; NOBRE, 2001).

No âmbito da vigilância das doenças transmissíveis essa estratégia foi incorporada na perspectiva de melhor conhecer e entender o padrão de distribuição das doenças e agravos à saúde da população, assim como seus determinantes em espaços delimitados. Assim, é possível identificar áreas de aglomeração de eventos de saúde, ou seja, áreas de maior risco de ocorrência de doenças. Essas informações representam importante subsídio para o

planejamento das ações de prevenção e controle, bem como para avaliação e monitoramento de aspectos ambientais, condicionantes geográficos e socioeconômicos relacionados à doença de interesse (SKALINSKI; COSTA; TEIXEIRA, 2018).

A utilização da análise espacial é otimizada por meio do processo de georreferenciamento, que utiliza técnicas da matemática, estatística e computacional para o tratamento da informação geográfica (SILVA et al., 2021). Isso permite aplicações em mapeamento de doenças, estudos ecológicos, saúde e ambiente, detecção de aglomerados, processos de difusão e estudo de trajetória entre localidades (BRASIL, 2006).

Essas análises são realizadas por meio dos Sistemas de Informações Geográficas (SIG) que são sistemas de computador utilizados para capturar, armazenar, gerenciar e apresentar informações geográficas, o que permite agregar e analisar um grande volume de informações para análises complexas sem apresentar grandes dificuldades (BAIA; CONDE; CONDE, 2021). A sua utilização possibilita realizar análises espaciais complexas, pois permite integração de dados de diversas fontes, manipulação de grande volume de dados e recuperação rápida de informações armazenadas (BRASIL, 2006).

No SIG os dados são referenciados geograficamente e associados a imagens ou mapas para compor conjuntos de planos de informação, os quais formam os bancos de dados geográficos. Isso proporciona uma melhor alternativa de se resolver problemas relacionados a quaisquer aplicações que envolvam uma localização geográfica. A importância de separar informações específicas em planos de informação distintos e posteriormente combiná-las entre si é a razão pela qual o SIG oferece grande potencial como ferramenta de pesquisa de apoio à tomada de decisão (BORGES; MORAES, 2001).

Para atender toda essa expectativa, os SIG são compostos por procedimentos para obtenção e manipulação de dados gráficos e não-gráficos, responsáveis pela entrada dos dados; sistemas de gerenciamento de banco de dados; técnicas de análise de dados espaciais; procedimentos para armazenamento e recuperação dos dados e procedimentos para disponibilização dos resultados (visualização, plotagem, relatórios, etc.) (BRASIL, 2006).

Outro sistema utilizado no georreferenciamento são os Sistema de Informações em Saúde (SIS), que para ser considerado geográfico, necessita possuir uma referência da localização de onde está a informação, ou seja, a informação precisa ter uma posição geográfica. Essa posição geográfica pode ser identificada através de um par de coordenadas, ou seu endereço. Pode ser obtida também pelo código de área, quando estamos trabalhando

com polígonos que representam áreas, a partir do código que as identifica, ou seja, geocódigo (BRASIL, 2006).

A flutuação aleatória dos indicadores é consequência de eventos raros em pequenas populações, por isso análise espacial consiste em utilizar as observações das áreas vizinhas - casos e população - para ponderar as taxas das regiões com pequena população. A ideia é fazer a estimativa da taxa convergir em direção a uma média local ou global. Evidentemente a local é mais adequada, pois preserva a similaridade esperada entre vizinhos. Cada área terá suas taxas reestimadas aplicando-se uma média ponderada entre o valor medido e a taxa média local, sendo este peso inversamente proporcional à população da região. Ao aplicarmos esta correção às taxas de regiões densamente povoadas, estas não serão alteradas (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005).

A aplicação do SIG na pesquisa em saúde vem contribuir para a identificação de áreas geográficas e grupos da população que apresentam maior risco de adoecer ou morrer prematuramente e que, portanto, necessitam de maior atenção, seja preventiva, curativa ou de promoção da saúde. Isto implica a reorganização dos serviços de saúde que responda não apenas às demandas de atenção, mas também fundamentalmente às necessidades de saúde não atendidas (BAIA; CONDE; CONDE, 2021).

Desta forma, obtém-se menor tempo de resposta a epidemia e se reduz custos desnecessários com investimentos em áreas não prioritárias por não representarem zonas de transmissão da infecção. É um recurso que tem sido utilizado por vários autores na área da saúde e seus resultados têm contribuído para a detecção de pontos de transmissão de algumas doenças e para a redefinição da distribuição da rede de assistência de saúde dentro de uma determinada localidade (RAMOS; RAMOS, 2021).

Assim, é necessário que se incorpore o espaço enquanto categoria de análise, desde a fase de desenho do estudo, da elaboração dos instrumentos, até a definição dos métodos a serem empregados. A questão atual é viabilizar a disseminação dos métodos de análise espacial nos vários níveis do sistema de saúde, integrando pesquisa e serviço, aproximando a academia do Sistema Único de Saúde, discutindo não só quem está doente ou como está funcionando o serviço de saúde, mas onde (CARVALHO; NOBRE, 2001).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico de análise espacial que buscou avaliar a dinâmica espacial e temporal da ocorrência de hepatite B em gestantes nas 27 unidades federativas (UF) do Brasil e nos seus respectivos municípios, entre os anos de 2009 a 2018.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado por meio das informações dos estados e municípios brasileiros. O Brasil é uma república federativa formada pela união de 26 estados federados, 5.570 municípios e do Distrito Federal, localizado na América do Sul, com área territorial de 8.515.759 Km², delimitando-se a Leste com o oceano Atlântico; ao Norte com a Venezuela, Guiana e Suriname; ao Sul com o Uruguai; a Noroeste com Colômbia e ao Sudoeste com a Bolívia e Peru. Não faz fronteira apenas com o Chile e Equador (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

Essa totalidade de municípios, ocorreu em 1º de janeiro de 2013, com municipalização de Pescaria Brava e Balneário Rincão, em Santa Catarina; Mojuí dos Campos, no Pará; Pinto Bandeira, no Rio Grande do Sul e Paraíso das Águas, no Mato Grosso do Sul. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) conta como cidades, o Distrito Federal, onde tem sede o governo federal, sendo Brasília a capital federal e o Distrito Estadual de Fernando de Noronha, arquipélago localizado no Estado de Pernambuco, totalizando 5570 cidades (5568 municípios de fato e 2 municípios-equivalentes) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

4.3 População do estudo

Foram inseridas todas as gestantes com hepatite B notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo todos os casos de gestantes com hepatite B notificados durante o período de 2009 a 2018 no SINAN. Pela disponibilidade dos dados, em decorrência do atraso na notificação, o ano de 2018 foi o último ano a ser considerado no presente estudo.

Foram consideradas gestantes com hepatite B, todas as gestantes que durante o pré-natal apresentaram evidência sorológica de presença de HBsAg e foram notificadas com classificação etiológica vírus B.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos no estudo os casos de gestantes com hepatite B em que não estavam na faixa etária de 10 a 59 anos. Esse intervalo de idades foi considerado devido a literatura apontar uma tendência de redução na idade da menarca, onde há possibilidades de haver uma gravidez, e o climatério, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, marcado pela menopausa ocorrendo geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade (BRASIL, 2008; REDE NACIONAL DA PRIMEIRA INFÂNCIA, 2015).

Desta forma, dos 13.859 casos de hepatite B em gestantes notificados no Brasil durante o período estudado, 49 não foram incluídos no presente estudo totalizando uma perda de 1,0%.

4.4 Coleta de dados

As informações referentes aos casos de gestante com hepatite B foram coletadas no banco de dados do SINAN. Esses dados sofreram última atualização em 30 de janeiro de 2019. As variáveis selecionadas foram: gestante, ano de diagnóstico/sintomas, UF de notificação, município de notificação, raça, sexo, faixa etária, forma clínica, classificação etiológica e fonte/mecanismo de infecção. A coleta ocorreu em março de 2021.

O número de nascidos vivos que foi obtido no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), disponível no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

4.5 Análise de dados

Para identificação da taxa de detecção de hepatite B em gestantes, variável de interesse, foi calculada utilizando-se o número de casos confirmados de hepatite B em gestantes em um determinado ano de notificação e local de residência como numerador e o número de nascidos vivos, no mesmo ano, no mesmo local como denominador, vezes 1.000 (BRASIL, 2021a).

Não existe, na literatura, um padrão de categorização para hepatite B em gestantes, mas seguiu-se o padrão semelhante ao adotado por Soares et al. (2020), em que a taxa de detecção no período analisado foi categorizada em múltiplos de $\cong 5,0/1.000$ nascidos vivos.

4.6 Análise espacial

Foram elaborados mapas temáticos agrupados em biênios (2009-2010, 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016 e 2017-2018) para melhor visualização e compreensão das taxas de detecção de hepatite B em gestantes por município a partir do software QGIS 3.16.3 Odense, com base nos dados da malha municipal digital do Brasil fornecida pelo IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

Contudo, as taxas brutas utilizadas para expressar o risco de ocorrência de um determinado evento, quando é raro e susceptível a variações substanciais, apresentam grande instabilidade. Por isso, as taxas brutas de detecção de hepatite B em gestantes foram suavizadas pelo método Bayesiano empírico local, que possuem menor variabilidade e maior adequação aos reais riscos de ocorrência do evento em cada área geográfica analisada. O estimador Bayes empírico local utiliza a informação das outras áreas que compõem a região de estudo, de modo a diminuir o efeito das flutuações aleatórias dos atributos associados ao risco, em que ao levarem em conta a correlação espacial entre áreas vizinhas trazem como resultado mapas mais suaves, mais informativos e com taxas mais confiáveis e com melhor qualidade dos indicadores trabalhados (RAMOS et al., 2022).

Para verificar se a distribuição dos casos de hepatite B em gestantes por município nos anos de 2009 a 2018 ocorreu de maneira aleatória no espaço, ou se a ocorrência de casos nos municípios influencia a ocorrência de casos em municípios vizinhos, utilizou-se o software GeoDa versão 1.18. Para essa análise espacial, optou-se por utilizar o Índice Global

de Moran (I) e os Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) a fim de observar os dados locais de 5.570 municípios do Brasil.

Os índices de Moran global (I) e Lisa realizam uma autocorrelação espacial que mede a relação entre observações com proximidade espacial, considerando que observações próximas espacialmente possuem valores parecidos (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005). Para o cálculo de Moran global (I) é realizada uma autocorrelação espacial, como uma covariância, a partir do produto dos desvios em relação à média. Esse índice testa se as áreas vizinhas apresentam maior semelhança quanto ao indicador estudado do que se espera ao acaso.

Os vizinhos de cada localidade são especificados por meio de matriz onde para cada ponto do espaço é definido por um conjunto de vizinhança que interage com ele. O critério de contiguidade reflete a posição de uma unidade em relação às demais, quanto à dependência espacial pressupõe-se que regiões vizinhas apresentem um grau de maior dependência do que as demais (SILVA, 2019). Para isso utilizou-se uma matriz de pesos espaciais do tipo *Queen* de primeira ordem que verifica a interação de maneira horizontal, vertical e nas diagonais e se mostrou mais adequada para captar a espacialidade dos dados.

O resultado varia de -1 a +1, em que valores positivos (entre 0 e +1) indicam autocorrelação, ou seja, o objeto tende a ser semelhante aos valores dos seus vizinhos, enquanto valores negativos (entre 0 e -1) correspondem a uma correlação inversa, ou seja, o valor do atributo em uma região não é dependente dos valores dessa mesma variável em áreas diferentes. O índice global de Moran representa a autocorrelação considerando apenas o primeiro vizinho (DRUCK et al., 2005).

O Lisa produz um valor específico para cada município e permite a visualização de agrupamentos de municípios com valores similares para os indicadores selecionados. Os *clusters* podem ser: Correlações do tipo alto-alto mostram municípios com altas taxas de detecção, cercados de outros municípios também com altas taxas de detecção; as do tipo baixo-baixo indicam municípios com baixas taxas de detecção, cercados por municípios com baixas taxas de detecção do mesmo indicador; as do tipo alto-baixo denotam municípios com alta taxa de detecção, cercados por municípios com baixas taxas de detecção desse indicador; e as do tipo baixo-alto descrevem municípios com baixas taxas de detecção, cercados de municípios com altas taxas de detecção do mesmo indicador (VIVALDINI et al., 2019).

4.7 Análise temporal

A análise da tendência foi realizada para todos os estados por meio do modelo de Regressão Generalizada de Prais-Winsten, que é indicado para análises de tendência, dado que corrige a autocorrelação temporal dos resíduos, partindo-se do pressuposto ecológico de que as incidências podem ser influenciadas entre si nos anos da série temporal. A suavização das taxas para as séries temporais foi realizada pela média móvel de terceira ordem.

A análise dos diagramas de dispersão das incidências e de autocorrelação dos resíduos permitiu identificar o comportamento da tendência: estável (se $p > 0,05$); decrescente (se $p < 0,05$ e coeficiente de regressão (β_1) negativo) e crescente (se $p < 0,05$ e coeficiente de regressão (β_1) positivo)⁽²⁴⁾. Foram estimados o coeficiente de regressão da modelagem de Prais-Winsten e a variação anual das taxas de detecção de hepatite B em gestantes no período (em porcentagem) por meio da fórmula: $(-1 + 10^{-b}) \times 100$, uma vez que a regressão utiliza o logaritmo das taxas (10^b).

Para a análise de tendência, foi utilizado o *software* Stata 13.

4.8 Aspectos éticos

Por se tratar de pesquisa com bancos de dados e informações agregadas, este trabalho dispensa a submissão aos comitês de ética em pesquisa (BRASIL, 2016).

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

**Tendência e distribuição espacial da taxa de detecção da hepatite
B em gestantes no Brasil**

(a ser submetido no periódico Arquivos de Gastroenterologia - Fator de impacto:
1,295/Qualis: B1)

TENDÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA HEPATITE B EM GESTANTES NO BRASIL

Trend and spatial distribution of hepatitis B in pregnant women in Brazil

Ingrid de Campos Albuquerque¹

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira²

¹ Doutoranda em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Maranhão.

² Professora do Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão.

RESUMO

Contexto: A hepatite B é uma infecção viral (HBV) considerada um problema de saúde pública mundial, no qual um dos mecanismos de transmissão é via vertical, implicando a possibilidade de transmissão para os recém-nascidos, possibilitando a persistência da infecção na forma crônica. **Objetivo:** Analisar a tendência e distribuição espacial da hepatite B em gestantes no Brasil. **Métodos:** Estudo ecológico a partir de todos os casos notificados de hepatite B em gestantes pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação entre 2009 e 2018. As taxas de detecção de HBV foram analisados em todos os municípios para todo o período e em biênios. A análise espacial foi realizada por meio do Índice Global de Moran para os dados globais e dos Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) para os 5.570 municípios do país. Analisaram-se as tendências temporais por Estado através de regressão linear, considerando-se $p < 0,05$. **Resultados:** Foram notificadas 15.253 gestantes com HBV, com a maioria pertencendo a faixa etária de 20 a 39 anos (82,22%), de raça parda (40,58%), contaminadas por via sexual (28,16%), com diagnóstico no terceiro trimestre (37,55%) e classificadas como portadoras crônicas (79,59). Ao analisar as taxas brutas entre 2009 a 2018, observou-se concentração dos casos nos municípios da região Norte (Amazonas, Rondônia e Acre), Centro-Oeste (Mato Grosso) e Sul (Paraná e Santa Catarina). Entre 2013 e 2014, 12,15% dos municípios teve taxa de detecção $\geq 5,0$ casos por 1 mil nascidos vivos, com Reserva do Cabaçal, no Mato Grosso, com maior taxa nacional (80,00/1.000 NV). De 2009 a 2010, 11,13%, com ênfase para São Miguel da Boa Vista, Santa Catarina (68,96/1000 NV). Em 2011 e 2012, 10,51% e Araguaiana em Mato Grosso obteve maior taxa de detecção (68,18/1000 NV). Em, 2015 e 2016, 9,27%, com São Geraldo da Piedade em Minas Gerais atingindo maior taxa (75/1000 NV). E nos anos de 2017 e 2018, 8,91%, no qual Porto Mauá no Rio Grande do Sul (111,11/1000 NV) obteve maior taxa. As taxas suavizadas, em todos os biênios, foram menores, mas com maior número de casos nos municípios das mesmas regiões da taxa bruta e no mesmo período. O Índice Global de Moran (I) obtido para o período entre 2009 a 2018 ($I = 0,056$) apresentou uma associação espacial positiva. Enquanto, nos Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) observou-se 78 municípios no cluster alto-alto, com concentração na região Sul

(51,28%). O cluster baixo-baixo totalizaram 48, a maioria localizados na região Sudeste (72,91%). Ao analisar a tendência verificou-se que foi crescente no Maranhão ($p=0,004$) e Pernambuco ($p=0,007$) e com diminuição no Mato Grosso ($p=0,012$), Paraná ($p=0,031$) e Santa Catarina ($p=0,008$). **Conclusão:** O estudo evidenciou que há detecção na maioria dos municípios brasileiros, o que demanda atenção das políticas de saúde para a prevenção da transmissão vertical e por conseguinte as complicações neonatais que podem advir.

