UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**ANDRÉA CRISTINA STABILE**

# INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM USUÁRIOS DE COCAÍNA, *CRACK* E SIMILARES EM CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL

**CAMPO GRANDE**
**2016**

**ANDRÉA CRISTINA STABILE**

# INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM USUÁRIOS DE COCAÍNA, *CRACK* E SIMILARES EM CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL

Tese apresentada como exigência para a obtenção do grau de mestre pelo programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação da Prof.ª Drª. Ana Rita Coimbra Motta de Castro.

**CAMPO GRANDE**
**2016**

**DEDICATÓRIA**

Meus pais, Maria Leonita e Marcos, pelo amor incondicional.
E por tudo que fizeram por mim ao longo de minha vida.

Ao meu marido Edison, pelo amor, compreensão e apoio constante,
obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos.

Minha filha, Ana Clara, continuidade de minha essência,
pelo qual tudo vale a pena.

Não fui Eu que lhe ordenei?
Seja forte e corajoso! Não se
apavore, nem se desanime,
pois o Senhor, o seu Deus,
estará com você por onde você andar.

**Josué 1:9**

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, muito obrigada pela sua graça, amor e misericórdia derramada sobre a minha vida. O Senhor não escolhe os capacitados, mas capacita os escolhidos e capacitou-me para executar cada tarefa que a mim foi confiado, obrigada por me guiar pelo caminho certo, me dando força, confiança, esperança e fé, pois quando não se tem fé, nada se consegue.

A Professora Dr[a.] Ana Rita Coimbra Motta Castro, por ter acreditado e confiado em mim para o desenvolvimento desse trabalho, concordado em me orientar neste momento tão gratificante da minha formação profissional, ajudando-me na sua compreensão e, principalmente, desafiando-me a construí-lo. Por sua disponibilidade, paciência, estímulo e, sobretudo, por permitir que eu realizasse sob sua orientação, com liberdade e segurança, este trabalho, uma grande profissional, mulher admirável, orientadora exemplar.

A Professora Dra. Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira, chefe, amiga, professora orientadora de PIBIC, colega de trabalho que me acompanhou em toda a trajetória acadêmica me incentivando, apoiando, ensinando e confiando em minhas mãos responsabilidades que jamais esperava dar conta.

Aos meus pais Maria Leonita e Marcos, pelo amor, apoio incondicional. Em especial à minha mãe, que sempre acreditou em mim e me incentivou a nunca desistir dos meus sonhos, obrigada pelas suas orações, por enxugar minhas lágrimas e pelas palavras de incentivo durante todos os momentos da minha vida, a senhora é a minha fortaleza.

Ao meu amado esposo Edison, pela sua infinita paciência, compreensão, amor, colaboração durante todo este tempo. Seu amor, apoio, conselhos, por ser um pouco de mãe na minha ausência com nossa amada e querida filha, muito obrigada por estar sempre ao meu lado, você é o bem mais precioso que tenho na vida.

A minha amada e querida filha pela paciência, compreensão, apoio e principalmente por seu amor, que me deu forças de prosseguir até o final, por você fui forte, por você não desanimei, te amo princesa.

Ao grupo de clientes usuários de cocaína, *crack* e similares atendidos em instituições terapêuticas e com atendimento na rua, que, ao concordarem na sua participação, tornaram possível este projeto.

As equipes do consultório de rua, Creas-pop, CAPS-AD, CETREMI, ONG São Francisco a todas as comunidades terapêuticas (Esquadrão da vida feminino e masculino, Antônio Pio, Cerda) e Hospital Nosso Lar, pela atenção e disponibilidade demonstradas em todo o período da coleta de amostras.

Aos amigos e colegas do Centro Obstétrico em especial a enfermeira Luciana chefe querida e amada que muito admiro, pois não mediram esforços para minhas trocas, folgas, amigas queridas do dia a dia Maria Aparecida, Iraci e Nelma, que quando precisava de trocas prontamente se dispunham para me ajudar.

Aos amigos do Laboratório de Virologia do NHU-UFMS que acreditam que a ousadia e o erro são caminhos para as grandes realizações Marco Antônio, Tayana, Grazielli, Larissa, Gabriela, Sabrina, Lívia, Adriana e Luana pelo incentivo, convívio, colaboração e principalmente, pelo ombro amigo de que tantas vezes precisei.

Às minhas amadas irmãs Alessandra, Ana Paula, Amanda e amado querido irmão Marcos pelo carinho, incentivo e apoio oferecido durante os vários momentos da minha vida, vocês são importantes para mim.

A minha querida sogra, cunhados e cunhada, obrigado pelo amor, torcida, orações e apoio em todos os momentos da minha vida e por compreender muitas vezes a minha ausência durante este trabalho.

Aos Professores Doutores do Programa PPGFARMÁCIA CCBS que participaram e incentivaram novas conquistas do saber.

Às minhas parceiras que dividiram comigo a responsabilidade desse projeto, Viviane e Paula, parceiro Elizeu muito obrigada, chegamos ao fim de mais um trabalho e sem a ajuda de vocês não seria possível a sua conclusão.

À Ritinha, por sempre manter os materiais prontos para usarmos nas coletas e sorologias e pelos infinitos algodões para as coletas.

A FUNDECT, pelo apoio financeiro ao longo desses anos.

## RESUMO

A infecção causada pelo vírus da hepatite B (HBV) constitui grave problema de saúde pública mundial. Segundo a OMS, cerca de dois bilhões de pessoas encontram-se infectadas com o vírus da hepatite B (HBV), e destes, mais de 240 milhões estão cronicamente infectados, podendo evoluir para cirrose e hepatocarcinoma. Estudos têm demonstrado que as populações vulneráveis, como usuário de cocaína, *crack* e similares, são mais expostos ao risco de aquisição da infecção pelo HBV, devido a inúmeros fatores comportamentais de risco como compartilhamento de utensílios para uso da droga, elevado número de parceiros sexuais, desconsideração ao uso de preservativo, troca de sexo por droga ou por dinheiro para a compra de entorpecentes e presença de IST (infecção sexualmente transmissível). Além disso, presença de úlceras, cortes, bolhas e queimaduras na boca, comuns entre usuários de cocaína, *crack* e similares, podem facilitar a transmissão do HBV. O presente estudo teve como objetivo estimar a prevalência e os fatores de risco associados com a infecção pelo HBV em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, entre os anos de 2013 e 2015. Os 524 participantes foram submetidos á entrevista e coleta de amostras sanguíneas para a detecção dos marcadores sorológicos HBsAg, anti-HBs e anti-HBc total utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA). Dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares que participaram do estudo, 348 (66,4%) eram institucionalizados e 176 (33,6%) não institucionalizados. A prevalência global para a infecção pelo HBV nos usuários de cocaína, *crack* e similares foi de 14,7%, sendo 9,8% (CI: 95%: 6,7 – 12,9) nos institucionalizados e 24,5% (IC: 95%: 18,1 – 30.8) nos não institucionalizados. O HBsAg positivo foi detectado em 0,9% (IC: 95%: 0,6-1,2) e 2,8% (IC: 95%: 2,1-3,6) nos institucionalizados e não institucionalizados, respectivamente. Apenas 27,5% dos usuários estudados apresentaram positividade isolada para anti-HBs, sugerindo imunidade vacinal ao HBV. Além disso, 57,8% dos usuários de cocaína, *crack* e similares investigados eram suscetíveis à infecção pelo HBV. A análise multivariada dos fatores de risco revelou associação significativa entre a infecção causada pelo HBV e idade maior que 25 anos, ter sido recrutado em situação de rua (não institucionalizado) e uso de droga injetável. A análise filogenética realizada a partir da amplificação de parte da região S revelou a presença dos genótipos A (75%) e D (25%). Os resultados deste estudo demonstraram uma prevalência elevada da infecção pelo HBV na população estudada, bem como elevada frequência de fatores comportamentais de risco que sugerem uma necessidade urgente de implementação de programas eficazes de prevenção e controle como vacinação contra hepatite B, diagnóstico oportuno e tratamento desta população dos usuários de cocaína, *crack* e similares.