Palavras-chave: Hepatite B. Sistema de Informação. Gestante.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma infecção viral de alta transmissibilidade, causada pelo vírus da hepatite B (HBV), com potencial oncogênico e tropismo pelas células hepáticas. Manifesta-se de maneira aguda ou crônica, sendo a segunda forma responsável pelo risco do desenvolvimento de cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular, configurando-se com um problema de saúde pública mundial^(1, 2).

A forma mais frequente de transmissão é a via sexual, mas a via vertical, implica na possibilidade de transmissão da mãe portadora para os recém-nascidos, principalmente no momento do parto e no período perinatal, modo principal pelo qual o HBV persiste na população^(3,4). Quando os recém-nascidos são infectados, estes podem se tornar-se portadores crônicos em até 90% dos casos devido à imaturidade do sistema imunológico⁽⁵⁾.

A prevalência de hepatite B em âmbito nacional é baixa, mas distribuída heterogeneamente, variando de menos de 1% até 8%, configurando-se estados de alta prevalência Acre, Rondônia, Amazonas, Paraná, Mato Grosso, Santa Catarina, Goiás, Pará, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Bahia e Amapá⁽⁶⁻⁸⁾. Essa oscilação repercute nas taxas de detecção em gestantes, pois em áreas com alta prevalência, a via vertical e a horizontal por contato próximo na infância são as principais formas de transmissão do vírus⁽⁹⁾. No mundo a prevalência nessa população varia de 0,32 a 14,02%^(10,11), enquanto no Brasil, em estudos realizados em vários estados houve variação de 0,13 a 1,9%^(2,3,7,12,13).

A baixa endemicidade do vírus da hepatite B em gestantes não exige à realização do rastreio sorológico desse grupo populacional durante o pré-natal e a regularização da situação vacinal quando necessário^(14,15). Por isso, as autoridades de saúde internacionais e nacionais recomendam a realização de testes diagnósticos acessíveis e confiáveis. A realização do teste HBsAg (laboratorial ou rápido) deve ser na primeira consulta, independentemente da idade gestacional, e no terceiro trimestre de gestação⁽³⁾.

Diante de um diagnóstico positivo, essa gestante necessita de acompanhamento na assistência pré-natal de alto risco, com intuito de reduzir os níveis de infecção do HBV⁽²⁾. Se infecção foi adquirida no fim da gestação há um aumento no risco de alta carga viral (>200.000 UI/ml) na hora do parto, ou seja a positividade do HBeAg, marcador de replicação viral, fator que influencia na transmissão vertical⁽⁹⁾.

O parto é o momento de maior frequência de transmissão vertical do HBV, mas não há evidências concretas dos benefícios da realização de cesariana como medida preventiva, mas deve-se evitar procedimentos invasivos. A amamentação não está contraindicada⁽¹⁶⁾. A respeito do recém-nascido, independente da sorologia materna, é recomendada a 1ª dose de vacina contra hepatite B até 24 horas após o nascimento. Perante sorologia positiva da mãe, administrar também, nas primeiras 12 horas de vida a imunoglobulina específica anti-hepatite B (HBIG)^(14,16).

Essas condutas, deve-se as estratégias que visam melhorias na qualidade da assistência e a humanização do atendimento à gestante, preconizadas pelas políticas de saúde do Brasil, com intuito de assegurar o nascimento de uma criança saudável e garantir o bem-estar de mãe e filho⁽¹⁷⁾.

Em âmbito nacional, os estudos referentes aos casos de gestante com hepatite B ainda são reduzidos e localizados regionalmente^(2,3,13,18-23). Quando se trata de estudos que verificaram a distribuição espacial, não há especificidade de gestantes portadoras da hepatite B^(5,24). Dessa maneira, é desconhecida a realidade a nível local e o panorama da transmissão vertical, mesmo com a implantação da Rede Cegonha que disponibiliza testes diagnósticos de hepatite B, configurando a existência de possíveis barreiras de acesso à assistência à saúde pública no país.

Assim, o presente estudo tem por objetivo analisar a tendência e distribuição espacial da hepatite B em gestantes no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico de análise espacial que buscou avaliar a dinâmica espacial e temporal da ocorrência de hepatite B em gestantes nas 27 unidades federativas (UF) do Brasil e nos seus respectivos municípios, entre os anos de 2009 a 2018.

Foi definido como gestante com hepatite B todos os casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), ou seja, todas as gestantes que, durante o pré-natal, apresentaram evidência sorológica de presença de HBsAg. Nesse sistema, as variáveis analisadas foram: gestante, ano de diagnóstico/sintomas, UF de notificação, município de notificação, raça, sexo, faixa etária, forma clínica, classificação etiológica e fonte/mecanismo de infecção. O número de nascidos vivos que foi obtido no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), disponível no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

A taxa de detecção de hepatite B em gestantes, variável de interesse, foi calculada utilizando-se o número de casos confirmados de hepatite B em gestantes em um determinado ano de notificação e local de residência como numerador e o número de nascidos vivos, no mesmo ano, no mesmo local como denominador, vezes 1.000⁽²⁵⁾. Não existe, na literatura, um padrão de categorização para hepatite B em gestantes, mas seguiu-se o padrão semelhante ao adotado por Soares et al.⁽²⁶⁾, em que a taxa de detecção no período analisado foi categorizada em múltiplos de $\cong 5,0/1.000$ nascidos vivos.

Para verificar a distribuição espacial foram elaborados mapas temáticos agrupados em biênios (2009-2010, 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016 e 2017-2018) para melhor visualização e compreensão das taxas de detecção de hepatite B em gestantes por município a partir do software QGIS 3.16.3 Odense, com base nos dados da malha municipal digital do Brasil fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁽²⁷⁾.

Contudo, as taxas brutas utilizadas para expressar o risco de ocorrência de um determinado evento, quando é raro e susceptível a variações substanciais, apresentam grande instabilidade. Por isso, as taxas brutas de detecção de hepatite B em gestantes foram suavizadas pelo método Bayesiano empírico local, que possuem menor variabilidade e maior adequação aos reais riscos de ocorrência do evento em cada área geográfica analisada. O estimador Bayes empírico local utiliza a informação das outras áreas que compõem a região de estudo, de modo a diminuir o efeito das flutuações aleatórias dos atributos associados ao risco, em que ao levarem em conta a correlação espacial entre áreas vizinhas trazem como resultado mapas mais suaves, mais informativos e com taxas mais confiáveis e com melhor qualidade dos indicadores trabalhados⁽²⁸⁾.

Para verificar se a distribuição dos casos de hepatite B em gestantes por município nos anos de 2009 a 2018 ocorreu de maneira aleatória no espaço, ou se a ocorrência de casos nos municípios influencia a ocorrência de casos em municípios vizinhos, utilizou-se o software GeoDa versão 1.18. Para essa análise espacial, optou-se por utilizar o Índice Global de Moran (I) e os Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) a fim de observar os dados locais de 5.570 municípios do Brasil.

Os índices de Moran global (I) e Lisa realizam uma autocorrelação espacial que mede a relação entre observações com proximidade espacial, considerando que observações próximas espacialmente possuem valores parecidos⁽²⁹⁾. Para o cálculo de Moran global (I) é realizada uma autocorrelação espacial, como uma covariância, a partir do produto dos desvios em relação à média. Esse índice testa se as áreas vizinhas apresentam maior semelhança quanto ao indicador estudado do que se espera ao acaso. Para isso utilizou-se uma matriz de pesos espaciais do tipo *Queen* de primeira ordem que verifica a interação de maneira horizontal, vertical e nas diagonais e se mostrou mais adequada para captar a espacialidade dos dados. O resultado varia de -1 a +1, em que valores positivos (entre 0 e +1) indicam autocorrelação, ou seja, o objeto tende a ser semelhante aos valores dos seus vizinhos, enquanto valores negativos (entre 0 e -1) correspondem a uma correlação inversa, ou seja, o valor do atributo em uma região não é dependente dos valores dessa mesma variável em áreas diferentes. O índice global de Moran representa a autocorrelação considerando apenas o primeiro vizinho⁽³⁰⁾.

O Lisa produz um valor específico para cada município e permite a visualização de agrupamentos de municípios com valores similares para os indicadores selecionados. Os *clusters* podem ser: Correlações do tipo alto-alto mostram municípios com altas taxas de detecção, cercados de outros municípios também com altas taxas de detecção; as do tipo baixo-baixo indicam municípios com baixas taxas de detecção, cercados por municípios com baixas taxas de detecção do mesmo indicador; as do tipo alto-baixo denotam municípios com alta taxa de detecção, cercados por municípios com baixas taxas de detecção desse indicador; e as do tipo baixo-alto descrevem municípios com baixas taxas de detecção, cercados de municípios com altas taxas de detecção do mesmo indicador⁽³¹⁾.

A análise da tendência foi realizada para todos os estados por meio do modelo de Regressão Generalizada de Prais-Winsten, que é indicado para análises de tendência, dado que corrige a autocorrelação temporal dos resíduos, partindo-se do pressuposto ecológico de que as incidências podem ser influenciadas entre si nos anos da série temporal. A suavização das taxas para as séries temporais foi realizada pela média móvel de terceira ordem. A análise dos diagramas de dispersão das incidências e de autocorrelação dos resíduos permitiu identificar o comportamento da tendência: estável (se $p > 0,05$); decrescente (se $p < 0,05$ e coeficiente de regressão (β_1) negativo) e crescente (se $p < 0,05$ e coeficiente de regressão (β_1) positivo)⁽³²⁾. Foram estimados o coeficiente de regressão da modelagem de Prais-Winsten e a variação anual das taxas de detecção de hepatite B em gestantes no período (em porcentagem) por meio da fórmula: $(-1 + 10^{-b}) \times 100$, uma vez que a regressão utiliza o logaritmo das taxas ($10.b$). Para a análise de tendência, foi utilizado o *software* Stata 13.

Por se tratar de pesquisa com bancos de dados e informações agregadas, este trabalho dispensa a submissão aos comitês de ética em pesquisa⁽³³⁾.

RESULTADOS

No período de 2009 a 2018 foram notificadas 13.588 gestantes portadoras do vírus da hepatite B, com a maioria pertencendo a faixa etária de 20 a 39 anos (82,48%), de raça parda (40,96%), contaminadas por via sexual (28,31%), com diagnóstico no terceiro trimestre (37,22%) e classificadas como portadoras crônicas (80,16%) (Tabela 1).

Ao analisar as taxas brutas de detecção de hepatite B em gestantes entre 2009 a 2018, observou-se concentração de casos em municípios dos estados da região Norte (Amazonas, Rondônia e Acre), Centro-Oeste (Mato Grosso) e Sul (Paraná e Santa Catarina). O biênio de 2009 e 2010, obteve 11,13% (265) dos municípios que notificaram com taxa de detecção $\geq 5,0$ casos por 1 mil nascidos vivos, com destaque para São Miguel da Boa Vista (68,96/1000 NV), em Santa Catarina. Em 2011 e 2012, esse percentual foi de 10,51% (264) municípios e Araguaiana no Mato Grosso obteve maior taxa de detecção (68,18/1000 NV). Nos anos de 2013 e 2014 12,15% (306) dos municípios, no qual Reserva do Cabaçal (80,00/1.000 NV), no Mato Grosso, se destacou. Por conseguinte, 2015 e 2016 9,27% dos municípios (337), e São Geraldo da Piedade em Minas Gerais atingindo maior taxa (75/1000 NV). E nos anos de 2017 e 2018, 8,91% municípios (178), sendo Porto Mauá no Rio Grande do Sul (111,11/1000 NV) com maior taxa (Figura 1).

Com intuito de diminuir as flutuações das taxas brutas, estas foram suavizadas, pois os municípios possuem número de nascidos vivos diferentes. Desse modo, foi identificado que as taxas suavizadas, em todos os biênios, foram menores que as taxas brutas, mas com maior número de casos nos municípios das mesmas regiões da taxa bruta. O período de 2013-2014 também apresentou maior número de municípios com taxas mais elevadas (Figura 2).

O Índice Global de Moran (I) obtido para o período entre 2009 a 2018 ($I = 0,056$) apresentou uma associação espacial positiva. Enquanto, nos Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) foi possível observar que 78 municípios estavam inseridos no *cluster* alto-alto, caracterizando forte correlação espacial entre si, devido as maiores taxas de detecção de HBV em gestantes. Houve maior concentração de municípios na região Sul atingindo 51,28% (40 municípios), mas

pequenos nichos foram identificados em outras regiões do país, exceto a região Nordeste (Figura 2).

Os municípios pertencentes ao *cluster* baixo-baixo, possuem média dos vizinhos abaixo da média global, representados pela cor azul, totalizaram 48, em sua maioria localizados na região Sudeste (72,91%) (35 municípios) e em pontos esparsos nas demais regiões, com exceção da Centro-Oeste (Figura 2).

Os *clusters* baixo-alto e alto-baixo se referem aos municípios com comportamento oposto, assim são considerados municípios de transição. Ou seja, no baixo-alto são apontados os municípios com baixa taxa de detecção com vizinhos acima da média global (108 municípios). Enquanto, os alto-baixo estão os municípios que possuem alta taxa de detecção com vizinhos abaixo da média global (51 municípios) (Figura 2).

Todos os municípios englobados nas quatro áreas incluídas no Mapa de Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) apresentaram valores significativos, com p -valor $< 0,05$, e 3.702 municípios apresentam resultados sem significância. Os demais 1.583 foram considerados indefinidos por não terem notificações no período analisado.

Ao analisar a tendência da taxa de detecção de hepatite em gestantes nos estados verificou-se que foi crescente no Maranhão ($p=0,004$) e Pernambuco ($p=0,007$) e com diminuição no Mato Grosso ($p=0,012$), Paraná ($p=0,031$) e Santa Catarina ($p=0,008$). Nas regiões Norte e Sudeste e os demais estados das outras regiões mantiveram-se estáveis durante o período do estudo (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo buscou demonstrar a distribuição espacial e tendência dos casos de hepatite B em gestantes no Brasil, no período de 2009 a 2018, no qual foi observado localidades, que historicamente são endêmicas para hepatite B, com altas taxas de detecção, mas há estados que apresentaram crescimento das taxas, que não são considerados de alta endemicidade e estados com diminuição inseridos em regiões de alta taxa de detecção. Merece atenção as localidades que apresentaram taxas elevadas ou aumento no período estudado, uma vez que se

trata de uma doença imunoprevenível e com testes diagnósticos para detecção precoce disponível no Sistema Único de Saúde (SUS)⁽³⁴⁾.

Apesar da relevância dos dados, o estudo apresentou limitações que se relacionam à qualidade dos dados provenientes dos sistemas utilizados, como baixa completude de campos, subregistro e subnotificação, o que possibilita potenciais vieses e comprometem a fidedignidade das ações realizadas, prejudicando a avaliação das medidas executadas e o gerenciamento de atividades de vigilância. Contudo, para minimizar essas limitações foi definido na seleção dos dados a faixa etária corresponde ao período reprodutivo da mulher, conforme disponível no SINAN.

A faixa etária de 20 a 39 anos foi predominante entre as gestantes, semelhantes a outros estudos nacionais^(13,12,35) e internacionais⁽³⁶⁻³⁸⁾. Nessa fase as mulheres estão no ápice da atividade sexual, conseqüentemente mais susceptíveis a sexo sem proteção. Fato que interfere no contágio da hepatite B, já que em adultos a forma de transmissão frequentemente é horizontal e detectável tardiamente. Portanto, ações educativas que visem a diminuição do número de casos devem ser focadas a esse público^(3,39).

Em relação a raça, a parda foi mais constante, assim como no estudo realizado por Lobo et al.⁽⁴⁰⁾, na cidade de Manaus. As pessoas se autodeclaram pretos ou pardos devido à miscigenação existente no país desde os primeiros séculos de povoamento. Assim são responsáveis pela maior parte dos atendimentos nos serviços de saúde público, sendo denominados como SUS-dependentes. Contudo, constituem um grupo populacional de alta vulnerabilidade social, pela desigualdade nas condições de vida e no acesso aos cuidados e atenção à saúde de qualidade^(41,42).

Quanto ao mecanismo/fonte de infecção houve mais frequência da via sexual, em acordo com o estudo realizado no Acre⁽³⁾. Fato que se justifica pela confiança e intimidade adquirida nas relações estáveis e desconhecimento sobre os modos de transmissão, com isso os casais tendem a limitar ou extinguir o uso de preservativos, o que pode expor esse grupo a contrair diferentes infecções sexualmente transmissíveis^(3,43). Por isso, é importante a educação básica sobre o HBV para mulheres grávidas e seus companheiros, uma vez que a falta de

conhecimento é uma barreira para a tomada de decisões em relação a adesão as medidas de prevenção⁽⁴⁴⁾.