Palavras-chave: Hepatite B; usuário de droga; prevalência; genótipos

## ABSTRACT

Hepatitis B is a major public health problem. According to WHO, about two billion people have been infected with HBV, and of these, 250 million are illegal drug users. *Crack* cocaine and other similar drug users have, in general, low socioeconomic and education level, sexual risk behavior such as multiple sexual partners, high frequency of exchanging sex for drugs, irregular condom use and the presence of oral or mucosal burns and lesions caused by smoking *crack* cocaine. The presence of these factors increases their chances of having hepatitis B infection. The aim of this study was to estimate the prevalence and risk factors associated with HBV infection in crack cocaine and other similar drug users in Campo Grande region Central Brazil in Mato Grosso do Sul. The total of 524 participants were submitted to an interview and collection of blood samples for the detection of HBV serological markers HBsAg, anti-HBs and anti-HBc using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Out of 524 drug users, 348 (66.4%) were recruited from treatment or rehabilitation institutions and 176 (33.6%) were recruited from street. The overall prevalence of HBV infection in the studied population was 14.7%, varying from 9.8% (CI: 95%: 6.7 – 12.9) in institutionalized drug users to 24.5% (IC: 95%: 18.1 – 30.8) in non-institutionalized drug users. Positivity for HBsAg was detected in 0.9% (CI: 95%: 0.6 – 1.2) and 2.8% (CI: 95%: 2.1 – 3.6) in institutionalized and non-institutionalized drug users respectively. After multivariate analysis factors such as increasing age (over than 25 years), being recruited from street and history of injecting drug were associated with HBV infection. Phylogenetic analysis from the partial S-gene revealed the presence of genotype A (75%) and D (25%). These data show that the specific measures, including drug treatment and personalized prevention-counseling such as understand the importance of safe sex practices, needle-exchange and other harm-reduction strategies might help to reduce the risk of HBV among *crack* cocaine and other similar drugs users.



Key words: HBV infection; drug users; prevalence; genotypes

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 - Estrutura geral do vírus da hepatite B (HBV) ..... .....17

Figura 2 - Representação esquemática do genoma do HBV..... ...18

Figura 3 - Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV..... .....20

Figura 4 - Distribuição de genótipos e subgenótipos do HBV.....22

Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite B aguda..... .....27

Figura 6 - Perfil sorológico da hepatite B crônica ..... 27

Figura 7 – História natural da infecção pelo vírus da hepatite B ..... .....31

Figura 8 - Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em adultos de 19 a 49 anos, 2005.....38

Figura 9 **-** Resultados do inquérito nacional conduzido nas capitais do Brasil: exposição ao HBV (anti-HBc IgG).....39

Quadro 1 – Marcadores sorológicos do HBV.....25

Quadro 2 – Estudos de prevalência da infecção pelo HBV realizados em Mato Grosso do Sul.....39

Quadro 3 – Estudos de prevalência da infecção pelo HBV realizados em usuários de cocaína, *crack* e similares.....44

## LISTA DE TABELAS


Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares, Campo Grande – MS, 2013 – 2015..... 58

Tabela 2 - Hábitos de consumo dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande – MS, 2013 -2015 ..... 60

Tabela 3 - Vulnerabilidade sexual dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande – MS, 2013 – 2015..... 62

Tabela 4 - Prevalência dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande – MS, 2013 – 2015..... 64

Tabela 5 - Perfil sorológico da população de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande – MS, 2013 -2015 (n= 524)..... 64

Tabela 6 - Análise univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo HBV em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande – MS, 2013 -2015..... 67

Tabela 7 - Analise multivariada dos fatores associados à exposição ao HBV em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande – MS, 2013 -2015..... 70

Tabela 8 - Características sorológicas e moleculares das amostras HBsAg positivas em usuários de cocaína, *crack* e similares, Campo Grande – MS, 2013 -2015 (n = 9)..... 70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgAu – Antígeno Australia

ALT - Alanina aminotransferase

AMSFRA – Associação de Apoio à População Em Situação de Rua São Francisco de Assis

AST - Aspartato aminotransferase

CAPS – Centro de Atenção Psicossocial

CAPS – AD – Centro de Apoio Psicossocial Álcool e Droga

cccDNA - DNA circular de fita dupla covalentemente ligada

CETREMI – Centro de Triagem e Encaminhamento ao Migrante

CODAR – Codificação de Desastre, Ameaças e Riscos

CREAS-POP – Centro de Referência Especializado de Assistência Social para Pessoas em Situação de Rua

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ELISA - Do inglês: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

HBcAg - Antígeno do *core* do vírus da hepatite B

HBeAg - Antígeno viral secretado no sangue

HBsAg - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV – Vírus da Hepatite B

HBV DNA - DNA do HBV

HCC - Carcinoma Hepatocelular

HCV – Vírus da Hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

INf-a – Interferon alfa

IST – Infecção Sexualmente Transmissível

OMS - Organização Mundial de Saúde

ONG – Organização não governamental

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

ORF- Região aberta de leitura (*Open reading frame*)

NTCP – Do inglês: Sodium – taurocholate co-transporting polypeptide

pb – Pares de base

PEG INF - Interferon peguilado

pgRNA - RNA pré-genômico

RNA - Ácido Ribonucleíco

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UD – Usuário de droga

UDNI – Usuário de droga não injetável

UNODC – Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO** ..... 14

**2 REVISÃO DA LITERATURA** ..... 16

**2.1 Breve histórico** ..... 16

**2.2 O vírus da hepatite B (HBV)** ..... 16

2.2.1 Classificação e estrutura ..... 16

2.2.2 Organização genômica ..... 17

2.2.3 Replicação ..... 20

2.2.4 Variabilidade genética ..... 21

**2.3 Transmissão do HBV** ..... 24

**2.4 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV** ..... 25

**2.5 Aspectos clínicos da infecção pelo HBV** ..... 28

2.5.1 Hepatite B aguda ..... 29

2.5.2 Hepatite B crônica ..... 29

2.5.3 Hepatite fuminante ..... 31

2.5.4 Hepatite B oculta ..... 32

**2.6 Tratamento da hepatite B** ..... 34

**2.7 Prevenção e controle da infecção pelo HBV** ..... 35

**2.8 Epidemiologia da infecção pelo HBV** ..... 37

**2.9 Cocaína, *crack* e similares** ..... 40

2.9.1 Epidemiologia da infecção pelo HBV em usuários de drogas ..... 42

**2.10 Politicas públicas no atendimento aos usuários de drogas ilícitas** ..... 44

**3 OBJETIVOS** ..... 45

3.1 Geral ..... 45

3.2 Objetivos específicos ..... 45

**4 MATERIAL E MÉTODOS** ..... 46

**4.1 Local e período da pesquisa** ..... 46

4.2 Delineamento da amostra ..... 46

4.2.1 Tipo de pesquisa ..... 46

4.2.2 População alvo e cálculo amostral ..... 46

4.2.3 Critério de inclusão ..... 48

4.2.4 Critério de exclusão ..... 48

**4.3 Variáveis do estudo** ..... 48

4.3.1 Variáveis de predição ..... 48

4.3.2 Variáveis de desfecho ..... 49

**4.4 Coleta de dados e amostras sanguíneas** ..... 49

**4.5 Testes laboratoriais** ..... 50

4.5.1 Testes sorológicos ..... 50

4.5.1.1 Detecção do HBsAg ..... 50

4.5.1.2 Detecção do ant-HBc total ..... 51

4.5.1.3 Detecção do anti-HBs ..... 51

4.5.1.4Detecção do HBeAg e anti-HBe ..... 52

4.5.1.5 Detecção do anti-HBc IgM ..... 53

4.5.2 Testes moleculares ..... 54

**4.6 Processamento e análise dos dados** ..... 55

**4.7 Apoio financeiro** ..... 55

**4.8 Aspectos éticos** ..... 55

**4.9 Entrega dos resultados** ..... 56

**4.10 Dificuldades encontradas** ..... 56

**5 RESULTADOS** ..... 57

5.1 Características sociodemográficas ..... 57

5.2 Hábitos de consumo dos usuários de cocaína, *crack* e similares ..... 59

5.3 Vulnerabilidade sexual ..... 61

5.4 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B ..... 64

5.5 Preditores para infecção no HBV ..... 65

5.6 Características sorológicas e moleculares dos pacientes HBsAg positivos ..... 70

**6 DISCUSSÃO** ..... 71

**7 CONCLUSÕES** ..... 77

**REFERÊNCIAS** ..... 78

**APÊNDICE A-** ..... 97

**APÊNDICE B -** ..... 100

## 1 INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença hepática, infecciosa e inflamatória causada pelo vírus da hepatite B (HBV). Apresenta diferentes formas clínicas podendo variar desde a forma aguda, oligo/assintomática ou sintomática com potencial de cronificação de 5% a 10% dos casos em adultos (MASSOUMI, MARTIN e TAN, 2011; TE e JENSEN, 2010).

A infecção pelo vírus da hepatite B ainda é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que, globalmente, mais de dois bilhões de pessoas tenham sido infectadas e que, cerca de, 240 milhões estão cronicamente infectadas e em risco de desenvolver insuficiência hepática, cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. Aproximadamente, 780.000 pessoas morrem a cada ano devido às consequências agudas ou crônicas da hepatite B (DIENSTAG, 2008; HOOFNAGLE, 2006; WRIGHT 2006; WHO, 2014).

As principais formas de transmissão do vírus da hepatite B são: por via sanguínea, pela exposição ao sangue contaminado; sexual, por relação sexual desprotegida e vertical, da mãe infectada para o filho durante a gestação ou no momento do parto (HOLLINGER, 1996; RIZZETO; CIANCIO, 2008).

A população de usuários de cocaína, *crack* e similares é considerada de elevado risco para aquisição de infecções transmitidas pelas vias sexual ou sanguínea como as infecções causadas pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus das hepatites C (HCV) e B (HBV) e, sífilis. Estudos conduzidos com esta população identificaram vários fatores comportamentais de risco que podem favorecer a aquisição dessas infecções. Tais fatores incluem elevado número de parceiros sexuais, desconsideração ao uso de preservativo, presença de IST (infecção sexualmente transmissíveis), compartilhamento de utensílios para uso da droga, troca de sexo por droga ou por dinheiro para a compra de entorpecentes (PLITT *et al*., 2005; NAPPO *et a*l.,2004).

Acredita-se que tanto a cocaína quanto o *crack* são consumidos por 0,3% da população mundial. Entre os países emergentes, o Brasil é considerado o maior mercado consumidor da América do Sul onde são

estimados mais de 900.00 usuários (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2012; BASTOS *et al*., 2013; UNODCCP, 2001).

Atualmente, tem se observado uma preocupação crescente dos profissionais da saúde e pesquisadores com este grupo populacional. Contudo, pela escassez de pesquisa na área, o perfil dos usuários de cocaína, *crack* e similares ainda é pouco conhecido, dificultando assim o planejamento de intervenções eficazes (DUAILIBI *et al.*, 2008; PLITT *et al*., 2005). A ausência do diagnóstico e tratamento, não apenas da hepatite B, mas também de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) na população em questão, é uma das causas do constante ciclo de transmissão destas infecções entre os usuários de droga não tratados e os suscetíveis, uma vez que, devido ao descaso e preconceito, os mesmos não procuram o serviço de saúde para o tratamento adequado.

Portanto, devido à importância do diagnóstico e tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B e a escassez de dados regionais, o presente estudo teve como objetivo investigar a soroprevalência e fatores de risco associados à infecção pelo HBV, em usuários de cocaína, *crack* e similares, em Campo Grande, Mato Grosso do Sul (MS).

# 2 REVISÃO DE LITERATURA

## 2.1 Breve histórico

O primeiro relato de ocorrência de hepatite sérica aconteceu na Alemanha, quando um total de 191 dos 1.289 trabalhadores do porto de Bremen que receberam vacina contra a varíola, que foi preparada a partir de linfa humana, desenvolveram quadro de icterícia, num período de dois a oito meses após vacinação (HOLLINGER, 1994; SCHIMID, 1994).

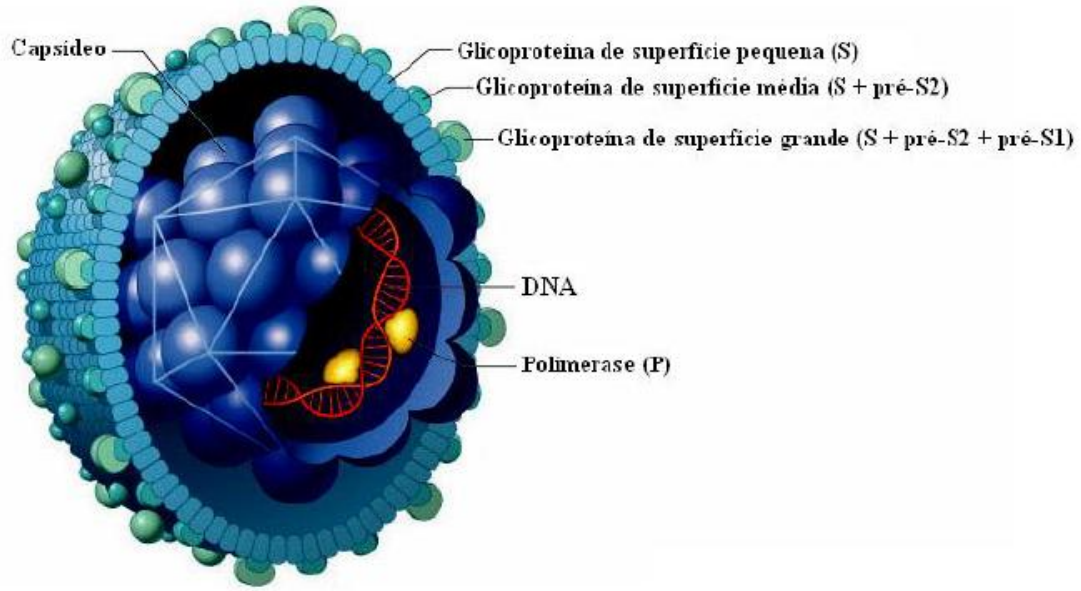
Em 1947, MacCallum designou o termo hepatite A para hepatite infecciosa e hepatite B para icterícia por soro homólogo, sendo esse termo adotado pela Organização Mundial de Saúde em 1973 (LOK, 2000). Em 1965, Baruch Blumberg identificou um antígeno no soro de um aborígene australiano que reagia com soro de hemofílicos politransfundidos, denominado como antígeno austrália (AgAu). Entretanto, apenas em 1968 foi confirmada a associação entre o antígeno austrália e o vírus da hepatite B, sendo denominado de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965; PRINCE, 1968). No final dos anos 60, devido a ausência de ensaios específicos para o diagnóstico das hepatites A e B, essas eram diferenciadas conforme as circunstâncias de exposição e período de incubação. Quando a exposição era fecal-oral, com período de incubação curto, o diagnóstico era de hepatite A e, quando a exposição era percutânea (contato com sangue contaminado), com período de incubação longo, o diagnóstico era de hepatite B (SEEFF, 2009). Finalmente, em 1970, estudos realizados a partir do soro de portadores do antígeno Austrália (Au) foram capazes de identificar a partícula viral completa, demonstrada por microscopia eletrônica, sendo então denominada de partícula de *Dane* (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970).

## 2.2 O vírus da hepatite B

### 2.2.1 Classificação e estrutura

O vírus da hepatite B (HBV) pertence à família Hepadnaviridae, gênero *Orthohepadnavirus* (ICTV, 2013; KIDD; MIYAKAWA; KIDD, 2002; LIAW; CHU,

2009). A partícula viral completa do HBV, denominada *virion,* possui forma esférica, com aproximadamente 42 nm de diâmetro e um envelope externo lipoprotéico, derivado da célula hospedeira. O envelope compreende três componentes básicos: glicoproteínas denominadas *Large* (L), *Middle* (M) e *Small* (S), que constituem o antígeno de superfície HBsAg. Apresenta também um nucleocapsídeo icosaédrico, composto pelo antígeno do *core* (HBcAg) que contém internamente o genoma do HBV composto por um DNA circular de fita parcialmente dupla (SEEGER; MASON, 2000; TIOLLAIS; POURCEL; DEJEAN, 1985)(Figura 1).



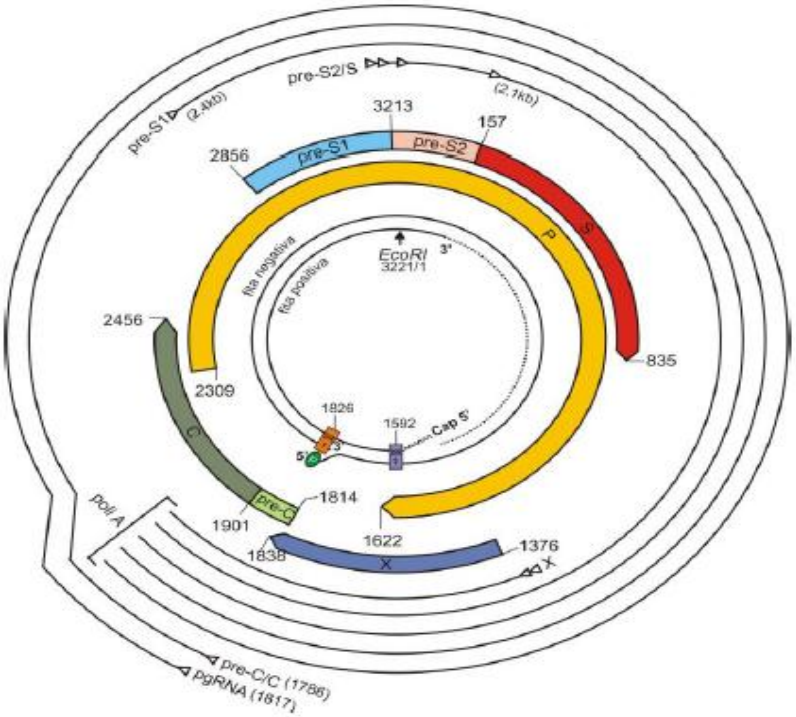

Fonte: Adaptado de Perkins, 2002.