A idade gestacional no momento do diagnóstico é fator determinante para implementação do tratamento, com intuito de diminuir a carga viral e conseqüentemente prevenir a transmissão vertical⁽¹⁷⁾. Por isso, deve ser feito o mais precoce possível para melhor acompanhamento da gestante^(3,26), mas no presente estudo a maioria dos diagnósticos foram realizados no segundo e terceiro trimestre. Pressupõe-se que o difícil acesso das usuárias aos serviços, distância das unidades de saúde, início tardio do pré-natal, atraso na marcação dos exames essenciais solicitados pelos profissionais e a não realização do teste rápido nas consultas do pré-natal são fatores desfavoráveis no diagnóstico precoce da infecção nas gestantes^(3,43).

A classificação como portadoras crônicas foram preponderantes no estudo, semelhante a pesquisas realizadas no Maranhão⁽⁴⁵⁾ e em Santa Catarina⁽¹⁹⁾. A forma crônica da hepatite B aumenta o risco de transmissão vertical, com mais de 90% de cronificação no recém-nascido, caso a imunoprofilaxia não seja realizada, por isso diante da presença do HBsAg a gestante precisa ser monitorada quanto a carga viral e o tratamento deve ser implementado a fim de impedir a replicação do vírus e realizar controle da resposta inflamatória⁽⁴⁶⁾.

Por meio da análise da distribuição espacial observou-se aumento no número de municípios com taxas de detecção $\geq 5,0$ casos por 1000 nascidos vivos até o biênio de 2013 e 2014, com queda após esses anos, semelhante ao encontrado na literatura^(7,47,48). Esse dado liga-se diretamente a melhoria do acesso aos exames, ocasionada pela implantação dos testes rápidos na rotina de pré-natal, conforme preconizado pela Rede Cegonha. Conseqüentemente, houve aumento no número de notificações, possibilitando o acompanhamento dos casos positivos após parto com melhor elucidação da transmissão vertical da hepatite B no país^(19,49).

O biênio de 2017 e 2018 apresentaram menor número de municípios com taxas $\geq 5,0$ casos por 1.000 nascidos vivos, isso pode ser associado a diminuição dos casos de hepatites virais no país entre os anos de 2014 e 2015, chegando a níveis mais baixos desde 2010, com tendência para queda até o ano de 2018, demonstrando a efetividade das políticas públicas quanto a implantação dos testes

rápidos e ampliação do público-alvo da vacina contra hepatite B⁽⁵⁰⁾. Isso reflete na diminuição da taxa de detecção em gestantes.

A maioria dos casos se concentram em municípios das regiões Norte, Centro-Oeste e Sul. Entretanto, os municípios que apresentaram maiores taxas de detecção em cada biênio analisado foram São Miguel da Boa Vista (Santa Catarina), Araguaiana (Mato Grosso), Reserva do Cabaçal (Mato Grosso), São Geraldo da Piedade (Minas Gerais) e Porto Mauá (Rio Grande do Sul). Esse achado demonstra a forma heterogênea de distribuição dos casos de hepatite B em gestantes.

Os municípios pertencentes ao *cluster* alto-alto, se concentraram, a maioria, na região Sul e não houve municípios da região Nordeste pertencentes ao *cluster*. Quanto os inseridos no *cluster* baixo-baixo, em sua maioria estão localizados na região Sudeste, e não havendo Centro-Oeste.

Os dados da região Norte estão em conformidade com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, no qual a região ocupa segundo lugar nacional (0,4/1.000 nascidos vivos) e o estado de Rondônia maior taxa do país (1,1/1000 nascidos vivos)⁽²⁵⁾. A região é um dos bolsões de alta prevalência de infecção pelo HBV, pela distribuição populacional em comunidades indígenas e ribeirinhas, com limitações geográficas decorrentes da extensão e das características territoriais que impactam o acesso ao cuidado^(51,52). Realidade comprovada pelo inquérito nacional que avaliou a atenção pré-natal ofertada às mulheres indígenas, ao identificar apenas 6,6% de solicitações de teste rápido para hepatite B em gestantes na região⁽⁵³⁾. Desse modo, não é possível verificar a veracidade das informações quanto as taxas de detecção em gestantes.

No Centro-Oeste ocorreu o processo migratório na década de 70 e 80 da região amazônica, após isso foi identificado um surto de infecção pelo HBV devido às más condições de higiene e o contato íntimo entre os migrantes. Outra população apontada como de alta prevalência na região foram os garimpeiros, que possuíam vários fatores de risco, como múltiplos parceiros, atividade sexual sem proteção, frequentes visitas a unidades de saúde por traumatismo ou malária e uso de seringas e objetos perfurantes reutilizados⁽⁵⁴⁾. A região apresenta endemicidade intermediária⁽²⁵⁾, mas os fatores apontados estão associados a contaminação em idade reprodutiva e conseqüente aumento do risco de transmissão vertical.

O comportamento da hepatite B em gestantes na região Sul é reflexo das altas incidências de infecção pelo HBV, superior a taxa nacional, ocasionado pela imigração de italianos, espanhóis e portugueses, principalmente da região da Mediterrâneo Europeu^(55,56), o que pode explicar o presente achado.

As taxas de detecção em municípios das regiões Sudeste e Sul foram dicotômicas quanto a análise dos *clusters*, porém esse achado poderá refletir que medidas de vigilância sejam mais efetivas nessas áreas não havendo muitas subnotificações. Como também, poderá refletir maior disponibilidade de recursos e investimento na epidemiologia dessas regiões do País. Outro fator poderá ser a grande concentração populacional nessas áreas⁽⁵⁷⁾.

A ausência de *clusters* alto-alto na região Nordeste pode ser justificado pelo fato de ser a região com menor número de casos de Hepatite B, tanto na população em geral quanto em gestantes⁽²⁵⁾. Contudo, isso pode ser explicado talvez pela classe social mais baixa da maioria da população infectada dificultando o acesso aos serviços de saúde, tanto para diagnóstico quanto para tratamento, enfatizando a urgência de campanhas de educação em saúde⁽⁵⁸⁾. Em regiões ou municípios com menor rede de atenção à saúde, pode-se suspeitar que ocorra subnotificação dos casos o que justifica a menor taxa de incidência nessas regiões^(59,60).

Enquanto, a maioria dos municípios inseridos no *clusters* baixo-baixo encontra-se na região Sudeste, deve-se aos baixos índices de detecção do HBV, mesmo concentrando a maior parte da população brasileira^(61,62). Porém, pode-se associar a redução expressiva na prevalência da transmissão da doença em adultos desde a implementação da vacina universal para HB e a eficácia do tratamento⁽⁶³⁾, melhor qualidade do sistema de vigilância epidemiológica⁽⁶⁴⁾, maior acesso aos serviços de saúde, melhores condições de vida e os maiores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH)⁽⁶⁵⁾.

No âmbito da análise da tendência da taxa de detecção, no Maranhão e Pernambuco houve aumento, mesmo nenhum município da região Nordeste apresentando altas taxas de detecção. O Maranhão ocupou em 2020 o quarto lugar em números de casos de hepatite B no Nordeste⁽²⁵⁾, mas há regiões que apresentam prevalência do HBsAg superior à média estadual, como a prevalência de 2,3% encontrada no estudo realizado em municípios maranhenses em 2016

(Urbano Santos, Axixá, Morros, Icatu e Humberto de Campos)⁽⁶⁶⁾. Uma possível explicação seria a proximidade com o Estado do Pará, que possui localidades com alta endemicidade ao HBV⁽⁶⁷⁾. Reforçando, os dados em relação as gestantes, que em um estudo realizado na capital maranhense, observou que 0,9% eram portadoras crônicas⁽⁵⁰⁾.

O estado de Pernambuco, no ranking do Nordeste, está a frente do Maranhão, no terceiro lugar⁽²⁵⁾. Em boletins epidemiológicos do estado apontaram tendência crescente no número de casos e no coeficiente de incidência de hepatite B no período de 2000 a 2018⁽⁶⁸⁾, possivelmente pela expressiva redução da cobertura vacinal, chegando a 50,5% em 2020⁽⁶⁹⁾, ecoando nas taxas de detecção em gestantes.

Enquanto, no Mato Grosso, Paraná e Santa Catarina a diminuição presente na tendência diverge dos valores encontrados na análise espacial, já que houve municípios nessas localidades com elevadas taxas. Contudo, essa diminuição na tendência dos casos, na população geral e em gestantes, é comprovada pelos boletins epidemiológicos dessas localidades⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Esse evento pode ser justificado pelo fato da população nascida a partir de meados da década de 1990 ter sido vacinada ao nascer, ou na primeira infância⁽⁷²⁾.

Os estados que apresentaram estabilidade na tendência devem priorizar o cumprimento das políticas voltadas para a quebra da cadeia de transmissão da hepatite B e o rastreamento de casos novos durante a gestação com intuito de diminuir as taxas de detecção tanto na população em geral como em gestantes.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam a existência de desigualdades geográficas relativas à infecção do HBV em gestantes, uma vez que a região Sul ainda apresenta muitos casos, mas com tendência de queda, principalmente nos estados do Paraná e Santa Catarina, além como Mato Grosso. Enquanto, a região Nordeste não é considerada um nicho da infecção, porém houve dois estados, Maranhão e Pernambuco, que apresentaram aumento na tendência no período analisado.

O perfil epidemiológico das gestantes, também identificado no presente estudo, expõem o alto risco de transmissão vertical do vírus da hepatite B e por conseguinte, as complicações neonatais que podem advir. Essas práticas de detecção durante o pré-natal contribuem para identificar pacientes infectadas e reduzir o impacto e a disseminação do vírus.

Essas informações apontam que mesmo com a ampliação do público-alvo da vacina, grande disponibilidade de testes de diagnóstico e da oferta de tratamento específico de forma irrestrita a toda população, há necessidade de adequação de intervenções, de acordo com as necessidades específicas dos territórios, bem como a priorização de ações em saúde, objetivando a redução de fatores de risco, em áreas com maior suscetibilidade a transmissão.

Assim, esse estudo contribuiu para a ampliação do conhecimento sobre a hepatite B na gestação no país, por ser o pioneiro em analisar a distribuição espacial e tendência temporal dos casos de hepatites em gestante. Além disso, a avaliação de um período extenso possibilitou vislumbrar a evolução das taxas de detecção, além de permitir a avaliação de um grande número de gestantes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 23 de abr 2018.
2. Farias NSO, Holcman MM, Compri AP, Silva CRC, Figueiredo GM, Moreira RC et al. Ocorrência de hepatite B em gestantes e seguimento de crianças expostas no estado de São Paulo, em 2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2020; 29 (2): e2019443.
3. Sanson MCG, Feitoza HAC, Saraceni V, Koifman RJ, Bessa ARS. Prevalência e perfil epidemiológico da Hepatite B em gestantes: um estudo populacional em uma cidade da Amazônia Ocidental brasileira, no período de 2007 a 2015. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant*. 2018; 18(4): 711-721.
4. Zica LM, Araujo ACSS, Garcia ALJ, Bonelly BCL, França BP, Leal FPMC et al. Hepatites virais na gestação e a importância do pré-natal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(3), e6574.
5. Silva TPR, Gomes CS, Carmo AS, Mendes LL, Rezende EM, Velasquez-Melendez G et al. Análise espacial da vacinação contra hepatite B em gestantes em área urbana no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021; 26(3): 1173-1182.

6. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2016; 49(1):11-23.
7. Siqueira MLB, Aquino LMM, Silva RA, Alves SM, Medeiros MO. Estudo da incidência da Hepatite B em gestantes atendidas pela unidade municipal de saúde de Rondonópolis, MT. *Biodiversidade*, 2017; 16(2).
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Fluxogramas para prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites B e C nas instituições que realizam parto. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
9. Duarte G, Pezzuto P, Barros TD, Mosimann Junior G, Martínez-Espinosa FE. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2021; 30(spe1): e2020834.
10. Shedain PR, Baral G, Sharma KR, Dhital S, Devkota MD. Prevalence and Mother-to-newborn Transmission of Hepatitis B Virus in Tertiary Care Hospital in Nepal. *J Nepal Health Res Counc*. 2019;17(3):278-284.
11. Alassan KS, Imorou RS, Sonombiti H, Salifou K, Ouendo EM. Séroprévalence et facteurs associés à l'hépatite virale B chez les gestantes à Parakou en République du Bénin [Seroprevalence and factors associated with viral hepatitis B among pregnant women in Parakou, Republic of Benin]. *Pan Afr Med J*. 2019;33:226.
12. Vargas L, Bastos F, Guimarães A, Amaral S, Fausto T, Arriaga M et al. Seroprevalence and factors associated with Human Immunodeficiency virus, Human T lymphotropic virus and Hepatitis B/C infections in parturient women of Salvador - Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : an Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. Vargas 2020;24(4):279-287.
13. Barros MMO, Ronchini KROM, Soares RLS. Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Retrospective Study Of Seroprevalence Screening. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):267-273.
14. Haffner C, Teixeira G, Lima P, Arrêias L. Hepatite B na gestação e os cuidados prestados aos recém-nascidos. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, 2019; 3(1).
15. Ministério da saúde. Nota Técnica Conjunta SAS/SVS/MS de 2012: Dispõe sobre a realização do Teste Rápido da Sífilis na Atenção Básica no âmbito da Rede Cegonha. 2012.
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

17. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
18. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Moraes OO, Souza Júnior VG, Maia TL et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*; 2007;40(2):181-187.
19. Kupek E, Oliveira JF. Transmissão vertical do HIV, da sífilis e da hepatite B no município de maior incidência de AIDS no Brasil: um estudo populacional no período de 2002 a 2007. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2012; 15: 478-487.
20. Ferezin RI, Bertolini DA, Demarchi IG. Prevalência de sorologia positiva para HIV, hepatite B, toxoplasmose e rubéola em gestantes do noroeste paranaense. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013; 35(2): 66-70.
21. Fernandes CNS, Alves MM, Souza ML, Alves GM, Couto G, Evangelista RA. Prevalence of hepatitis B and C seropositivity in pregnant women. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2014; 48(1):89-96.
22. Freire JO, Schuch JB, Miranda MF, Roglio VS, Tanajura H, Victa AGLB et al. Prevalência de HIV, Sífilis, Hepatites B e C em gestantes de uma maternidade de Salvador. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2021;21:945 -953.
23. Uchôa NT de M, Rêgo RC da S, Azevedo PVM, Matos Rocha TJ, Santos EO dos, Wanderley F dos S. Seroprevalence of infection by syphilis, HIV 1/2, toxoplasmosis, hepatitis B and hepatitis C in pregnant women assisted by the health service of Penedo-AL. *RSD*. 2022;11(5):e0811521158.
24. Falavina LP, Lentsck MH, Mathias TAF. Tendência e distribuição espacial de doenças infecciosas em gestantes no estado do Paraná-Brasil. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2019;27.
25. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais. 2021
26. Soares KKS, Prado TN, Zandonade E, Moreira-Silva SF, Miranda AE. Análise espacial da sífilis em gestantes e sífilis congênita no estado do Espírito Santo, 2011-2018. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2020; 29(1):e2018193.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Malha territorial. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais.html>.
28. Ramos RSPS, Carneiro GR, Oliveira ALS, Cunha TN, Ramos VP. Análise espacial da mortalidade fetal por sífilis congênita no Município do Recife-PE-Brasil entre 2007 e 2016. *Escola Anna Nery*, 2022; 26: e20210013.

29. Carvalho MS, Souza-Santos R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, 2005; 21(2): 361-378.
30. Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AVM. Análise espacial de dados geográficos. Brasília: Embrapa, 2004.
31. Vivaldini SM, Pinto FKA, Kohiyama IM, Almeida EC, Mendes-Correa MC, Santos AF et al. Exploratory spatial analysis of HBV cases in Brazil between 2005 and 2017. *Rev. bras. epidemiol* 2019; 22(supl.1): e190007, 2019.
32. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015; 24:565-576.
33. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. *Diário Oficial da União*; 2016.
34. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
35. Gruhn EG, Marino JB, Alves MG, Piza SMG, Alegre-Maller ACP. Análise epidemiológica e manejo de gestantes portadoras de hepatite B acompanhadas no centro especializado de doenças infecto parasitárias da cidade de Cascavel (PR). *Revista Thêma et Scientia*, 2020; 10(1E):131-141.
36. Abara WE, Cha S, Malik T, DeSimone MS, Schillie S, Collier M, Schumann B, Klemme M, Kamb M. Prenatal Screening for and Prevalence of Hepatitis B Surface Antigen in Pregnant Women and Prevention of Transmission to Infants Born to Infected Mothers-Guam, 2014. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(4):290-295.
37. Liu J, Liu J, Liu M, Pang Q, Wen Y. Prevalence of hepatitis B virus infection and its associated factors among 15,461 pregnant women in Yunnan province, China. *Ann Epidemiol*. 2020;49:13-19.
38. Kinfe H, Sendo EG, Gebremedhin KB. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection and Factors Associated with Hepatitis B Virus Infection Among Pregnant Women Presented to Antenatal Care Clinics at Adigrat General Hospital in Northern Ethiopia. *Int J Womens Health*. 2021;13:119-127.
39. Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Persistence mechanisms of the hepatitis B virus. *Trends Microbiol*. 2018; 26 (1): 33-42.
40. Lobo L, Costa P, Abreu G, Oliveira N, Medeiros M, Sachett J et al. Characterization of the rapid test for HIV/AIDS, syphilis and viral hepatitis in pregnant women. *O Mundo da Saúde*. 2019;43:281-305.
41. Silva HKA da, Rocha M de A, Rebouças ES, Santos RV, Soares SCR, Moreira MH, Freitas EJP de. Risk factors associated with persistence of gestational syphilis: an integrative review. *RSD*. 2022;11(6):e31111629203.

42. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa e ao Controle Social. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: uma política para o SUS. 3. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017.
43. Tenorio LV, Azevedo EB de, Barbosa JCG, Lima MKS, Pereira MM de BS, Barbosa HCV. Factors that hard the early diagnosis of syphilis in pregnancy. *RSD*. 2020;9(9):e377997225.
44. Han Z, Yin Y, Zhang Y, Ehrhardt S, Thio CL, Nelson KE, Bai X, Hou H. Knowledge of and attitudes towards hepatitis B and its transmission from mother to child among pregnant women in Guangdong Province, China. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178671.
45. Souza MT, Pinho TL, Santos MD, Santos AD, Monteiro VL, Fonsêca LM et al. Prevalence of hepatitis B among pregnant women assisted at the public maternity hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: an Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2012;16(6):517-520.
46. Silva TGQ, Nakasse TSL, Corrêa MCB, Moretto IM, Geraldo ALY, Ramos OO et al. Atualização em hepatite b: revisão bibliográfica. *Journal of Development*, 2020; 6(12); 97930-97946.
47. Antonuci PO, Ferreira AC. Prevalência de doenças infectocontagiosas de transmissão vertical em gestantes atendidas no Município de Astorga, Paraná. Maringá. Monografia [Graduação em Biomedicina] – UniCesumar; 2018.
48. Mello RF, Mendes SS, Sousa OMS, Martins NG, Cardoso LBA. Revisão sobre a epidemiologia da hepatite b no estado do Rio de Janeiro. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2019; 2(1).
49. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica Conjunta SAS/SVS/MS de 2012: Dispõe sobre a realização do Teste Rápido da Sífilis na Atenção Básica no âmbito da Rede Cegonha. 2012.
50. SOUSA, Andréia Raniely DE ALMEIDA et al. Estudo Epidemiológico sobre Hepatite na Região Nordeste entre 2010 a 2018 através de dados do DATASUS. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 2, p. e9391-e9391, 2021.
51. ALMEIDA, Elton Carlos de et al. Acesso à atenção às hepatites virais: distribuição de serviços na região Norte do Brasil. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 22, 2019.
52. Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Hepatites Virais na Gravidez: Protocolos FEBRASGO. 2018. Disponível em: <http://www.grupoamigo.com.br/admin/wp-content/uploads/2018/10/Hepatites-virais-na-gravidez.pdf>.

53. Garnelo L, Horta BL, Escobar AL, Santos RV, Cardoso AM, Welch JR et al. Avaliação da atenção pré-natal ofertada às mulheres indígenas no Brasil: achados do Primeiro Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas. Cadernos de Saúde Pública, 2019; 35: e00181318.
54. Souto FJD. A hepatite B e os movimentos migratórios no Estado de Mato Grosso, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2004;37:63-68.
55. Santos ECC, Pereira MA. Situação epidemiológica brasileira sobre as hepatites B e C no período de 2000 a 2016. Brazilian Journal of Health Review, 2021;4(5):18612-18629.
56. Reis FMM. História natural da hepatite b aguda: uma experiência de 20 anos em ambulatório de referência. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Medicina Tropical] - Instituto Oswaldo Cruz; 2019.
57. Bezerra EP, Pereira GH, Soares HS, Dantas TRS, Souto RQ. Hepatite C no Brasil: padrão epidemiológico. 13-15 junho 2018; Campina Grande (PB); III Conbracis, 2018. Disponível em: http://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA14_ID177_21052018122328.pdf
59. Costa EP, Coêlho HRA, Fernandes AJG, Ferraz JOA, Moura LSCS et al. Análise quantitativa das sorologias das Hepatites B e C em 2017, em uma capital do Nordeste. Revinter, 2019; 12(3):31-44.
60. Costa LG, Paula RC, Ignotti E. Detecção de infecção pelo vírus da hepatite B nos municípios brasileiros segundo cobertura dos serviços de hemoterapia, no período de 2001 a 2008. Epidemiol. Serv. Saúde, 2012; 21(4): 617-626.
61. Agostinho AYH, Almeida JPO, Santos JA, Soares MF, Faria KF. Perfil epidemiológico da hepatite B no Brasil: um estudo ecológico. Revista Portal: Saúde e Sociedade, 2020;5(esp):5-13.
62. Pinto CS, Costa GB, Allaman IB, Gadelha SR. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. Sci Rep. 2021 Jul 7;11(1):13986.
63. Melo MC, Jacob LMS, Cabral ERM, Rolim ACA. Variação anual percentual de doses vacinais para hepatite B na região Sudeste do Brasil. Revista Prevenção de Infecção e Saúde, 2018;4:7028.
64. Nunes HM, Sarmiento VP, Malheiros AP, Paixão JF, Costa OSG, Soares MCP. As hepatites virais: aspectos epidemiológicos, clínicos e de prevenção em municípios da Microrregião de Parauapebas, sudeste do estado do Pará, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2017;8(2):29-35.

65. Stopa SR, Malta DC, Monteiro CN, Szwarcwald CL, Goldbaum M, Cesar CLG. Acesso e uso de serviços de saúde pela população brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Revista de Saúde Pública, v. 51, 2017.
66. Nunes JDC, Silva DLFD, Fonseca LMB, Felipe IMA, Ferreira BR, Santana RC et al. Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: A public health alert. Ann Hepatol. 2021;22:100272.
67. Carvalho AMC, Araújo TME. Análise da produção científica sobre Hepatite B na pós-graduação de enfermagem. Revista Brasileira de Enfermagem, 2008;61(4):518-522.
68. Secretaria Estadual de Saúde. Pernambuco. Diretoria Geral de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Boletim Hepatites Virais. 2019. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/boletim_hepatites_virais_pe_2019_versao_30.07.2019.pdf
69. Secretaria Estadual de Saúde. Pernambuco. Diretoria Geral de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Boletim Hepatites Virais. 2021. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/informe_hepatites_pe_2021.pdf
70. Secretaria Municipal de Saúde. Cuiabá. Vigilância Epidemiológica das Hepatites Virais, Cuiabá-MT. 2019. Disponível em: <http://201.24.3.67:8080/portal/upload/arquivos/20191001081346000487.pdf>
71. Secretaria Estadual de Saúde. Santa Catarina. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina. Gerência de IST/HIV/AIDS e Doenças Infecciosas Crônicas. Hepatites Virais. 2021. Disponível em: <https://www.dive.sc.gov.br/phocadownload/boletim-barriga-verde/hepatites-virais/BBVHepatitesVirais2021.pdf>
72. Secretaria Estadual de Saúde. Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. Centro de Epidemiologia. Divisão de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais e Tuberculose. Boletim Epidemiológico. Hepatites Virais. 2018. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/boletimhepatitesvirais2018.pdf
73. Secretaria Estadual de Saúde. Mato Grosso. **Doença silenciosa é responsável por 80% das mortes por câncer de fígado.** 2017. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/noticia/4886>

ILUSTRAÇÕES

Tabela 1: Caracterização dos casos de Hepatites B em gestantes no Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.

Variáveis	Total	
	n	%
Faixa Etária		
10-14 anos	76	0,56
15-19 anos	1.626	11,97
20-39 anos	11.207	82,48
40-59 anos	627	4,61
Raça/cor		
Ignorado/branco	598	4,40
Branca	5.551	40,85
Preta	1.366	10,05
Amarela	391	2,88
Parda	5.566	40,96
Indígena	116	0,85
Mecanismos/Fonte de transmissão		
Ignorado/branco	7.176	52,81
Sexual	3.847	28,31
Transfusional	138	1,02
Uso de drogas injetáveis	75	0,55
Vertical	364	2,68
Acidente de Trabalho	55	0,40
Hemodiálise	2	0,01
Domiciliar	489	3,60
Tratamento Cirúrgico	97	0,71
Tratamento Dentário	394	2,90
Outros	951	7,00
Trimestre de gestação		
Primeiro	3.340	24,58
Segundo	4.887	35,97
Terceiro	5.057	37,22
Idade gestacional ignorada	304	2,24
Forma Clínica		
Ignorado/branco	262	1,93
Hepatite Aguda	1.822	13,41
Hepatite Crônica	10.892	80,16
Hepatite Fulminante	5	0,04
Inconclusivo	607	4,47
Total	13.588	100,00

Figura 1: Distribuição espacial da taxa bruta de detecção Hepatites B em gestantes (por 1 mil nascidos vivos) por municípios do Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.

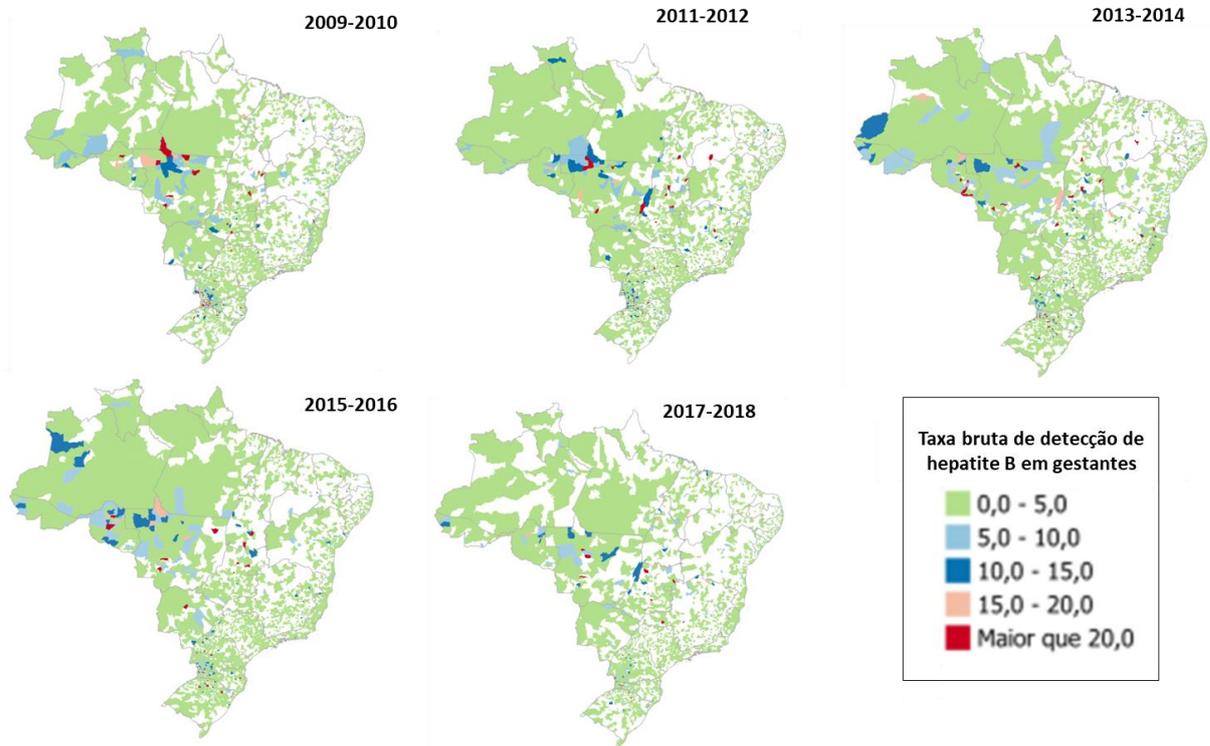


Figura 2: Distribuição espacial da taxa suavizada de detecção Hepatites B em gestantes (por 1 mil nascidos vivos) por municípios do Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.

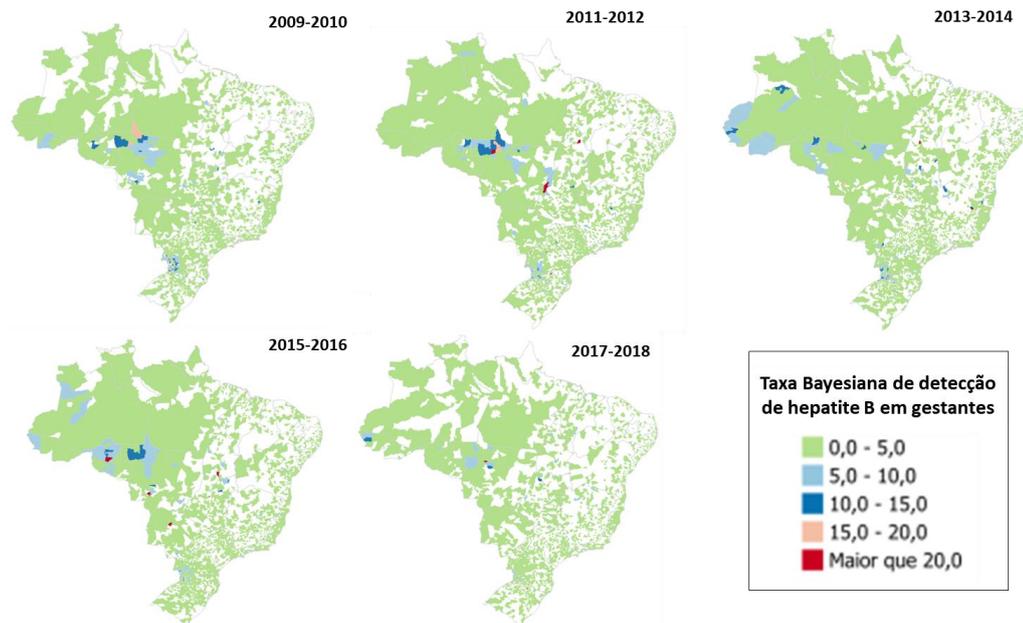


Figura 3: Mapa de Indicadores Locais de Associação Espacial (Lisa) para a variável taxa de detecção de hepatite B em gestantes, 2009-2018. Brasil, 2022.

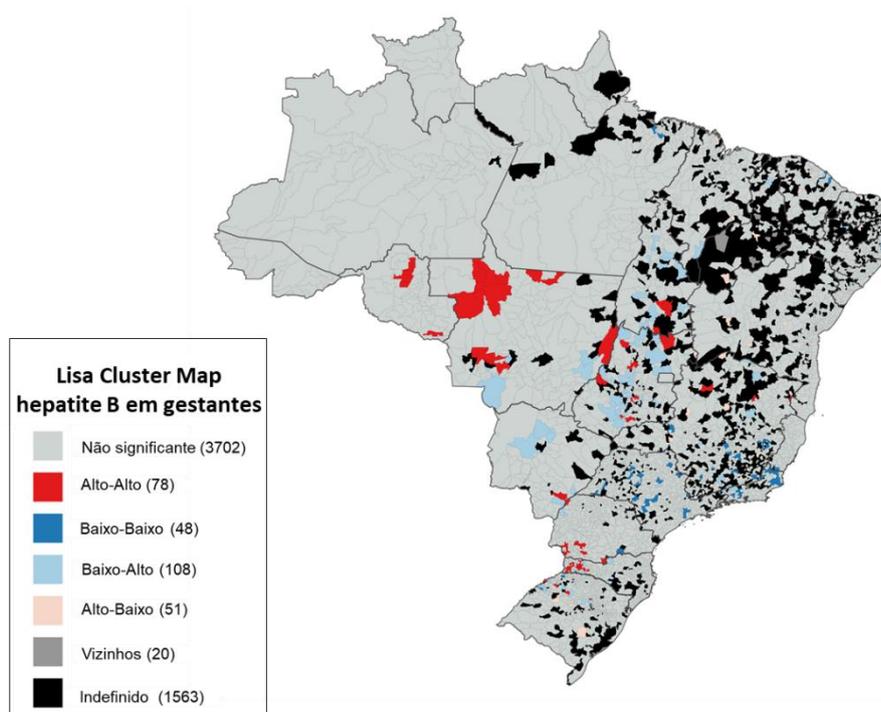


Tabela 2: Tendência da taxa de detecção dos casos de hepatite B em gestantes, segundo os estados do Brasil, 2009-2018. Brasil, 2022.