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

## 2.2.2 Organização genômica

O genoma do HBV é um dos menores dentre os vírus que infectam o homem, com aproximadamente 3.200 pares de base (pb) (HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006). A fita mais longa, de polaridade negativa (fita negativa), é complementar aos RNAs virais. A fita menor, de polaridade positiva, apresenta a posição da extremidade 5’ terminal fixa, enquanto a posição da extremidade 3’ terminal é variável (BECK; NASSAL, 2007; GANEM, 1996). O DNA do HBV contém quatro fases de leitura aberta (*open reading frames*, ORFs) parcialmente sobrepostas, denominadas de Pré-S/S, *Pré-*

*core/core*, *Polimerase* e (Pol *X*). Todos os genes são codificados pela fita longa e possuem pelo menos uma região de sobreposição a outro gene aumentando, assim, a capacidade de síntese proteica do *vírus*. O gene Pré-S/S codifica as proteínas que formam o HBsAg, enquanto o *Pré-core/core* é responsável pela síntese do HBcAg e do antígeno *e* (HBeAg). O gene *Pol* codifica a síntese da polimerase viral e de outras proteínas com atividade enzimática, e a região X é responsável pela síntese de uma proteína regulatória, denominada proteína HBx que afeta a expressão de genes virais e do hospedeiro, sendo essencial pera a replicação viral “in vivo". O sistema de sobreposição dos genes permite ao HBV codificar 50% mais proteínas do que seria esperado pelo reduzido tamanho do seu genoma (GANEM; VARMUS, 1987; GOMES, 2007; KARAYIANNIS, 2003; LOK, 2000; SEEGER; MASON, 2000) (Figura 2).




Fonte: Gomes (2007).

Figura 2 - Representação esquemática do genoma do HBV

A região Pré-S/S codifica as proteínas que constituem o envelope viral: *L* (*large*), *M* (*middle*) e *S* (*small*). A proteína *L* exerce um papel importante na ligação do HBV ao receptor celular NTCP humano (*sodium-taurocholate co-transporting polypeptide*) (NI *et al*., 2014), e na montagem e liberação do *vírion*

da célula hospedeira (EZZIKOURI *et al*., 2014; GLEBE e URBAN, 2007). A função da proteína *M* ainda não foi elucidada, mas sabe-se que sua ausência não interfere na formação do vírus, e nem impede a infecciosidade viral (GLEBE, 2007). Já a proteína *S,* ou antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), apresenta epítopos relacionados a resposta vacinal e após tratamento com imunoglobulina hiperimune em indivíduos submetidos a transplante de fígado (LOCARNINI e ZOULIN, 2010).

A região *Pré-core/core* possui dois códons de iniciação na mesma fase de leitura aberta, resultando na síntese das proteínas HBeAg, antígeno solúvel, marcador sorológico de replicação viral e HBcAg, antígeno do *core* viral. (HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006; NASSAL; SCHALLER, 1996).

O HBeAg é sintetizado a partir do códon de iniciação da região *Pré-core*. Essa proteína é secretada durante a infecção aguda ou nos portadores crônicos durante replicação viral (HATZAKIS; MAGIORKINIS; HAIDA, 2006; MILICH; LIANG, 2003).

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

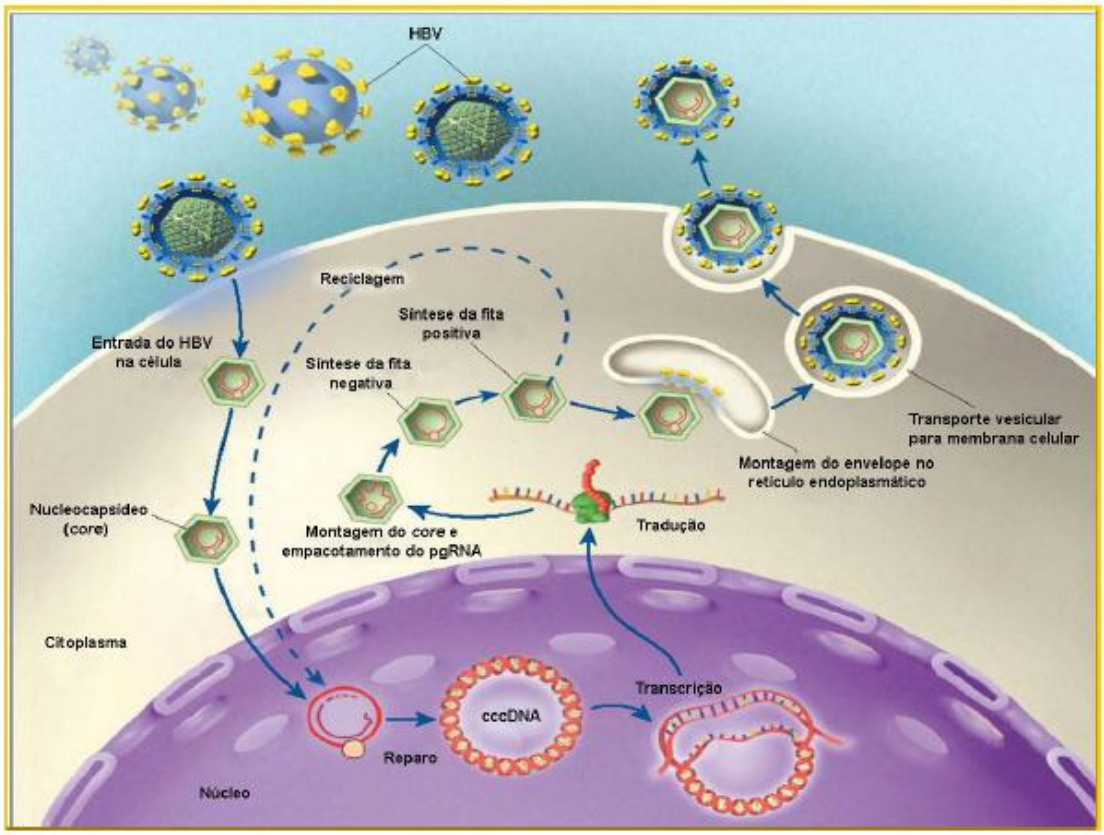
A ORF Pol codifica a polimerase viral, uma enzima viral multifuncional com quatro domínios: (I) proteína terminal ou primase, que atua na encapsidação e início da síntese da fita menor do DNA; (II) transcriptase reversa, que atua na síntese do genoma; (III) ribonuclease H (RNAse H), que degrada o ácido ribonucleico (RNA) pré-genômico e facilita a replicação viral e (IV) região espaçadora, cuja função é desconhecida (LIANG, 2009; NGUYEN, LUDGATE e HU, 2008).

A região X codifica uma proteína detectada apenas nos hepatócitos infectados (HBx), que tem propriedade multifuncional com atividade transativadora transcricional em vários promotores virais e celulares (BARBINI *et al*., 2012; KEW, 2011; MICHIELSEN, FRANCQUE e VAN DONGEN, 2005). Pode ainda induzir mudanças epigenéticas, como alterações na metilação do

DNA, modificações de histonas e expressão da micro RNAs (URBAN *et al*., 2010).

### 2.2.3 Replicação do HBV

Os aspectos do ciclo de replicação do HBV estão representados na Figura 3. A infecção pelo HBV tem início a partir da adsorção viral ao seu sítio primário de replicação, o hepatócito. A entrada do vírus nessa célula envolve componentes específicos da região pré-S1 do vírus e receptores celulares do hepatócito. Uma vez no citoplasma do hepatócito, o *virion* perde seu envelope e o nucleocapsídeo é transportado até o núcleo celular, liberando o genoma viral (NORTON, 2012).




Fonte: adaptado de Ganem e Prince (2004).

Figura 3 – Modelo esquemático do ciclo replicativo do HBV

No núcleo, o genoma viral é convertido por ação da DNA polimerase viral em uma cadeia circular fechada de DNA de fita dupla com ligações

covalentes (cccDNA – *covalently closed circular*). A RNA polimerase II do hepatócito atua sobre o cccDNA, que serve como molde para transcrição dos RNAs mensageiros funcionais genômicos e pré-genômicos. O RNA pré-genômico (pgRNA) é o molde para a síntese do DNA viral, por meio de um complexo sistema de transcrição reversa. Em seguida, as moléculas de RNA viral são transportadas para o citoplasma e traduzidas em proteínas do *core*, da polimerase e HBxAg. A seguir o RNA pré-genômico é encapsidado dentro das partículas do *core* (HBcAg) juntamente com a polimerase viral (BECK; NASSAL, 2007; GANEM; PRINCE, 2004). No interior do nucleocapsídeo, ocorre a transcrição reversa do RNA pré-genômico em DNA de polaridade negativa e, posteriormente, forma-se a fita de polaridade positiva, a qual não atinge completamente a extensão da fita negativa. Após a síntese das fitas de DNA, o nucleocapsídeo é envolvido pelas proteínas do envelope lipoprotéico no retículo endoplasmático ou no complexo de Golgi, liberando a partícula viral completa (*virion*) da célula hepática. Algumas moléculas de DNA retornam ao núcleo, onde são convertidas em cccDNA, que pode ser incorporado à cromatina do hospedeiro confirmados, além de um putativo décimo genótipo (J) possibilitando a permanência intranuclear do vírus no fígado de pacientes infectados por toda a vida (BECK;NASSAL, 2007; GANEM; PRINCE,2004; SEEGER; MASON, 2000).

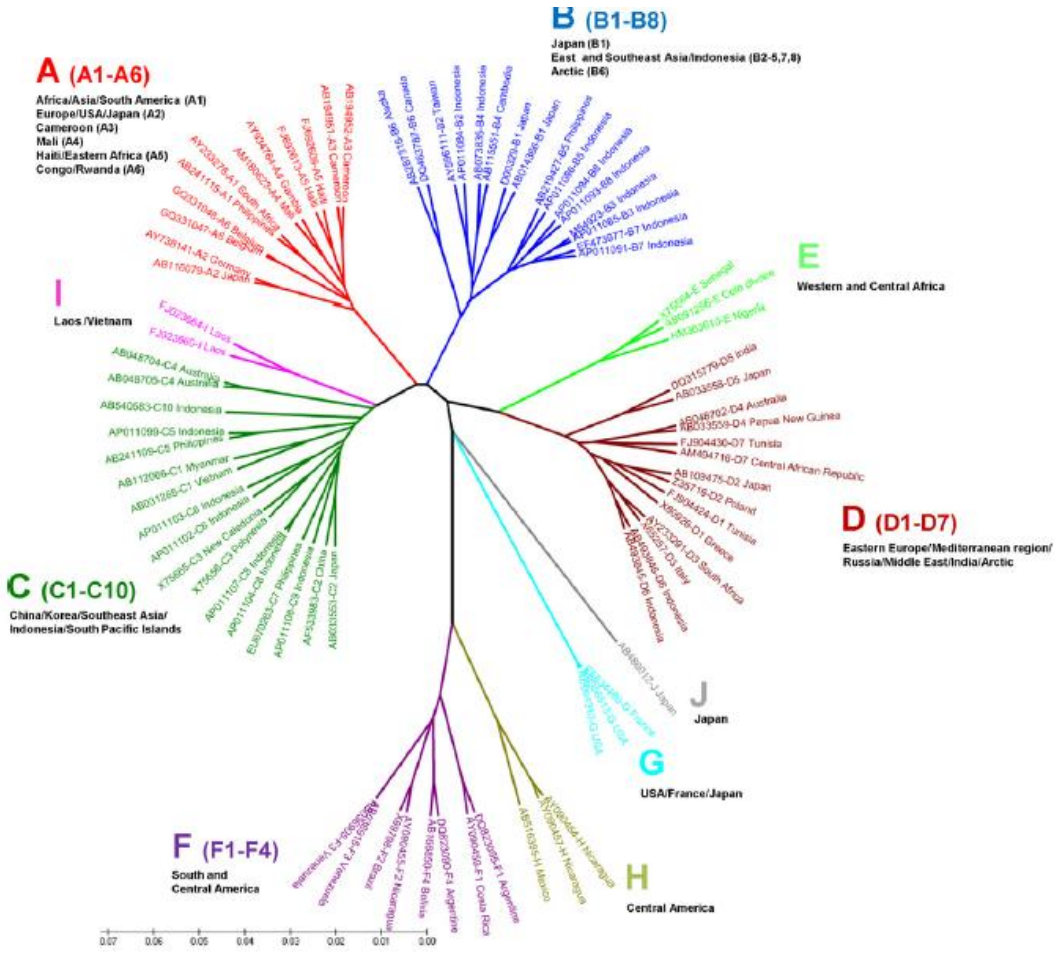
### 2.2.4 Variabilidade Genética do HBV

O HBV pode ser classificado em 8 genótipos (A-H), com divergências intergenotípicas de, pelo menos, 8% no genoma completo, e intragenotípica maior que 4%, em relação ao gene *S* (SHI, 2012). Alguns autores acreditam que diferentes genótipos têm influência no aparecimento e persistência de variantes do HBV, severidade da doença, padrões de resistência e resposta ao tratamento (GUETTOUCHE; HNATYSZYN, 2005; KRAMVIS; KEW, 2005; KAY; ZOULIM, 2007; LIN; KAO, 2011).

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

Os grupos genômico do HBV apresentam uma distribuição geográfica distinta, considerando suas origens e fluxo migratório das populações infectadas (KRAMVIS, 2014; SHI, 2012) (Figura 4).

O genótipo A é mais encontrado no noroeste da Europa, América do Norte, Índia e na África subsaariana, sendo classificado em sete subgenótipos (A1-A7). Os genótipos B e C são mais comuns na Ásia e Oceania. O genótipo B é classificado em nove subgenótipos (B1-B9), enquanto o genótipo C em dezesseis subgenótipos (C1-C16). O genótipo D é o mais amplamente distribuído, encontra-se no Sul da Europa, Norte da África, Índia, China, no Oeste e Sul da África, bem como também, em usuários de drogas injetáveis em todos os continentes e já foram encontrados oito subgenótipos classificados de D1 a D8. O genótipo E é prevalente, no Oeste e Sul da África. O genótipo F é o mais divergente e predominantemente encontrado nas Américas do Sul e Central, sendo classificado em quatro subgenótipos (F1-F4). O genótipo G circula nos Estados Unidos e em alguns países da Europa, como França, Alemanha e Reino Unido. O genótipo H tem sido detectado na América Central. O genótipo I é encontrado, principalmente, no Vietnã, Laos e China, e o putativo genótipo J em Ryukyu e no Japão (RONCATO; BALLARDIN; LUNGE, 2008; SHI, 2012; TATEMATSU *et al*., 2009).




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

Figura 4 - Distribuição de genótipos e subgenótipos do HBV

Estudos realizados no Brasil demonstraram a presença dos genótipos A, B, C, D, F e G, com predomínio em todo o país dos genótipos A, D e F, sendo observado que o genótipo A, subgenótipo A1, é o mais prevalente nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste. O genótipo D é o mais prevalente na Região Sul, e na região Centro-Oeste, foi observada uma distribuição equilibrada dos genótipos A e D (ARAÚJO *et al.,* 2004; BOTTECCHIA *et al.,* 2008; MELLO *et al.,* 2007; MOTTA-CASTRO *et al.,* 2005; MOTTA-CASTRO *et al.,* 2008; SITINIK *et al.*, 2004).

## 2.3 Transmissão

O HBV circula em elevadas concentrações no sangue, sendo encontrado também em títulos baixos no sêmen, saliva, secreção vaginal, lágrima, leite materno, urina, bile e fluidos ascítico, pleural e cerebroespinhal de indivíduos infectados (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; LEE, 1997).

Pode ser transmitida por via sexual, sanguínea, horizontal e vertical. Várias vias de disseminação viral são possíveis, incluindo: transfusão de sangue e/ou hemoderivados contaminados; relação sexual sem proteção; acidente ocupacional com material biológico; compartilhamento de objetos de uso pessoal contaminado como lâminas de barbear, escovas de dente, alicates de unha, e compartilhamento de seringas/agulhas, canudos e cachimbos contaminados durante o consumo de drogas ilícitas (GYARMATHY *et al*., 2002; MONTEIRO *et al*., 2001)

A transmissão sanguínea pode ocorrer por meio de transplantes de órgãos ou tecidos e transfusões de sangue e/ou hemoderivados contaminados. Além disso, procedimentos médicos e odontológicos com instrumentos contaminados e compartilhamento de objetos perfurocortantes para realização de tatuagens, *piercings*, acupuntura e consumo de drogas injetáveis são procedimentos importantes para a transmissão sanguínea (OCAMA *et al*., 2005; QUAGLIO *et al*., 2006).