Variáveis	Coefficiente	p-valor	Tendência	Taxa de variação (%)
Região Norte				
Rondônia	0.0580046	0.230	Estável	----
Acre	0.0101001	0.811	Estável	----
Amazonas	0.1181862	0.159	Estável	----
Roraima	0.0410901	0.443	Estável	----
Pará	0.0389035	0.141	Estável	----
Amapá	0.1181862	0.159	Estável	----
Tocantins	0.0615225	0.140	Estável	----
Região Nordeste				
Maranhão	0.0889348	0.004	Crescente	22,7
Piauí	-0.0731346	0.560	Estável	----
Ceará	0.0800257	0.212	Estável	----
Rio Grande do Norte	-0.0326618	0.521	Estável	----
Paraíba	-0.0324623	0.253	Estável	----
Pernambuco	0.1354591	0.007	Crescente	36,6
Alagoas	0.0243387	0.652	Estável	----
Sergipe	0.0361114	0.266	Estável	----
Bahia	0.0670327	0.112	Estável	----
Região Centro-Oeste				
Mato Grosso do Sul	-0.0699308	0.101	Estável	----
Mato Grosso	-0.0469174	0.012	Decrescente	-10,2
Goiás	-0.0469174	0.086	Estável	----
Distrito Federal	-0.0236146	0.066	Estável	----
Região Sudeste				
Minas Gerais	0.030522	0.253	Estável	----
Espírito Santo	-0.0245823	0.107	Estável	----
Rio de Janeiro	0.0280084	0.089	Estável	----
São Paulo	-0.0083274	0.639	Estável	----
Região Sul				
Paraná	-0.0387002	0.031	Decrescente	- 8,5
Santa Catarina	-0.0597464	0.008	Decrescente	-12,8
Rio Grande do Sul	-0.034196	0.079	Estável	---

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo evidenciou que há detecção de hepatite B em gestantes na maioria dos municípios brasileiros, o que demanda atenção das políticas de saúde para a prevenção da transmissão vertical e por conseguinte as complicações neonatais que podem advir.

Por isso, é importante a comunicação e orientação com essas mulheres para reforçar a importância da triagem sorológica no pré-natal o mais precocemente possível para proporcionar a elas uma gravidez tranquila e sem riscos a ela e ao feto. Além disso, ressaltar que a imunização é o mais poderoso meio para alcançar a redução no número de casos nesse público e evitar a transmissão vertical.

Dessa maneira, esse estudo contribuiu para a ampliação do conhecimento sobre a hepatite B na gestação no país, por ser o pioneiro em analisar a distribuição espacial e tendência temporal dos casos de hepatites em gestante. Além disso, a avaliação de um período extenso possibilitou vislumbrar a evolução das taxas de detecção, além de permitir a avaliação de um grande número de gestantes.

REFERÊNCIAS

- ABARA, Winston E. et al. Prenatal Screening for and Prevalence of Hepatitis B Surface Antigen in Pregnant Women and Prevention of Transmission to Infants Born to Infected Mothers—Guam, 2014. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 7, n. 4, p. 290-295, 2018.
- AGOSTINHO, Adson Yvens de Holanda et al. Perfil epidemiológico da hepatite B no Brasil: um estudo ecológico. **Revista Portal: Saúde e Sociedade**, p. 5-13, 2020.
- ALASSAN, Khadidjatou Saké et al. Séroprévalence et facteurs associés à l'hépatite virale B chez les gestantes à Parakou en République du Bénin. **The Pan African Medical Journal**, v. 33, 2019.
- ALMEIDA, Elton Carlos de et al. Acesso à atenção às hepatites virais: distribuição de serviços na região Norte do Brasil. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 22, 2019.
- AMSALU, Anteneh et al. Prevalence, infectivity, and associated risk factors of hepatitis B virus among pregnant women in Yirgalem Hospital, Ethiopia: implication of screening to control mother-to-child transmission. **Journal of pregnancy**, v. 2018, 2018.
- ANTONUCCI, Poliana de Oliveira; FERREIRA, Amanda Carvalho. **Prevalência de doenças infectocontagiosas de transmissão vertical em gestantes atendidas no Município de Astorga, Paraná**. Monografia – (Curso de Biomedicina). Centro Universitário de Maringá. Maringá, 2018.
- ANTUNES, José Leopoldo Ferreira; CARDOSO, Maria Regina Alves. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 565-576, 2015.
- BAIA, Marcos José DA SILVA; CONDE, Valney Mara Gomes; CONDE, Guilherme Augusto Barros. Utilizando Análise Espacial na Identificação dos Territórios de Unidades Básicas de Saúde e sua Correlação com Casos de Hanseníase. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 27882-27894, 2021.
- BARBOSA, Bárbara Ferraz et al. Hepatite viral na gestante: estudo dos mecanismos de infecção correlacionados à classificação etiológica e apresentação clínica (2008-2018). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 7872-7884, 2022.
- BARROS, Dyovana Raissa de Souza et al. Prevenção e diagnóstico precoce da hepatite B na gestação pelo enfermeiro durante o pré-natal de baixo risco. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 99-99, 2021.
- BARROS, Monica Maia de Oliveira; RONCHINI, Karla Regina Oliveira de Moura; SOARES, Rosa Leonôra Salerno. Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in Rio de Janeiro, Brazil: retrospective study of seroprevalence screening. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 55, p. 267-273, 2018.

BARTHOLOMEW, Marguerite L.; LEE, Men-Jean. Management of hepatitis B infection in pregnancy. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 61, n. 1, p. 137-145, 2018.

BEZERRA, Elismar Pedroza et al. Hepatite C no Brasil: padrão epidemiológico. In: III Conbracis 13-15 junho 2018; Campina Grande (PB); **Anais eletrônico**. Disponível em: http://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA14_ID177_21052018122328.pdf

BIOLCHI, Renata Viacelli; DE ARAÚJO, Patrícia Dias; KIRSTEN, Karina Schreiner. Avaliação dos níveis de anticorpos anti-HBs em estudantes universitários vacinados para Hepatite B. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3720-3727, 2020.

BORGES, Ana Letícia Soares. et al. **Avaliação dos níveis de anti-HBs pós booster em crianças, após sete anos do esquema vacinal primário**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2016.

BORGES, Márcia Pontes Cavalcanti; MORAES, R. M. Análise espacial de dados de saúde pública. In: **Trabalho apresentado no II Congresso Latino Americano de Ingeniería Biomédica, Habana, Cuba**. 2001.

BOUSADA, Guilherme Mateus; PEREIRA, Erlon Lopes. Produção de vacinas virais parte I: engenharia de bioprocessos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 15, n. 1, p. 309-332, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Abordagens espaciais na saúde pública**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa**. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe Técnico da Introdução da Vacina Pentavalente: Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae tipo b (conjugada)**. Brasília, 2012a.

BRASIL. Ministério da saúde. **Nota Técnica Conjunta SAS/SVS/MS de 2012: Dispõe sobre a realização do Teste Rápido da Sífilis na Atenção Básica no âmbito da Rede Cegonha**. 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016.** Diário Oficial da União; 2016.

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

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis. **NOTA INFORMATIVA Nº 35/2019-CGIST/DCCI/SVS/MS.** Dispõe sobre a disponibilização de tenofovir (TDF) para gestante com hepatite B nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) para a prevenção da transmissão vertical da hepatite B. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais** – Brasília: Conitec, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais.** 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Fluxogramas para prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites B e C nas instituições que realizam parto.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021b.

CAETANO, Karlla Antonieta Amorim et al. Low immunogenicity of recombinant Hepatitis B vaccine derived from *Hansenula polymorpha* in adults aged over 40 years. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 96, n. 1, p. 118, 2017.

CARVALHO, Marília Sá; NOBRE, Flavio Fonseca. [Editorial]. **Cadernos de Saúde Pública** [online]. 2001, v. 17, n. 5 [Acessado 19 Maio 2022] , pp. 1056-1057. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000500001>.

CARVALHO, Marília Sá; SOUZA-SANTOS, Reinaldo. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 361-378, 2005.

CARVALHO, Marília Sá; SOUZA-SANTOS, Reinaldo. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 361-378, 2005.

CASTANÕN, Laura Rosane Silva; CABRAL, Patrick Rodrigues Fleury. Hepatite B na gestação. **Revista Miríade Científica**, v. 4, n. 2, 11 set. 2019.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases**. Abr 2015; 13 ed: 149-174

CHANG, Yung-Chieh et al. Hepatitis B virus vaccination booster does not provide additional protection in adolescents: a cross-sectional school-based study. **BMC public health**, v. 14, n. 1, p. 991, 2014.

CHILAKA, Victor N.; KONJE, Justin C. Viral Hepatitis in pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 256, p. 287-296, 2021.

Costa EP, Coêlho HRA, Fernandes AJG, Ferraz JOA, Moura LSCS et al. Análise quantitativa das sorologias das Hepatites B e C em 2017, em uma capital do Nordeste. **Revinter**, v. 12, n. 3, p. 31-44, 2019.

COSTA, Letícia Gomes; PAULA, Regiane Cardoso de; IGNOTTI, Eliane. Detecção de infecção pelo vírus da hepatite B nos municípios brasileiros segundo cobertura dos serviços de hemoterapia, no período de 2001 a 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 4, p. 617-626, 2012.

COSTA, Nathália Cristina Pereira da et al. Monitoring of post-vaccination anti-HBs titles vaccine in children and adolescents in the pre-dialysis of chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, n. AHEAD, p. 0-0, 2017.

DOMINGOS, Miguel Jorge Lourenço. **Avaliação e otimização do processo de distribuição de vacinas**. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Algarve, 2016.

DRUCK, Suzana et al. **Análise espacial de dados geográficos**. Brasília: Embrapa, 2004.

DUARTE, Geraldo et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, 2021.

ESTEVES, A. P. V. S. et al. Hepatite b na gestação e os cuidados prestados aos recém-nascidos. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**. v. 3, n. 1, 2019.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **Journal of hepatology**, v. 67, n. 2, p. 370-398, 2017.

EVANGELISTA, Camila Brígida DE ABREU et al. Aspectos epidemiológicos da hepatite B no município de Teresina. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e7029-e7029, 2021.

FALAVINA, Larissa Pereira; LENTSCK, Maicon Henrique; MATHIAS, Thais Aidar de Freitas. Tendência e distribuição espacial de doenças infecciosas em gestantes no estado do Paraná-Brasil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, 2019.

FARIAS, Norma Suely de Oliveira et al. Ocorrência de hepatite B em gestantes e seguimento de crianças expostas no estado de São Paulo, em 2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2019443, 2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Hepatites Virais na Gravidez: Protocolos FEBRASGO**. 2018. Disponível em: <http://www.grupoamigo.com.br/admin/wp-content/uploads/2018/10/Hepatites-virais-na-gravidez.pdf>.

FEREZIN, Rafael Isolani; BERTOLINI, Dennis Armando; DEMARCHI, Izabel Galhardo. Prevalência de sorologia positiva para HIV, hepatite B, toxoplasmose e rubéola em gestantes do noroeste paranaense. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 2, p. 66-70, 2013.

FERNANDES, Carla Natalina da Silva et al. Prevalência de soropositividade para hepatite B e C em gestantes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, p. 89-96, 2014.

FERREIRA, Marcelo Simão; BORGES, Aécio Sebastião. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 4, p. 451-462, 2007.

FIGUEIREDO, Izabela Rodrigues et al. Hepatite B congênita: uma revisão. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. v. 5, n. 2, p. 322-332, 2016.

FIGUEIRÓ-FILHO, Ernesto Antonio et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, p. 181-187, 2007.

FONSECA, José Carlos Ferraz da. História natural da hepatite crônica B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 672-677, 2007.

FRANCISCO, P. M. S. B. et al. Vacinação contra hepatite B em adolescentes residentes em Campinas, São Paulo, Brasil. **Rev bras epidemiol**, v. 18, n. 3, p. 552-67, 2015.

FREIRE, Jacielma de Oliveira et al. Prevalência de HIV, Sífilis, Hepatites B e C em gestantes de uma maternidade de Salvador. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 945-953, 2021.

GARNELO, Luiza et al. Avaliação da atenção pré-natal ofertada às mulheres indígenas no Brasil: achados do Primeiro Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00181318, 2019.

GILCA, Vladimir et al. Long-term persistence of immunity after vaccination of pre-adolescents with low doses of a recombinant hepatitis B vaccine. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 9, n. 8, p. 1685-1690, 2013.

GISH, Robert G. et al. Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. **Antiviral research**, v. 121, p. 47-58, 2015.

- GIUMBELLI, Thaís. Características clínicas, sorológicas e farmacológicas dos portadores de Hepatite B do Oeste de Santa Catarina. **Medicina-Tubarão**, 2018.
- GRUHN, Eduarda Grigol et al. Análise epidemiológica e manejo de gestantes portadoras de hepatite B acompanhadas no centro especializado de doenças infecto parasitárias da cidade de Cascavel (PR). **Revista Thêma et Scientia**, v. 10, n. 1E, p. 131-141, 2020.
- HAFFNER, Caio et al. Hepatite B na gestação e os cuidados prestados aos recém-nascidos. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 3, n. 1, 2019.
- HENN, Mariana Lora; KUNZ, Rafaela Zarpelon; MEDEIROS, Arlete Ferrari Rech. Análise do tratamento dos pacientes com Hepatite B Crônica no município de Chapecó-SC. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 1, p. 02-09, 2019.
- IANNACONE, Matteo; ANDREATA, Francesco; GUIDOTTI, Luca G. Immunological insights in the treatment of chronic hepatitis B. **Current Opinion in Immunology**, v. 77, p. 102207, 2022.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Malha territorial**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais.html>. Acessado em 25 de maio de 2021.
- JORGE, Alex S. et al. Hepatitis B prophylaxis in newborns: A cross-sectional study of 7-year attendance in a public hospital of Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 47, n. 9, p. 1107-1111, 2019.
- JOSHI, Shivali S.; COFFIN, Carla S. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics. **Hepatology communications**, v. 4, n. 2, p. 157-171, 2020.
- KINFE, Hailay; SENDO, Endalew Gemechu; GEBREMEDHIN, Ketema Bizuwork. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection and Factors Associated with Hepatitis B Virus Infection Among Pregnant Women Presented to Antenatal Care Clinics at Adigrat General Hospital in Northern Ethiopia. **International Journal of Women's Health**, v. 13, p. 119, 2021.
- KUPEK, Emil; OLIVEIRA, Juliana Fernandes de. Transmissão vertical do HIV, da sífilis e da hepatite B no município de maior incidência de AIDS no Brasil: um estudo populacional no período de 2002 a 2007. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 478-487, 2012.
- LAO, Terence T. Hepatitis B—chronic carrier status and pregnancy outcomes: An obstetric perspective. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, 2020.
- LAUNAY, Odile; FLORET, Daniel. Vaccination contre l'hépatite B. **médecine/sciences**, v. 31, n. 5, p. 551-558, 2015.
- LIANG, T. Jake. Hepatitis B: the virus and disease. **Hepatology**, v. 49, n. S5, 2009.
- LIAO, Yun et al. Precore mutation of hepatitis B virus may contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e38394, 2012.

- LIU, Jihong et al. Prevalence of hepatitis B virus infection and its associated factors among 15,461 pregnant women in Yunnan province, China. **Annals of Epidemiology**, v. 49, p. 13-19, 2020.
- LIU, Yong et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B patients with coexistence of HBsAg and anti-HBs. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146980, 2016.
- LOBO, Lorena Cavalcante et al. Characterization of the rapid test for HIV/AIDS, syphilis and viral hepatitis in pregnant women. **Mundo saúde (Impr.)**, p. [281-305], 2019.
- LOCARNINI, Stephen et al. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 1, p. S76-S86, 2015.
- LOK, Anna S. et al. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. **Hepatology**, v. 66, n. 4, p. 1296-1313, 2017.
- LOPES, Keven Almeida et al. Diagnósticos das hepatites virais. In: Mostra de Inovação e Tecnologia São Lucas (2763-5953), v. 2, n. 1, p. 92-94, 2021.
- LUNA, Expedito José de Albuquerque et al. Eficácia e segurança da vacina brasileira contra hepatite B em recém-nascidos. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 6, p. 1014-1020, 2009.
- MACLACHLAN, Jennifer H.; LOCARNINI, Stephen; COWIE, Benjamin C. Estimating the global prevalence of hepatitis B. **The Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1515-1517, 2015.
- MELLO, Rodolpho Ferreira et al. Revisão sobre a epidemiologia da hepatite b no estado do Rio de Janeiro. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 1, 2019.
- MELO, Márcio Cristiano de et al. Variação anual percentual de doses vacinais para hepatite B na região Sudeste do Brasil. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 4, 2018.
- MORAES, José Cássio; LUNA, Expedito José de Albuquerque; GRIMALDI, Rosária Amélia. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. **Revista de Saúde Pública** v. 44, n. 2, p. 353–359, 2010.
- MORAES, Pilar Maria de Oliveira et al. Amamentação e Hepatite B na Amazônia Oriental Brasileira: linha do cuidado perinatal e objetivos do desenvolvimento sustentável–Agenda 2030. **A Obra Prima: a arte de cuidar no início da vida**, 2021.
- NAKANO, Larissa Akeme et al. Avaliação da prevalência de transmissão vertical de hepatite B em duas gerações consecutivas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, p. 154-158, 2018.
- NEVES, Carlos Eugênio Vasconcelos. **Estudo de análise eficiência sobre a vacinação contra hepatite B**. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso em Gestão Pública na Saúde) - Universidade de Brasília, 2016.
- NUNES, Heloisa Marceliano et al. As hepatites virais: aspectos epidemiológicos, clínicos e de prevenção em municípios da Microrregião de Parauapebas, sudeste do estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 8, n. 2, p. 29-35, 2017.