Em áreas de alta endemicidade, a transmissão do HBV é mais comum de mãe para filho no momento do nascimento, ou de pessoa para pessoa na primeira infância e constitui o principal fator de risco para a infecção crônica. A transmissão perinatal ou na primeira infância também pode ser responsável por mais de um terço das infecções crônicas em áreas de baixa endemicidade, embora a transmissão sexual e o uso de agulhas contaminadas, especialmente entre usuários de drogas injetáveis, são as principais vias de infecção (WHO, 2012).

Os usuários de drogas ilícitas apresentam como principais fatores de risco para a transmissão do vírus da hepatite B o compartilhamento de agulhas e utensílios contaminados para o consumo das drogas injetáveis e não injetáveis, relações sexuais desprotegidas, além da troca de sexo por drogas ou dinheiro (LOPES *et al*., 2009; RODRIGUES, 2006; OLIVEIRA *et al*., 2006).

## 2.4 Diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HBV pode ser realizado por meio de técnicas sorológicas e moleculares. As técnicas sorológicas incluem a detecção dos antígenos virais (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (anti-HBs, anti-HBe e anti-HBc IgM e total) por meio de imunoensaio. As técnicas moleculares s realizam pesquisa qualitativas e quantitativa do HBV-DNA pela reação em cadeia da polimerase. Testes bioquímicos com as dosagens de ALT e AST e biópsias hepáticas também podem ser realizados durante o monitoramento do curso clínico da infecção. A dinâmica de aparecimento desses marcadores na evolução da doença é reflexo da replicação do vírus e da resposta imune do indivíduo (GONÇALES; CAVALHEIRO, 2006; PAWLOTSKY *et al*., 2008).

Quadro 1 – Marcadores sorológicos do HBV

| Marcadores sorológicos | Definições | Significado |
|---|---|---|
| **HBsAg** | Antígeno de superfície do HBV | Presença de infecção aguda ou crônica. |
| **HBeAg** | Antígeno viral secretado no sangue | Elevada infecciosidade. |
| **Anti-HBs** | Antígeno contra o HBsAg | Imunidade: infecção passada ou resposta vacinal. |
| **Anti-HBc total** | Antígeno total contra o HBcAg (IgG/IgM) | Infecção em algum tempo indefinido, aguda, crônica ou passada. |
| **Anti-HBc IgM** | Antígeno IgM contra o HBcAg | Altos títulos: infecção aguda ou recente. |
| **Anti-HBe** | Antígeno total contra o HBeAg | Neutraliza o HBeAg, diminuição da infecciosidade e/ou replicação |
| **HBV DNA** | DNA viral | Replicação, infecciosidade ou hepatite B oculta. |

Fonte: adaptado de Brasil (2008).

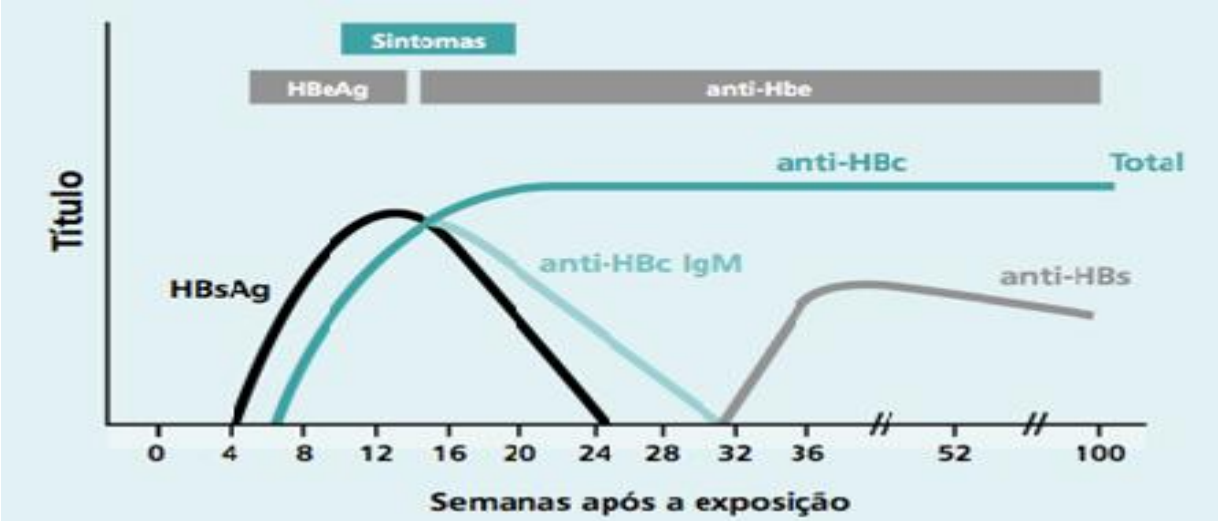
Na infecção aguda da hepatite B (Figura 5), o primeiro marcador que aparece no soro é o HBsAg após um período de incubação que pode variar de quatro a doze semanas, seguido pelos anticorpos anti-HBc IgM e IgG. O antígeno HBeAg, aparece juntamente com o HBsAg, desaparecendo precocemente, em média, em 15 dias (FONSECA, 2007; LEE, 1997). O HBcAg, antígeno intracelular, insolúvel, presente nos hepatócitos infectados, não pode ser detectado no soro, mas induz a formação de anti-HBc IgM e IgG, detectados no soro e que podem surgir logo após o aparecimento do HBsAg (BOWDEN, 2006; KHOURI; SANTOS, 2005). O anti-HBc IgM, um marcador de

infecção recente  presente na fase aguda da hepatite B (FERREIRA, 2000), tende a diminuir após alguns meses, enquanto o anti-HBc IgG persiste por toda a vida do indivíduo infectado. Esse marcador indica exposição prévia ao HBV e constitui um importante marcador clínico e epidemiológico da infecção pelo HBV (KHOURI; SANTOS, 2005).

Com a resolução da infecção pelo HBV, os antígenos virais HBsAg e HBeAg desaparecem da circulação, e o anti-HBs começa a ser detectado no soro (FONSECA, 2007; GERLICH, 2013; MULROONEY-COUSINS; MICHALAK, 2007).

A imunidade após infecção pelo HBV é caracterizada pela presença do anti-HBs e anti-HBc total no soro. Já a imunidade adquirida em resposta a vacinação contra o vírus da hepatite B, é caracterizada pela presença do anti-HBs isolado em níveis maiores ou iguais a 10 mμi/ml (FONSECA, 2007; SJOGREN *et al.,* 1994).

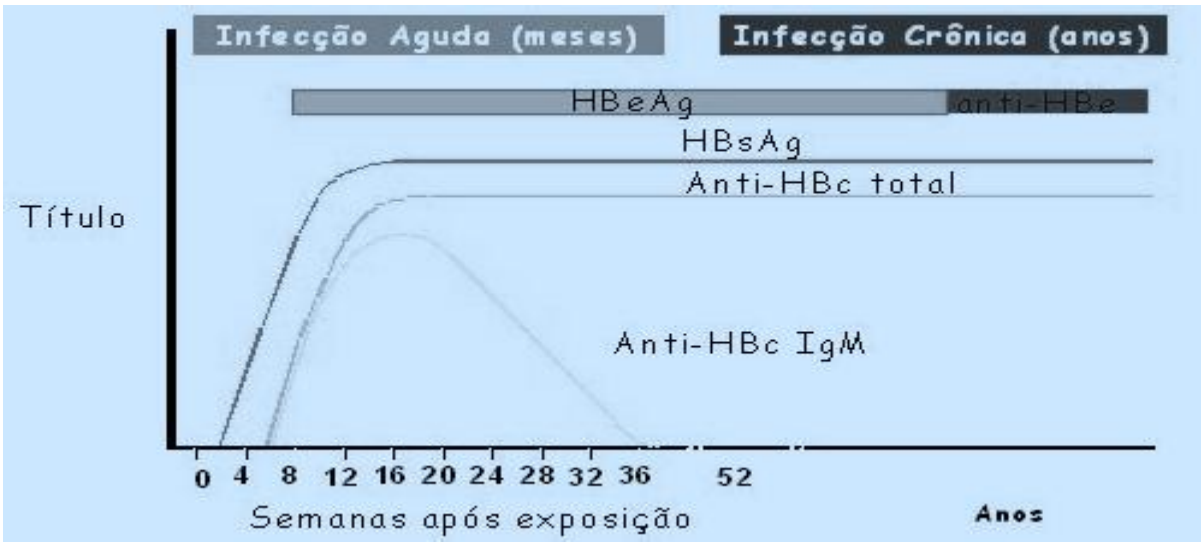
Após a resolução da infecção, alguns pacientes, mesmo sendo anti-HBs positivos, podem cursar com o HBV DNA por um longo período de anos ou por toda a vida (CHU; LOK, 2002). Esta condição caracteriza a hepatite B oculta que pode ser definida pela presença do HBV DNA em amostras de sangue e\ou biópsias hepáticas na ausência de HBsAg, com ou sem a presença dos anticorpos contra antígenos do HBV ( anti-HBC total isolado ou associado ao anti-HBs) (FONSECA, 2007; GERLICH, 2013; MULROONEY-COUSINS; MICHALAK, 2007).




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

Figura 5 - Perfil sorológico da hepatite B aguda

A persistência do HBsAg no soro por mais de seis meses indica presença de infecção crônica (Figura 6) (BOWDEN, 2006). Nos indivíduos com infecção crônica pelo HBV, o HBsAg e o anti-HBc total persistem positivos, podendo ainda ser encontrado o HBeAg ou o anti-HBe dependendo do curso evolutivo da doença. Em 0,5 a 2% dos pacientes com infecção crônica, o HBsAg irá se tornar indetectável, ao longo da evolução da doença e o anti-HBs será positivo na maioria desses casos (BOWDEN, 2006; GONÇALES; CAVALHEIRO, 2006).




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

Figura 6 - Perfil sorológico da hepatite B crônica

Os indivíduos que desenvolvem hepatite B crônica têm um padrão inicial semelhante àqueles que evoluem para a cura, com aparecimento de HBV DNA, HBsAg, HBeAg e anti-HBc IgG. No entanto, quando há persistência da replicação viral os marcadores HBsAg, HBeAg, e HBV DNA continuam a ser detectados no soro, na maioria das vezes, em títulos elevados. A maioria das pessoas permanece HBsAg positivas por anos ou até para a vida toda e pode apresentar algum grau de lesão hepática crônica. A lesão ainda pode evoluir para fibrose significativa e cirrose e até mesmo para hepatocarcinoma celular HCC (SJOGREN, 1994;BOWDEN, 2006;LIANG, 2009).

No diagnóstico molecular da hepatite B, a detecção qualitativa e quantitativa do HBV DNA tem sido utilizada na confirmação da viremia, determinação da carga viral e no monitoramento da atividade replicativa do vírus (MORIYA, *et al*., 2001). A evolução das técnicas de biologia molecular tem permitido também notáveis avanços na classificação dos genótipos e subgenótipos e na demonstração da sua importância do HBV como fator etiológico de hepatopatias crônicas e do hepatocarcinoma (FURLAM, et al., 2010).

## 2.5 Aspectos clínicos

O período médio de incubação da hepatite B é de 60 a 90 dias, podendo variar de 30 a 180 dias. Seu período de transmissibilidade é incerto podendo ter seu início entre duas a três semanas antes dos primeiros sintomas, mantendo-se ao longo da evolução clínica da doença aguda com duração variável até 6 meses. Entretanto, o portador crônico pode transmitir o HBV durante vários anos (LIAW e CHU, 2009).

O espectro da infecção pode variar desde a forma assintomática, até doença hepática fulminante (LIAW e CHU, 2009). Na forma aguda, os sintomas da hepatite B incluem icterícia em 30% dos casos, fadiga, inapetência, dispepsia, náuseas, vômitos, evacuações de cor clara, dor abdominal e artralgias (LIANG, 2009).

A forma fulminante da hepatite B é caracterizada pela evolução rápida para insuficiência hepática. Manifesta-se com a presença de icterícia, encefalopatia, coagulopatia e níveis altos de aminotransferases. Acredita-se

que essa forma ocorra devido à lise maciça dos hepatócitos infectados pelo HBV, mediada por uma acentuada resposta imune do hospedeiro. Geralmente, a hepatite fulminante ocorre em menos de 1% dos casos de hepatite aguda, porém, com índice de letalidade de 70% (LIAW e CHU, 2009).

Após a infecção aguda, aproximadamente 95% dos neonatos, 20-30% das crianças de 1 a 5 anos e menos de 5% dos adultos evoluem para doença hepática crônica (LIAW e CHU 2009; TREPO, CHAN e LOK, 2014). Dentre aqueles que evoluíram para hepatite B crônica, 15 a 40% desenvolverão cirrose, descompensação hepática e/ou hepatocarcinoma (LOK e MCMAHON, 2007).

### 2.5.1 Hepatite B aguda

O período de incubação da hepatite B aguda varia de 30 a 180 dias e caracteriza-se pela presença do HBsAg, além de anticorpos anti-HBc da classe IgM. Neste período, o indivíduo pode apresentar sintomas como mal-estar, fadiga, dor abdominal, febre, icterícia, urina escura, mudança na cor das fezes, anorexia, náusea, vômito e hepatoesplenomegalia (CAREY, 2009; LIAW; CHU, 2009; SHEPARD *et al*., 2006). A maioria dos indivíduos apresenta infecção assintomática (EASL, 2012).

A replicação viral é intensa tanto nas formas sintomáticas e ictéricas da doença (30% dos casos) quanto nas anictéricas, menos oligossintomáticas ou assintomática que ocorre na maioria dos indivíduos (70% dos pacientes) (FERREIRA, 2000; GONÇALEZ; JUNIOR, 2003). A doença assume caráter fulminante com alta letalidade em menos de 0,2% dos indivíduos infectados (LAI; LIAW, 2010). Em adultos, a infecção aguda pelo HBV evolui para cura em 90 a 95% dos casos e para cronicidade em 5 a 10% dos casos (EASL, 2012).

### 2.5.2 Hepatite B crônica

A hepatite B crônica é caracterizada pela persistência do HBsAg por mais de seis meses após a infecção aguda. A maioria dos portadores crônicos não desenvolve complicações hepáticas relacionadas ao HBV, entretanto, de 15 a 40% dos casos podem evoluir para cirrose hepática (Figura 7) e

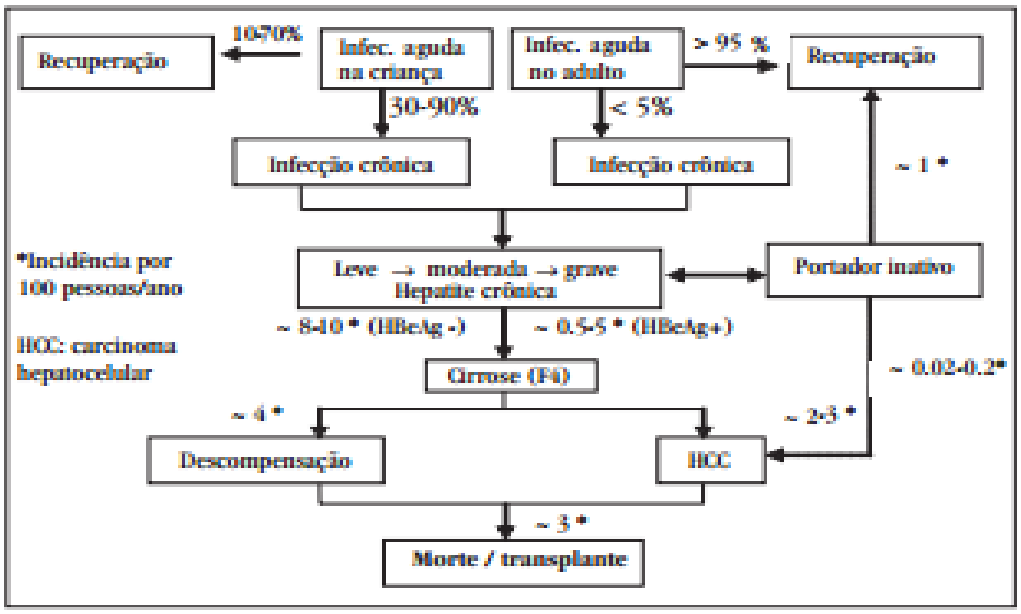
hepatocarcinoma celular (HCC), resultando em mais de 200.000 óbitos/ano em todo o mundo (FRANCO *et al.,* 2012; NUNES; LACET, 2009).

Fatores determinantes podem influenciar no desenvolvimento e na evolução da hepatite B crônica. Dentre eles: idade da aquisição da infecção, raça, sexo, genótipos do HBV, etilismo e tabagismo, elevada carga viral, além da coinfecção por outros vírus hepatotrópicos (SHERLOCK; DOOLEY, 1996; CASTELO *et al.*, 2007). A taxa de evolução para a forma crônica da doença esta relacionada com a idade de acometimento da infecção, podendo ocorrer em 90% quando a infecção ocorre no período neonatal e em 5-10% quando ocorre na adolescência e na fase adulta (CASTELO *et al*., 2007).