NUNES, Jomar Diogo Costa et al. Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: A public health alert. **Annals of Hepatology**, v. 22, p. 100272, 2021.

ODENWALD, Matthew August; PAUL, Sonali. Viral hepatitis: Past, present, and future. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 14, p. 1405, 2022.

OLIVEIRA, Candida Maria Abrahão de et al. Contágio intradomiciliar e status vacinal entre comunicantes de portadores do vírus da hepatite B. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 3, 2020.

OLIVEIRA, Lara Fabiana Maia de et al. Hepatite B e C em centro de testagem e aconselhamento—aspectos atuais. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 7545-7557, 2022.

OLIVEIRA, Renato da Silva. Hepatite B: um estudo revisão de literatura. **Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, v. 6, n. 11, p. 30-38, 2021.

PAN, Calvin Q. et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 24, p. 2324-2334, 2016.

PENG, Wenting et al. Comparison of tenofovir alafenamide and entecavir for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. **Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical Sciences**, v. 47, n. 2, p. 194-201, 2022.

PEREIRA, Carlos Arthur Holanda Filgueiras et al. Cobertura vacinal para Hepatite B na Amazônia brasileira e os riscos à transmissão vertical. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e25510817027-e25510817027, 2021.

PESSOA, Mário Guimarães; MORAES, Adriano. Hepatites virais na gravidez. **Femina**, v. 47, n. 1, p. 37-41, 2019.

PIMENTA, Raissa de Sousa Marinho et al. Hepatite B na Amazônia: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e6203-e6203, 2021.

PINTO, Cathianne Sacramento et al. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021.

PUDELCO, Priscila; KOEHLER, Andreia Eloize; BISETTO, Lúcia Helena Linheira. Impact of vaccination in the reduction of hepatitis B in Paraná. **Revista Gaúcha de Enfermagem** v. 35, n. 1, p. 78–86, 2014.

RAMOS, Roberta de Souza Pereira da Silva et al. Análise espacial da mortalidade fetal por sífilis congênita no Município do Recife-PE-Brasil entre 2007 e 2016. **Escola Anna Nery**, v. 26, 2022.

RAMOS, Roberta de Souza Pereira da Silva; RAMOS, Vânia Pinheiro. Análise espacial como ferramenta de identificação de áreas prioritárias de intervenção para prevenção da sífilis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 3733-3742, 2021.

REDE NACIONAL DA PRIMEIRA INFÂNCIA (RNPI). **Primeira Infância e Gravidez na Adolescência**. 2015. Disponível em: <http://primeirainfancia.org.br/wp->

[content/uploads/2015/01/Cartilha-Gravidez-Adol-FINAL-HD.pdf](#). Acessado em 25 de maio de 2021.

REIS, Flavia Murillo de Moura. **História natural da hepatite b aguda:** uma experiência de 20 anos em ambulatório de referência. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Medicina Tropical] - Instituto Oswaldo Cruz; Rio de Janeiro, 2019.

ROMANÒ, Luisa et al. Lessons learnt over two decades of vaccination against hepatitis B in Italy. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 56, n. 1, p. E12, 2015.

SANSON, Marina Cordeiro Gomes et al. Prevalência e perfil epidemiológico da Hepatite B em gestantes: um estudo populacional em uma cidade da Amazônia Ocidental brasileira, no período de 2007 a 2015. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, p. 711-721, 2018.

SANTOS, Adênia Mirelly et al. FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DA HEPATITE B. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS**, v. 5, n. 3, p. 39-39, 2019.

SANTOS, Eliane Cristina da Cruz; PEREIRA, Maria Auxiliadora. Situação epidemiológica brasileira sobre as hepatites B e C no período de 2000 a 2016 Brazilian epidemiological situation about hepatitis B and C in the period from 2000 to 2016. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 18612-18629, 2021.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Mato Grosso. **Doença silenciosa é responsável por 80% das mortes por câncer de fígado**. 2017. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/noticia/4886>

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. Centro de Epidemiologia. Divisão de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Hepatites Virais e Tuberculose. **Boletim Epidemiológico**. Hepatites Virais. 2018. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/boletimhepatitesvirais2018.pdf

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Pernambuco. Diretoria Geral de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Boletim Hepatites Virais**. 2019. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/boletim_hepatites_virais_pe_2019_versao_30.07.2019.pdf

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Pernambuco. Diretoria Geral de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Boletim Hepatites Virais**. 2021. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/informe_hepatites_pe_2021.pdf

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Santa Catarina. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina. Gerência de IST/HIV/AIDS e Doenças Infecciosas Crônicas. **Hepatites Virais**. 2021. Disponível em: <https://www.dive.sc.gov.br/phocadownload/boletim-barriga-verde/hepatites-virais/BBVHepatitesVirais2021.pdf>

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Cuiabá. **Vigilância Epidemiológica das Hepatites Virais**, Cuiabá-MT. 2019. Disponível em: <http://201.24.3.67:8080/portal/upload/arquivos/20191001081346000487.pdf>

SHAO, Zhili et al. Update on viral hepatitis in pregnancy. **Revista Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 84, n. 3, p. 202–206, 2017.

SHEDAIN, Purusotam Raj et al. Prevalence and Mother-to-newborn Transmission of Hepatitis B Virus in Tertiary Care Hospital in Nepal. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 17, n. 3, p. 278-284, 2019.

SHOUVAL, Daniel; ROGGENDORF, Hedwig; ROGGENDORF, Michael. Enhanced immune response to hepatitis B vaccination through immunization with a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. **Medical microbiology and immunology**, v. 204, n. 1, p. 57-68, 2015.

SILVA, Cristiane Ferraz da; ARAÚJO Carla Luzia França; ARAÚJO, Marcela Matviyc de. Oferta do teste sorológico para hepatite B durante o pré-natal: a vivência das puérperas. **Revista de enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 58-63, 2015.

SILVA, Hioara Kely Arcanjo da et al. Fatores de risco associados a persistência da sífilis gestacional: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e31111629203-e31111629203, 2022.

SILVA, Rhafaella Karlla Costa Santana da et al. **Análise espacial da taxa de homicídios nos municípios do estado de Alagoas no ano de 2010**. Dissertação (Mestrado em Economia). Universidade Federal de Alagoas (UFAL) – Maceió. 2019.

SILVA, Tais Gonçalves Querino da et al. Atualização em hepatite b: revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 97930-97946, 2020.

SILVA, Thales Philippe Rodrigues da et al. Análise espacial da vacinação contra hepatite B em gestantes em área urbana no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1173-1182, 2021.

SIQUEIRA, Leila das Graças et al. Avaliação da organização e funcionamento das salas de vacina na Atenção Primária à Saúde em Montes Claros, Minas Gerais, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 557-568, 2017.

SIQUEIRA, Mauro Luiz Barbosa et al. Estudo da incidência da Hepatite B em gestantes atendidas pela unidade municipal de saúde de Rondonópolis, MT. **Biodiversidade**, v. 16, n. 2, 2017.

SKALINSKI, Lacita Menezes; COSTA, Maria da Conceição Nascimento; TEIXEIRA, Maria da Glória Lima. Contribuições da análise espacial para a compreensão da dinâmica de transmissão da dengue: revisão integrativa. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 7, n. 1 (Jan-Mar), p. 53-63, 2018.

SOARES, Danyela Mercury et al. Enfermagem: realidade da imunização contra Hepatite B de um hospital do norte de Minas Gerais. **Escola Anna Nery**, v. 19, n. 4, p. 692-701, 2015.

- SOARES, Karllian Kerlen Simonelli et al. Análise espacial da sífilis em gestantes e sífilis congênita no estado do Espírito Santo, 2011-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2018193, 2020.
- SOUSA, Andréia Raniely DE ALMEIDA et al. Estudo Epidemiológico sobre Hepatite na Região Nordeste entre 2010 a 2018 através de dados do DATASUS. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 2, p. e9391-e9391, 2021.
- SOUTO, Francisco José Dutra. A hepatite B e os movimentos migratórios no Estado de Mato Grosso, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 63-68, 2004.
- SOUTO, Francisco José Dutra. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 11-23, 2016.
- SOUZA, Camila Lucas de et al. Teste anti-HBs pós-vacinação entre trabalhadores da saúde: mais econômico que manejo pós-exposição para Hepatite B. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, 2020.
- SOUZA, Marilen Queiroz DE; ROCHA, Tiago Benoliel. Hepatite B-Estudo sobre HBV vírus, Sintomas, Transmissão e Diagnóstico. **Acta de Ciências e Saúde**, v. 2, n. 2, p. 75-92, 2014.
- SOUZA, Marinilde Teles et al. Prevalence of hepatitis B among pregnant women assisted at the public maternity hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, p. 517-520, 2012.
- STOPA, Sheila Rizzato et al. Acesso e uso de serviços de saúde pela população brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 2017.
- TENÓRIO, Laine Vilarim et al. Fatores que dificultam o diagnóstico precoce da sífilis na gestação. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e377997225-e377997225, 2020.
- TERRAULT, Norah A. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. **Hepatology**, v. 67, n. 4, p. 1560-1599, 2018.
- TSAI, Kuen-Nan; KUO, Cheng-Fu; OU, Jing-Hsiung James. Mechanisms of hepatitis B virus persistence. **Trends in microbiology**, v. 26, n. 1, p. 33-42, 2018.
- UCHÔA, Natália Tenório de Mendonça et al. Seroprevalence of infection by syphilis, HIV 1/2, toxoplasmosis, hepatitis B and hepatitis C in pregnant women assisted by the health service of Penedo-AL. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. E0811521158-e0811521158, 2022.
- VARGAS, Ludy et al. Seroprevalence and factors associated with Human Immunodeficiency virus, Human T lymphotropic virus and Hepatitis B/C infections in parturient women of Salvador–Bahia, Brazil ☆. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, p. 279-287, 2020.
- VIANA, Daniel Rodrigues et al. Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 3, p. 73-79, 2017.

VIEIRA, Camila Cristina da Rosa; FANDARUFF, Kelly Karoline; HEINEN, Letícia Borges da Silva. A situação epidemiológica da hepatite B no Brasil. **Seminário Transdisciplinar da Saúde**, n. 03, 2018.

VILAÇA, David Henrique Vieira et al. A taxa de mutação pre-core em pacientes com hepatite B crônica correlacionada ao HBeAg: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1710-1718, 2019.

VIVALDINI, Simone Monzani et al. Exploratory spatial analysis of HBV cases in Brazil between 2005 and 2017. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 23 de abr 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection**. March 2015; 166p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis B**. 2021. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 23 de abr 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy**. Geneva: World Health Organization; 2020.

WU, Yuchao et al. Efficacy and safety of antiviral therapy for HBV in different trimesters of pregnancy: systematic review and network meta-analysis. **Hepatology international**, v. 14, n. 2, p. 180-189, 2020.

XIAO, bo et al. Observation of the effect of the pregnancy complicated with the hepatitis B infection on the lying-in women and neonates. **Saudi Journal of Biological Sciences**. v. 26, p. 1978-1981, 2019.

YUEN, Man-Fung et al. Hepatitis B virus infection. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2018.

ZICA, Letícia Maia et al. Hepatites virais na gestação e a importância do pré-natal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6574-e6574, 2021.

ANEXO A – NORMAS DO PERIÓDICO “ARQUIVOS DE GASTROENTEROLOGIA”

fim /app/opac/webapp/.../data/pages/ag/pedboard.htm inicio /app/opac/webapp/.../data/pages/ag/pinstruc.htm

Instruções aos autores

Escopo e política

Publica contribuições originais e inéditas (de pesquisadores nacionais e estrangeiros), que sejam compatíveis com os objetivos da Revista e estejam adequadas aos padrões científicos e editoriais.

A submissão do manuscrito implica que o trabalho na íntegra ou parte(s) dele não tenha sido publicado em outra fonte ou veículo de comunicação e que não esteja sob análise em outro periódico para publicação.

São aceitos estudos de natureza original, clínicos ou cirúrgicos, técnicas e estudos de epidemiologia. Artigos de Revisão são aceitos apenas a convite do Conselho Editorial. Relatos de casos não são aceitos. As seções de Artigo Original são: Endoscopia, Cirurgia, Hepatologia, Motilidade Digestiva, Gastroenterologia Clínica, Cirurgia Experimental, Gastroenterologia Pediátrica, Patologia Clínica de Gastroenterologia e Nutrição.

Além disso, publica Editoriais, Carta ao Editor, Consenso, Comunicação Breve e Suplementos.

A avaliação do trabalho é feita de forma imparcial, incógnita e geralmente paritária (peer review), omitindo-se aos examinadores, qualquer identificação da origem do artigo. O tempo estimado para o processo é de 90 dias a partir da submissão. O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre a aceitação para publicação é tomada pelo Conselho Editorial.

Nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A **Arquivos de Gastroenterologia** está disponível online com um acesso aberto e livre. Não é necessário solicitar ao periódico a permissão para cópia eletrônica, desde que o crédito apropriado seja dado à fonte original.

Forma e preparação de manuscritos

Regras gerais

O texto deve estar no idioma inglês.

O número de autores é limitado a seis para os Artigos Originais, e três para Comunicação Breve. Exceções podem ser feitas no caso de estudos multicêntricos.

Para Comunicação Breve, recomenda-se que não ultrapasse mais de 2500 palavras. Pode conter uma figura e uma tabela. As referências não devem exceder a 15.

Artigos de pesquisa envolvendo seres humanos devem indicar, na seção Métodos, sua expressa concordância com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes. As pesquisas com humanos devem trazer o número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os estudos brasileiros devem estar de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para estudos fora do Brasil, devem estar de acordo com a Declaração de Helsínque.

Estudos envolvendo animais devem explicitar o acordo com os princípios éticos internacionais (por exemplo, *Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain*, publicada em PAIN, 16:109-110, 1983) e instruções nacionais (Leis 6638/79, 9605/98, Decreto 24665/34) que regulamentam pesquisas com animais e trazer o número do parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal.

Para os ensaios clínicos, é obrigatória a apresentação do número do registro do ensaio clínico. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço:
<http://www.who.int/ictpr/network/primary/en/index.html>.

Recomenda-se uma carta de apresentação destacando a intenção de publicar no periódico **Arquivos de Gastroenterologia** e a importância desta pesquisa e publicação. Esta carta deve ser escrita no campo "Author's Cover Letter" no cadastro on-line.

Por determinação do SciELO, a adoção do ORCID como identificador dos autores passará a ser obrigatória a partir de janeiro de 2019. Portanto, a revista Arquivos de Gastroenterologia estimula os autores a criarem seus ORCID. A partir de 1 de julho de 2018 será obrigatório o cadastro do ORCID de todos os autores durante a submissão de artigo.

Formato

O manuscrito submetido deve ser enviado em formato Microsoft Word e organizado da seguinte forma:

- 1) Título em inglês e português. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 2) Nomes dos autores e suas afiliações. Não insira cargos, funções ou adjetivos.
- 3) Para cada autor deve ser descrita em inglês a sua participação no estudo. As contribuições são, por exemplo: coleta de dados, execução de pesquisa, redação de texto, análise estatística, etc.
- 4) Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado.
- 5) Orcid de todos os autores.
- 6) Declarar se há ou não conflito de interesse, subsídio ou outro apoio financeiro; os patrocinadores devem ser declarados.
- 7) Resumo estruturado (Contexto, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão). O Resumo deve ser enviado tanto em inglês como em português (de 200 a 600 palavras). Abreviações, notas e referências devem ser evitados. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 8) Descritores (de 3 a 10). Utilize sempre termos da lista Medical Subject Headings (MeSH) do MEDLINE. Informação disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. A pesquisa também pode ser feita no portal Descritores em Ciências da Saúde, em "Consulta ao DeCS", disponível em: <http://decs.bvs.br/>
- 9) Recomendamos a seguinte divisão dentro do artigo: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos.
- 10) Todos os colaboradores que não sejam autores podem ser mencionados na seção de Agradecimentos.
- 11) Referências - A Arquivos de Gastroenterologia adota as normas Vancouver. Texto completo em: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Cite as referências no texto usando algarismos arábicos na ordem de citação, entre parênteses. Não organize a lista em ordem alfabética. Para até seis autores, todos devem ser citados. Para mais de seis autores, inclua "et al.".
 - 12) Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos. De preferência, anexadas ao artigo em JPG ou PNG. Se estiverem dentro do artigo, devem vir ao fim, após as referências. Nunca devem ser colocadas no meio do texto.
 - 13) Tabelas (em formato Microsoft Word ou Excel) - Intitula-se Tabela apenas quando há resultados numéricos. Explicações e abreviaturas devem ser colocadas em notas de rodapé da tabela.
 - 14) Figuras - Nomeie como "Figura" sempre que for: questionário escrito, fotografias, gráficos e desenhos. Eles devem ser enviados em formato digital de alta resolução (2 mb). As figuras devem conter um pequeno texto sobre o assunto.

Envio de manuscritos

As submissões devem ser realizadas somente através da interface ScholarOne, no portal SciELO:

<http://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>

Reiteramos que nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com um acesso aberto e livre.

E-videos

Autores:

- E-videos pode ter no máximo seis (6) autores.
- Incluir a identificação dos autores conforme instruções gerais da revista: não insira posições de pessoal ou adjetivos semelhantes.
- Inclua o departamento e a instituição onde o trabalho foi realizado.
- O nome, o número de telefone e o endereço eletrônico do autor a quem as provas e pedidos de eventual revisão devem ser enviados.

Texto principal:

- Título: (em inglês e português). Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- Texto: não mais do que 400 palavras
- Colocar a legenda do vídeo abaixo do texto principal e esta deve ser o mais curta possível (máximo de 40 palavras).

Vídeo:

- Apenas um (1) vídeo é permitido para cada submissão.
- Por favor, mantenha atenção para não aparecer qualquer identificação como nome ou número institucional do paciente.
- Apenas os formatos AVI ou MP4 são aceitáveis.
- O tempo do vídeo não deve exceder 4 minutos.
- Certifique-se de que as etapas e/ou os principais achados são explicados e destacados no vídeo com títulos de sobreposição.

Figuras:

- No máximo seis (6) imagens podem ser submetidas: submeta separadamente em formato TIFF ou JPEG com pelo menos 300 dpi. Cada uma deve ter um número e uma legenda.

Referências:

- As regras de referências (não mais do que seis) são as mesmas que as dos artigos originais. Por favor, leia nas regras gerais acima. Devem ser citadas no texto principal.

ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO**Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: A public health alert**

(publicado na Revista Annals of Hepatology. Fator de impacto: 2.4. Qualis B2)



Contents lists available at ScienceDirect

Annals of Hepatology

journal homepage: www.elsevier.es/annalsofhepatology

Original article

Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: A public health alert



Jomar Diogo Costa Nunes^{a,*}, Diego Luz Felipe da Silva^b, Lena Maria Barros Fonseca^c, Ilana Mirian Almeida Felipe^d, Beatriz Rossetti Ferreira^e, Rodrigo de Carvalho Santana^g, Ana de Lourdes Candolo Martinelli^h, Antônio Augusto Moura da Silva^f, João Renato Rebello Pinho^{i,j,1}, Michele Soares Gomes Gouvêa^{i,j}, Max Diego Cruz Santos^{b,1}, Thais Feres Moreira Lima^b, Ingrid de Campos Albuquerque^b, Marinilde Teles Souza^b, Maria Josélia Diniz Moraes^k, Arlene de Jesus Mendes Caldas^c, Letícia Alana Barros Souza^b, Camila Maria Pinheiro de Mello e Silva^l, Adalgisa de Souza Paiva Ferreira^m

^a Graduate Program of Health Sciences, Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil^b Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil^c Department of Nursing, Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil^d Federal University of Maranhão, University College, São Luís, Maranhão, Brazil^e College of Nursing, Department of Maternal-Infant Nursing and Public Health, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil^f Department of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil^g Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil^h Department of Medicine Division of Gastroenterology Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazilⁱ Laboratory of Tropical Gastroenterology and Hepatology "João Alves de Queiroz and Castorina Bittencourt Alves", LIM-07, São Paulo Institute of Tropical Medicine and Department of Gastroenterology, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil^j Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil^k Maranhão Clinical Research Center, University Hospital of the Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil^l Graduate Program of Nursing, Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil^m Department of Medicine, Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 July 2020

Accepted 21 September 2020

Available online 16 October 2020

Keywords:

Hepatitis B

Health impact assessment

Health policy

ABSTRACT

Introduction and objectives: Research has shown that hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) are a worldwide public health problem. This study aims to estimate the prevalence rates of HBV and HDV infection in five municipalities of Maranhão, Northeastern Brazil.

Materials and methods: A total sample between 3856 and 4000 individuals. Questionnaires were used to register sociodemographic characteristics and factors associated with transmission. Patients were tested for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), anti-hepatitis B core antigen (anti-HBc), and antibodies against hepatitis Delta virus (anti-HDV). Factors associated with HBV were detected by means of multivariate Poisson regression.

Results: Overall, 3983 subjects were included. Ninety-two of the participants were HBsAg-positive (2.30%, 95% CI 1.80–2.80), and anti-HBc was detected in 1535 (38.50%, 95% CI 37–40). The factors associated with the presence of anti-HBc were: (1) Municipality ($P < 0.001$); Age ($P < 0.001$); School education ($P < 0.001$); Illicit drug use ($P = 0.001$); non-HBV vaccine ($P = 0.041$). Among the HBsAg carriers, eight were anti-HDV-positive (8.69%, 95% CI 2.90–14.40). The most frequent HBV genotype was D4. The only HDV genotype was HDV-8.

Conclusion: HBV exhibited intermediate endemicity in the studied region. Traditional factors were associated with exposure to the virus. The presence of the HDV was confirmed. The most frequent HBV and HDV genotypes were unlike the ones currently described in Brazil.

© 2020 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail address: jomdiogo@yahoo.com.br (J.D.C. Nunes).¹ Bolsista do CNPq – Brasil.<https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.09.016>1665-2681/© 2020 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

In 2015, 257 million people were living with chronic HBV [1]. In Brazil, a recent national survey (2004–2009) in all state capitals found HBsAg seroprevalence rates of 0.63%, 0.48%, 0.37%, 0.31%, 0.31% and 0.26% in the North, South, Northeast, Central-West and Southeast regions and in the Federal District, respectively [2,3]. The results of the above study were included in the review of Ott et al. (2012) and Schweitzer et al. (2015) and were pivotal for defining Brazil as a country with low endemicity [4].

One complicating factor in chronic HBV is co-infection with HDV in which the prevalence of HDV among HBV carriers corresponds to 48–60 million infections globally. [5,6].

HDV main transmission route is parenteral and requires HBsAg for infectivity [7,8]. Its global distribution is heterogeneous; however, despite its link to HBV, their endemicity rates do not always coincide [9,10].

Until recently in Brazil, HDV was thought to be present only in the Western Amazon. However, after studying a sample of HBV-positive individuals in Maranhão State, five cases of HBV-HDV co-infection were detected among patients from a specific region of the state, and surprisingly, the HDV-8 genotype was identified, which had never been described among individuals born outside Africa [11]. In the above population, the HBV genotype D4 was also found in co-infections with HDV-8, suggesting that slave trade might have been responsible for the introduction of these viruses in Maranhão State [12]. Thus, the present study conducted a population-based survey in five municipalities of the above-mentioned region, aiming to estimate the prevalence rates of HBV and HDV infection and to determine the associated factors.

2. Materials and methods

2.1. Study population

The present work is a population-based prevalence study conducted in the Northeast region of Brazil, in the municipalities Urbano Santos (24,573 inhabitants), Axixá (11,407 inhabitants), Morros (17,783 inhabitants), Icatu (25,145 inhabitants) and Humberto de Campos (26,189 inhabitants) of Maranhão State, from March 2012 to June 2016.

Subjects with at least one year of age and living for at least six months in the studied municipalities were included. The sample was calculated using a 0.5% prevalence of HBsAg (considering the result of the national survey on HBsAg prevalence in the Northeast region [6]), a 0.3% absolute error, a 95% confidence interval (95% CI) and a design effect of 2, thus totaling an estimated sample from 3856 to 4000 individuals.

Participants were selected via cluster sampling, for which municipalities were divided into sectors. With a map of each sector, the first block was drawn, followed by the starting point of the block and then the route. If a block did not render enough samples for the sector, an additional block was drawn, and this cycle was repeated until the sample size of each sector was achieved.

2.2. Data collection

Individual data on socioeconomic and demographic variables, risk factors, alcohol use and hepatitis B vaccination status (assessed by viewing the participant's vaccination card) were collected by trained interviewers who administered a structured questionnaire during home visits.

2.3. Laboratory tests

Blood samples collected after the interview were submitted to enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with commercial kits (Diasorin[®], Italy) to detect HBsAg, anti-hepatitis B core antigen (anti-HBc), anti-HBs and anti-HDV in HBsAg-positive samples.

2.4. Statistical analysis

In the data analysis, anti-HBc was the dependent variable. The relative risk was estimated by means of a multivariate Poisson regression with a robust variance fit, and 95% CIs were calculated.

Variables were selected for the model if they exhibited $P < 0.2$ in the non-fitted analysis. There were no criteria for the removal of variables. Since more than one person per home could be interviewed, estimates were corrected for clustering or agglomeration. Data analysis was performed with Stata[®] software, version 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The level of significance was set at 0.05.

2.5. Ethics Statement

This project was approved by the Human Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão under number 448.731. All adult subjects provided written consent, and a parent or guardian of any child participant provided informed consent on behalf of the child.

3. Result

Overall, 3983 subjects were included in the study: 1496 (37.6%) were living in urban and 2487 (62.4%) in rural areas. Table 1 shows the frequency distributions of demographic (municipalities), socioeconomic (sex, skin color, age, education, marital status and family income) and epidemiological factors (history of blood transfusion, alcohol use, drug use, needle sharing, tattoos, piercings, acupuncture, sex life, condom use, number of partners and number of hepatitis B vaccine doses) in the studied population.

Prevalence: HBsAg, anti-HBc and anti-HBs prevalence rates are described in Table 2. Among the 92 HBsAg carriers, three (3.26%) exhibited atypical serological profiles (coexistence of HBsAg and anti-HBs) and have been described in a previous paper [13]. The overall prevalence of anti-HBc was 38.5% (95% CI: 37.0–40.0). The studied municipalities exhibited differences in prevalence: Axixá = 17.5% (95% CI: 14.4–20.9), Morros = 44.8% (95% CI: 41.4–48.3), Icatu = 40.3% (95% CI 36.6–44.1), Humberto de Campos = 43.1% (95% CI: 40.2–46.1) and Urbano Santos = 38.8% (95% CI: 35.1–42.6).

Among HBsAg carriers, eight were positive for anti-HDV (8.69%; 95% CI = 2.90–14.40), among which four were from the municipality of Humberto de Campos, two from Morros and two from Urbano Santos.

Table 3 exhibits the results of non-fitted analysis between the studied variables and positive anti-HBc, with the respective incidence-rate ratios (IRRs) and 95% CIs. The reference category was the one with the lowest transmission risk, and variables with $P < 0.2$ were selected for the fitted model.

Table 4 shows the results of multivariate analysis. Compared to Axixá, the municipality of Morros exhibited a two-fold higher risk of contact for anti-HBc (IRR = 2.54, 95% CI = 2.02–3.20), followed by Humberto de Campos (IRR = 2.1, 95% CI = 1.52–2.90), Urbano Santos (IRR = 1.66, 95% CI = 1.16–2.36) and Icatu (IRR = 1.6, 95% CI = 1.05–2.43). Age was the associated factor, and an age above 60 years increased the risk three-fold (IRR = 3.03, 95% CI = 2.13–4.29). Education was also associated, and five or more years of schooling exhibited higher protection against infection (IRR = 0.74, 95%

Table 1
Profile of demographic, socioeconomic and epidemiological variables of hepatitis B. Maranhão State, Brazil, 2012–2016 (n= 3983).

Variables	N	%
Municipality		
Axixá	532	13.4
Morros	802	20.1
Humberto de Campos	1064	26.7
Icatu	654	16.4
Urbano Santos	931	23.4
Sex		
Male	1680	42.2
Female	2303	57.8
Skin color		
White	474	11.9
Black	651	16.3
Brown	2858	71.8
Age (years)		
1–15	1381	34.7
16–30	1063	26.7
31–60	1195	30.0
60 and above	344	8.6
Education level		
Illiterate	326	8.3
1–4 years	2391	60.8
5 years or more	963	24.5
Does not apply	253	6.4
Marital status		
No partner	2455	62.4
Married	744	18.9
Unmarried union	738	18.7
Family income (minimum wage)		
More than 1	1712	43.0
Less than 1	2119	53.2
Ignored	152	3.8
Blood transfusion		
No	3762	95.4
Yes	180	4.6
Alcohol use		
No	2762	69.3
Yes	1221	30.7
Illicit drug use		
Has never used	2378	59.7
Has used	299	7.5
Uses	332	8.3
Ignored	974	24.5
Shared needles		
No	1596	40.1
Yes	2387	59.9
Tattoos		
No	3852	96.7
Yes	131	3.3
Piercings		
No	3952	99.2
Yes	31	0.8
Acupuncture		
No	3974	99.8
Yes	9	0.2
Sex life		
Has never had sex	1607	40.3
Active	1887	47.4
Inactive	489	12.3
Condom use		
Always	459	11.5
Sometimes	743	18.7
Never	933	23.4
Ignored	241	6.0
Does not apply	1607	40.3
Number of partners		
Only 1	1752	44

Table 1 (Continued)

Variables	N	%
More than 1	243	6.1
Ignored	381	9.6
Does not apply	1607	40.3
Promiscuity (more than two partners in six months)		
No	1638	41.1
Yes	209	5.2
Ignored	170	4.3
Does not apply	1966	49.4
Number of Hepatitis B vaccine doses		
3 doses	1047	26.3
2 doses	147	3.7
1 dose	117	2.9
0 dose	1338	33.6
Does not know	1334	33.5

Table 2
Profile of HBV hepatitis serum markers. Maranhão State, Brazil, 2012–2016 (n=3983).

HBV serology	n	%	CI (95%)
HBsAg(+) anti-HBc (+)	92	2.3	1.8–2.7
anti-HBc(+) anti-HBs(+)	882	22.1	20.8–23.4
anti-HBc (+) alone	561	14.1	13.0–15.2
anti-HBs (+) alone	800	20.0	18.8–21.3
Negative markers	1648	41.5	39.8–42.9
Total	3983	100	

CI = 0.65–0.84). Illicit drug use (IRR = 1.36, 95% CI = 1.15–1.60) and incomplete vaccination were also associated with contact with HBV.

4. Discussion

The present study, which involved five municipalities of Maranhão State (Northeastern Brazil) and included individuals aged one year and above, identified a 2.3% (95% CI 1.8–2.7) seroprevalence of HBsAg, and eight (8.69%; 95% CI 2.90–14.40) of the HBV carriers were also seropositive for anti-HDV. These results confirmed the notions that the endemicity of HBV in the studied region was higher than expected for the Northeast region of Brazil (0.37%) and that there was, in fact, evidence of a significant presence of HDV.

The seroprevalence of HBsAg found in the present work is different from the current concept that Brazil has low endemicity for HBV (0.65%), according to the last systematic review of papers published between 1965 and 2013 [13], but confirms the information that Brazil still exhibits regions with endemicity above 2%, as reported by Souto (2016) in a recent systematic review of 100 Brazilian studies [14]. This prevalence applies especially to rural areas with precarious socioeconomic conditions, as is the case of the studied region of the present work. Specifically, in Maranhão State, a survey in a 'quilombola' community (descendants of African slaves) found an even higher seroprevalence of HBsAg (12.5%) [15].

In the evaluation of anti-HBc seropositivity (an indicator of the overall HBV infection rate), the sample exhibited a value of 38.5%, which is also above the means of both the nation and the Northeastern region, which are estimated at 11.6% and 11.7%, respectively [2,3], but is in agreement with the findings of a study from another municipality of the rural zone of Maranhão State (40.7%) [16], which is a different region from that studied in the present study. This finding suggests that Maranhão State is, in fact, a Brazilian state where HBV infection is a more significant aggravation than what is considered for most regions of the country because the results found here are equal to or above those of recent Brazilian studies on high-risk populations, including prison inmates, HIV-positive individuals or

Table 3
Non-fitted analysis of factors associated with HBV infection (anti-HBc-positive). Maranhão State, Brazil, 2012–2016 (n= 3983).

Variables	N	IRR	95% CI	P value
Municipality				<0.001
Axixá	532	1	–	
Morros	802	2.56	1.90–3.46	
Humberto	1064	2.47	1.61–3.79	
Icatu	654	2.30	1.47–3.62	
Urbano	931	2.18	1.45–3.28	
Sex				0.319
Male	1680	1	–	
Female	2303	0.94	0.87–1.02	
Skin color				0.008
White	474	1	–	
Black	651	0.86	0.71–1.04	
Brown	2858	0.83	0.73–0.94	
Age				<0.001
1–15 years	1381	1	–	
16–30 years	1063	2.97	2.31–3.82	
31–60 years	1195	5.22	3.66–7.45	
60 years and above	344	6.40	4.35–9.41	
Education Level				<0.001
Illiterate	326	1	–	
1–4 years	2391	0.52	0.46–0.59	
5 years or more	963	0.47	0.40–0.56	
Does not apply	253	0.09	0.04–0.18	
Marital status				<0.001
No partner	2455	1	–	
Married	744	2.48	2.16–2.86	
Unmarried union	738	2.23	2.01–2.48	
Family income (minimum wage)				0.818
More than 1	1712	1	–	
Less than 1	2119	1.04	0.90–1.21	
Ignored	152	0.94	0.68–1.30	
Blood transfusion				0.016
No	3762	1	–	
Yes	180	1.31	1.05–1.64	
Alcohol use				<0.001
No	2762	1	–	
Yes	1221	1.70	1.57–1.84	
Illicit drug use				<0.001
Has never used	2378	1	–	
Has used	299	1.23	1.01–1.50	
Uses	332	1.51	1.25–1.83	
Ignored	974	1.30	1.06–1.58	
Sharing needles				0.004
No	1596	1	–	
Yes	2387	1.19	1.05–1.35	
Tattoos				0.512
No	3852	1	–	
Yes	131	0.88	0.62–1.26	
Piercing				0.207
No	3952	1	–	
Yes	31	0.58	0.25–1.34	
Acupuncture				0.778
No	3974	1	–	
Yes	9	0.86	0.31–2.36	
Sex life				<0.001
Has never had sex	1607	1	–	
Active	1887	3.83	3.11–4.71	
Inactive	489	3.91	3.04–5.04	
Condom use				<0.001
Always	459	1	–	
Sometimes	743	1.19	1.02–1.39	
Never	933	1.52	1.32–1.76	
Ignored	241	1.41	1.22–1.64	
Does not apply	1607	0.34	0.27–0.41	
Number of partners				<0.001
Only 1	1752	1	–	
More than 1	243	0.93	0.86–1.01	
Ignored	381	1.01	0.91–1.10	
Does not apply	1607	0.26	0.21–0.32	
Promiscuity (more than two partners in six months)				<0.001
No	1638	1	–	
Yes	209	0.96	0.83–1.11	
Ignored	170	0.86	0.66–1.12	
Does not apply	1966	0.40	0.34–0.46	

Table 3 (Continued)

Variables	N	IRR	95% CI	P value
Number of Hepatitis B vaccine doses				<0.001
3 doses	1047	1	–	
2 doses	147	1.99	1.46–2.69	
1 dose	117	2.69	1.95–3.70	
0 dose	1338	2.76	1.99–3.83	
Does not know	1334	2.45	1.80–3.32	

those with coagulopathies that require frequent blood transfusions [17–19].

Among the factors associated with higher HBV infection rates were the municipality of residence, older age, lower education level, history of illicit drug use, and absence of vaccines or incomplete vaccinations.

Living in the municipalities of Icatu, Humberto de Campos, Morros or Urbano Santos was independently associated with a higher risk of HBV infection compared with the municipality of Axixá. Even though these municipalities are contiguous, Axixá is classified as having a medium municipal human development index (HDI), whereas the remaining studied municipalities have low municipal HDIs (Brazilian Institute of Geography and Statistics; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE). Lower socioeconomic indices have been associated with higher prevalence of HBV infection, especially when associated with the possibility of horizontal transmission due to inadequate habits of hygiene and disease prevention [20,21], which could explain the results found in the studied region of the present work.

In the same line of reasoning as the above, a higher education level, an important indirect indicator of socioeconomic development, was independently associated with a lower risk of HBV infection. These results have been observed in other national surveys [2,3,22,23] and even in developed countries, such as Italy [24], which further supports the concept that education level is a protective factor for specific infecto-contagious diseases because it is associated with better understanding of risky sexual behaviors, improving the prevention of sexually transmitted diseases (STDs) [25]. It is important to note that a lower education level is directly associated with lower awareness of harboring chronic HBV infection [26] and with a lower vaccination rate [27], thus perpetuating horizontal and vertical virus transmission.

Older age, both here and in other regions of the world [1–3,24], has been associated with HBV infection, thus representing higher chances of exposure to the virus, with sexual activity and with the fact that older individuals have not been submitted to vaccines, which, in Brazil, became compulsory in 1998.

Among the classical risk factors of infection, such as sexual behavior, use of sharp non-disposable materials, and history of blood transfusions [28], only illicit drug use was clearly associated with anti-HBc in this population. Another interesting finding is that most of the individuals who reported the above habit used marijuana or cocaine rather than injection drugs. Thus, this behavior might be associated with mechanisms of transmission that could not be clearly identified here, suggesting that these individuals must be prioritized for prevention.

In the present work, with participants aged one year and above (many with a complete vaccination schedule), we chose to include data on vaccination (yes or no) and the number of registered doses due to the lack of information in the country regarding the effect of the vaccine on the prevention of hepatitis B in the general population. The universal vaccination initiated during the first year of life in Brazil as of 1998 already included populations at risk and was progressively extended until, in 2015, all residents of the country were being covered [29]. As expected, the higher the number of vaccine doses the individual was submitted to, the lower the fre-

Table 4
Factors associated with HBV (anti-HBc-positive), multivariate analysis, Maranhão State, Brazil, 2012–2016 (n=3983).

Variables	n	IRR	95% CI	P value
Municipality				<0.001
Axixá	532	1	–	
Morros	802	2.54	2.02–3.20	
Humberto	1064	2.1	1.52–2.90	
Icatu	654	1.60	1.05–2.43	
Urbano	931	1.66	1.16–2.36	0.478
Sex				
Male	1680	1	–	
Female	2303	0.96	0.88–1.05	0.062
Skin color				
White	474	1	–	
Black	651	0.90	0.77–1.06	
Other	2858	0.89	0.81–0.99	
Age				<0.001
1–15 years	1381	1	–	
16–30 years	1063	2.04	1.56–2.68	
31–60 years	1195	3.03	2.13–4.29	
60 years and above	344	3.46	2.45–4.88	
Education level				<0.001
Illiterate	326	1	–	
1–4 years	2391	0.94	0.86–1.04	
5 years or more	963	0.74	0.65–0.84	
Does not apply	253	0.53	0.29–0.96	
Marital status				0.383
No partner	2455	1	–	
Married	744	1.06	0.96–1.17	
Unmarried union	738	1.07	0.97–1.17	
Blood transfusion				0.970
No	3762	1	–	
Yes	180	1.01	0.87–1.14	
Alcohol use				0.310
No	2762	1	–	
Yes	1221	1.05	0.95–1.16	
Illicit drug use				0.001
Has never used	2378	1	–	
Has used	299	1.24	1.05–1.45	
Uses	332	1.41	1.16–1.71	
Ignored	974	1.36	1.15–1.60	
Sharing needles				0.979
No	1596	1	–	
Yes	2387	1.01	0.91–1.10	
Sex life				0.372
Has never had sex	1607	1	–	
Active	1887	1.37	0.87–2.15	
Inactive	489	1.29	0.84–2.01	
Condom use				0.150
Always	459	1	–	
Sometimes	743	1.04	0.91–1.20	
Never	933	1.13	0.99–1.30	
Ignored	241	1.12	0.90–1.39	
Does not apply	1607	*	*	
Number of partners				0.767
Only 1	1752	1	–	
More than 1	243	1.04	0.94–1.14	
Ignored	381	1.06	0.89–1.25	
Does not apply	1607	1.10	0.75–1.61	
Promiscuity (more than two partners in six months)				0.613
No	1638	1	–	
Yes	209	1.01	0.89–1.15	
Ignored	170	0.94	0.80–1.12	
Does not apply	1966	0.94	0.82–1.07	
Number of Hepatitis B vaccine doses				0.041
3 doses	1047	1	–	
2 doses	147	1.31	1.03–1.67	
1 dose	117	1.39	1.07–1.82	
0 dose	1338	1.19	1.03–1.37	
Does not know	1334	1.23	1.05–1.44	

quency of anti-HBc was. However, among those aged 30 years and above (1539 individuals), only 15% exhibited positivity for anti-HBs alone during data collection, thus demonstrating low vaccination coverage in this age range (a paper addressing the evaluation of the results of vaccination is being elaborated).

One of the most important results of the present study was the confirmation that HDV infection is a reality in Maranhão State since eight of the 92 HBsAg carriers were positive for anti-HDV. Previously published studies from this research describe the HDV and HBV genotypes identified among these 92 HBV carriers, which were confirmed as HDV-8 and HBV-D4 [30,31], as had been suspected. Since there were few HDV cases, the factors associated with infection could not be identified. However, cases were identified in the municipalities of Morros, Humberto de Campos and Urbano Santos. The prevalence of 8.6% in the present study was slightly above that found in Western Europe [32] but was not as high as that described in some African and Asian countries [10,33] and even in the Brazilian Amazon [34]. However, this is one of the few studies with a large sample of the general population of the country outside the Amazon and shows that HDV is a complicating factor that is associated with all of the others identified in Brazil, thus justifying the efforts in which the country is engaged, following the strategy of the WHO to combat viral hepatitis, which is a major global health problem [1], as emphasized in the last World Hepatitis Summit [35].

Of note, the present work has a very representative sample of the population and shows intermediate endemicity of HBV related with living conditions of the population and with the lack of robust preventive measures.

The present work has limitations and strengths. The main strength is the representative sample of these municipalities, given that the main sample was calculated using a prevalence of 0.5% for HBsAg, which is almost one-fifth of the real prevalence, thus allowing a safe analysis of the prevalence and associated factors. Among the limitations are those related to cross-sectional studies and a possible bias of information on sexual behavior and drug use because information was collected via interviews during a single home visit. Precautions, such as training the interviewers and performing individual interviews, were taken in an attempt to reduce these limitations, although they might not have been sufficient to avoid distortions.

5. Conclusion

The findings of the present survey reinforce the heterogeneity of prevalence outside the Brazilian capitals and suggest factors that are associated with HBV transmission, showing the need to improve the use of high-impact strategies already regulated in the country, such as the immunization of children, adolescents and adults, in addition to strategies for the screening of infected individuals and for the prevention of vertical transmission, considering the implementation of new policies for populations at risk, such as illicit drug users. Our results also reinforce the need for further research to determine the real prevalence of HDV infection in the country.

Abbreviations

HBV	hepatitis B
HDV	Delta viral
HBsAg	hepatitis B virus surface antigen
Anti-HBc	anti-hepatitis B core antigen
Anti-HDV	antibodies against hepatitis Delta virus

Authors' contributions

All authors made an intellectual contribution to the research contribution to research taking responsibility for the data and conclusions and approving the manuscript.

Funding

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão – (FAPEMA) [grant: PPSUS-03348/13 and PPP-01263/12]; Brazilian Ministry of Health [grant: 1/2013].

Conflict of interest

None.

References

- [1] World Health Organization. Global Hepatitis Report; 2017. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> Cited 12 Jan 2020.
- [2] Ximenes RA, Figueiredo GM, Cardoso MR, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the north, south, and southeast regions of Brazil, 10–20 years after the beginning of vaccination. *Am J Trop Med Hyg* 2015;1341. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0216> [PMID: 26503280].
- [3] Pereira LM, Martelli CM, Merchan-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, et al. Populationbased multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:240–7.
- [4] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;2212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116> [PMID: 22273662].
- [5] Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis* 2020;221. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz633> [PMID: 31778167].
- [6] Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on Hepatitis Delta Virus. *Antiviral Res* 2020;29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104812> [PMID: 32360949].
- [7] Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;30220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008> [PMID: 32335166].
- [8] Collier KE, Butler EK, Luk KC, Rodgers MA, Cassidy M, Gersch J, et al. Development and performance of prototype serologic and molecular tests for hepatitis delta infection 2018:2095. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20455-5> [PMID: 29391553].
- [9] Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. New epidemiology of hepatitis Delta. *Liver Int* 2020;48. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14357> [PMID: 32077599].
- [10] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9) [PMID: 21511329].
- [11] Barros LM, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JR, Alvarado-Mora MV, Dos Santos A, Mendes-Corrêa MC, et al. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: inheritance from African slaves? *Virus Res* 2011;333. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2011.07.006> [PMID: 21798297].
- [12] Barros LM, Gomes-Gouvêa MS, Kramvis A, Mendes-Corrêa MC, dos Santos A, Souza LA, et al. High prevalence of hepatitis B virus subgenotypes A1 and D4 in Maranhão state, Northeast Brazil. *Infect Genet Evol* 2014;68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2014.03.007> [PMID: 24642137].
- [13] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–55.
- [14] Souto FJ. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;11. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015> [PMID: 26689276].
- [15] Alvarado-Mora MV, Botelho L, Gomes-Gouvêa MS, de Souza VF, Nascimento MC, Pannuti CS, et al. Detection of Hepatitis B virus subgenotype A1 in a Quilombo community from Maranhão, Brazil. *Virology* 2011;415. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-8-415> [PMID: 21867526].
- [16] El Khouri M, Cordeiro Q, Luz DABPd, Duarte LS, Gama MEA, Corbett CEP. Endemic hepatitis b and c virus infection in a Brazilian eastern amazon region. *Arqu Gastroenterol* 2010;35–41.
- [17] Stief AC, Martins RM, Andrade SM, Pompilio MA, Fernandes SM, Murat PG, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;512 [PMID: 21085860].
- [18] Iglecias LM, Puga MA, Pompilio MA, Teles SA, Croda J, Lima LA, et al. Epidemiological study of hepatitis B virus among prisoners with active tuberculosis in Central Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;1509. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0743> [PMID: 27776593].
- [19] Ribeiro Barbosa J, Sousa Bezerra C, Carvalho-Costa FA, Pimentel de Azevedo C, Lopes Flores G, Raima Colares JK, et al. Cross-sectional study to determine the prevalence of hepatitis B and C virus infection in high risk groups in the Northeast Region of Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2017. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14070793> [PMID: 28714924].
- [20] Flores YN, Yee HF, Leng M, Escarce JJ, Bastani R, Salmerón J, et al. Risk factors for chronic liver disease in Blacks, Mexican Americans, and Whites in the United States: results from NHANES IV, 1999–2004. *Am J Gastroenterol* 2008;2231. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02022.x> [PMID: 18671818].
- [21] Altay T, Uskun E, Akcam FZ. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and its correlation with risk factors among new recruits in Turkey. *Braz J Infect Dis* 2012;339. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.06.003> [PMID: 22846121].
- [22] Nascimento MC, Mayaud P, Sabino EC, Torres KL, Franceschi S. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol* 2008;53. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21045> [PMID: 18041005].
- [23] Santos MB, Santos ADD, Silva PPD, Barreto AS, Santos EOD, França AVC, et al. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017;383. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0411-2016> [PMID: 28700058].
- [24] Morisco F, Stroffolini T, Lombardo FL, Guarino M, Camera S, Cossiga V, et al. Prevalence of and risk factors for HBV infection in a metropolitan Southern Italian area: evidence for the effectiveness of universal Hepatitis B vaccination. *Dig Liver Dis* 2017;1257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.06.002> [PMID: 28676420].
- [25] Pettifor AE, Levandowski BA, MacPhail C, Padian NS, Cohen MS, Rees HV. Keep them in school: the importance of education as a protective factor against HIV infection among young South African women. *Int J Epidemiol* 2008;1266. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyn131> [PMID: 18614609].
- [26] Wang Y, Zhou H, Zhang L, Zhong Q, Wang Q, Shen H, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and status of HBV care among rural women who planned to conceive in China. *Sci Rep* 2017;12090. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12005-2> [PMID: 28935971].
- [27] Byrd KK, Lu PJ, Murphy TV. Baseline hepatitis B vaccination coverage among persons with diabetes before implementing a U.S. recommendation for vaccination. *Vaccine* 2012;3376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.055> [PMID: 22472793].
- [28] Stasi C, Silvestri C, Voller F. Emerging trends in epidemiology of hepatitis B virus infection. *J Clin Transl Hepatol* 2017;272. <http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2017.00010> [PMID: 28936408].
- [29] Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunização, 2017; 2020. Available from <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao> Cited 25 February.
- [30] Santos MD, Gomes-Gouvêa MS, Nunes JD, Barros LM, Carrilho FJ, Ferreira AeS, et al. The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: the North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res* 2016;6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.08.003> [PMID: 27515509].
- [31] Cruz-Santos MD, Gomes-Gouvêa MS, Costa-Nunes JD, Malta-Romano C, Teles-Sousa M, Fonseca-Barros LM, et al. High prevalence of hepatitis B subgenotype D4 in Northeast Brazil: an ancient relic from African continent? *Ann Hepatol* 2018;54. <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0010.7535> [PMID: 29311410].
- [32] Ordieres C, Navascués CA, González-Diéguez ML, Rodríguez M, Cadahía V, Varela M, et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;277. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000795> [PMID: 27902514].
- [33] Stockdale AJ, Chaponada M, Beloukas A, Phillips RO, Matthews PC, Papadimitropoulos A, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017:e992. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30298-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30298-X) [PMID: 28911765].
- [34] Braga WS, Castilho MC, Borges FG, Leão JR, Martinho AC, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon – far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;691 [PMID: 23295870].
- [35] The Lancet. Eliminating viral hepatitis: time to match visions with action. *Lancet* 2017;2121. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32856-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32856-8) [PMID: 29143741].