De acordo com a Associação Européia para Estudos do Fígado (EASL, 2012), o curso natural da hepatite B crônica pode ser dividido em cinco fases: fase de imunotolerância; fase imune reativa HBeAg positiva; fase de portador inativo; fase de portador de hepatite B crônica HBeAg negativa e fase de portador HBsAg negativo.

A cirrose hepática instala-se progressivamente na hepatite B crônica, muitas vezes de forma oligo ou assintomática e a replicação viral controlada que é evidenciada pela presença de anticorpo anti-HBe (SHARMA; SAINI; CHWLA, 2005). Diversos fatores podem influenciar o prognóstico e a progressão da hepatite B crônica para cirrose hepática, dentre eles, idade maior que 35 anos, sexo masculino, positividade para o HBeAg, elevados níveis séricos da ALT, alta carga viral, genótipo C (associado a alto risco de cirrose em pacientes asiáticos), uso crônico de bebidas alcoólicas, tabagismo crônico e soropositividade para o HIV (FERREIRA; BORGES, 2007).

Fatores de risco para o desenvolvimento de hepatocarcinoma celular em pacientes com hepatite B crônica incluem: história familiar de HCC, infecção na infância pelo HBV, presença de cirrose, consumo crônico de álcool e sexo masculino. A presença do HBeAg e HBV DNA é associada com aumento do risco para HCC (MENDONÇA; VIGANI, 2006).




Fonte: Ferreira; Borges (2007).

Figura 7 – História natural da infecção pelo vírus da hepatite B

### 2.5.3 Hepatite fulminante

A forma fulminante da hepatite B é caracterizada pela evolução rápida para insuficiência hepática, e manifesta-se com a presença de icterícia, encefalopatia hepática, coagulopatia e níveis altos de aminotransferases. Admite-se que esta forma ocorra devido à lise maciça dos hepatócitos infectados pelo HBV, mediada por uma acentuada resposta imune do hospedeiro. Geralmente, a hepatite fulminante ocorre em menos de 0,2% dos casos de hepatite aguda, por outro lado é letal em cerca de 70% dos casos (LIAW e CHU, 2009).

As manifestações clínicas iniciais são inespecíficas como náuseas, vômitos, dor abdominal, desidratação e icterícia. Em casos de piora, os sintomas apresentados são encefalopatia hepática, coma e ataques nervosos, ascite juntamente com sangramento, hipoglicemia, diminuição rápida do tamanho do fígado, aumento do tempo de protrombina e diminuição da ALT (FOCACCIA; OLIVEIRA, 2006). Se o indivíduo sobrevive ou é submetido ao transplante de fígado, o anti-HBs pode surgir precocemente, denotando resolução da doença (FERREIRA, 2000).

## 2.5.4 Hepatite B oculta

A despeito dos conhecimentos ainda limitados sobre os aspectos da infecção oculta pelo vírus da hepatite B, a possibilidade de transmissão da infecção nessa fase da doença representa um desafio para a saúde pública (EASL, 2012).

Em 2008, na Holanda, a *European Association for the Study of the Liver*, apoiada pelo Consenso da Conferência de Taormina (Itália), definiu infecção oculta pelo vírus da hepatite B como a presença do DNA do HBV no tecido hepático, com ou sem detecção no soro e a ausência do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) (OCANA *et al*., 2011; ROMERO *et al*., 2011).

O diagnóstico dessa entidade clínica é eminentemente sorológico e molecular sendo que todos os estudos concordam sobre o baixo nível de DNA do HBV, em torno de $10^{2-3}$ cópias/ml no soro. Comparado com níveis de $10^{4}$ e $10^{8}$ cópias /ml em indivíduos HBsAg positivos/HBeAg negativos (portador assintomático) e HBsAg positivos/HBeAg positivos (hepatite crônica), respectivamente (CACCIOLA et al., 1999; NOBORG et al., 2000; WEINBERGER et al., 2000). A quantidade de positividade para o DNA do HBV intrahepática é mais alta do que no soro de pacientes com hepatite B oculta (CACCIOLA et al., 2000).

Foi observado por Bréchot *et al*., (2001) heterogeneidade nos resultados relacionados à distribuição do genoma viral no tecido hepático, podendo influenciar na interpretação dos resultados. Além disso, destacam-se as dificuldades encontradas quando compararam os resultados de diferentes técnicas moleculares quantitativas e qualitativas de detecção do DNA do HBV, e observaram variações com relação à especificidade e sensibilidade dos testes. Recomenda-se que o diagnóstico de hepatite B oculta seja emitido somente quando as amostras forem testadas com, pelo menos, dois pares distintos de *primers* de diferentes regiões genômicas do HBV e em, pelo menos, dois ensaios independentes (BRÉCHOT *et al.,* 2001; CONJEEVARAM e LOK, 2001).

A hepatite B oculta, frequentemente é mais observada em pacientes que apresentam o anti-HBc total como o único marcador sorológico (ALLAIN, 2004;

CHEMIN *et al*., 2001; MARUSAWA *et al*., 2000). Porém, pode ser observada em pacientes com o anti-HBs isolado ou até mesmo na ausência de qualquer marcador sorológico (CHEMIN et al., 2001; TANAKA et al., 1990; ZHANG et al., 1993). O desaparecimento do HBsAg e o surgimento do anti-HBs, juntamente com a normalização das aminotransferases não traduzem necessariamente em uma remissão viral completa da doença. Pois os linfócitos T citotóxicos podem inibir a replicação viral, inativando o vírus sem que haja uma completa eliminação do vírus no hepatócito, resultando em uma pequena quantidade de DNA do HBV no soro, fígado e células mononucleares. Esta persistência pode durar anos e até décadas, criando-se assim a possibilidade de transmissão do HBV (CHISARI, 1997; MICHALAK *et al* 1994; ZERVOU et al., 2001).

É importante lembrar que a presença do anti-HBc total isolado pode ocorrer em outras situações e não representar hepatite B oculta como no caso de: falso positivo para este marcador e os períodos de janela imunológica para o HBsAg. A janela imunológica precoce é o período que compreende o espaço entre a infecção pelo vírus e o aparecimento do HBsAg no soro do paciente, com a presença simultânea ou não do anti-HBc IgM. Nesse período, permanece a replicação viral com detecção do DNA do HBV. A janela imunológica tardia, período compreendido entre o início de soroconversão do HBsAg para anti-HBs, ou seja, após o quadro de hepatite aguda, onde desaparece o HBsAg, porém o anti-HBs permanece ainda indetectável (FAGAN *et al*., 1991; JILG *et al*., 1995). Uma terceira janela imunológica é quando o anti-HBs cai a um nível indetectável, visto em infecções muito antigas que clarearam o HBsAg. A diferenciação destes perfis sorológicos deve ser feita após história clínica completa, seguimento do anti-HBc e anti-HBs e aplicação de testes sensíveis para detecção do DNA do HBV (KAO, 2002).

Outros possíveis mecanismos têm sido citados como responsáveis pela patogênese da hepatite B oculta, dentre eles, os fatores relacionados ao hospedeiro e ao vírus, que são importantes na supressão da replicação viral e na manutenção da infecção sob controle (HOLLINGER; SOOD, 2010; LARRUBIA, 2011).

Essa forma da infecção tem impacto em vários contextos epidemiológicos e clínicos, como a transmissão do HBV por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos e sua reativação, em casos de

imunossupressão. As evidências em relação à progressão da fibrose hepática e o desenvolvimento de hepatocarcinoma celular na infecção oculta ainda são controversos (HOLLINGER; SOOD, 2010; SAID, 2011).

## 2.6 Tratamento

A maioria dos pacientes infectados pelo HBV que precisam de tratamento são os portadores crônicos, pois, aproximadamente, 95% dos pacientes com hepatite B aguda que se infectaram na idade adulta evoluem para a cura espontânea com aparecimento de anticorpos anti-HBs. Para os pacientes cronicamente infectados, imunomoduladores como interferon α 2a e α 2b e interferon peguilado (PEG-INF), análogos de nucleosídeos (lamivudina, entecavir e telbivudina), e análogos de nucleotídeos (adefovir, dipivoxil, tenofovir) podem ser utilizados. O tratamento é indicado de acordo com as condições do paciente, presença de coinfecções, mecanismo de ação do medicamento, rapidez de ação da droga, potência, administração conveniente, perfil dos efeitos adversos e o custo financeiro (ALMEIDA *et al*., 2010; KAO, 2007; ASPINAL *et al.,* 2011).

O protocolo brasileiro indica tratamento para HBV de acordo com a positividade ou negatividade de HBeAg ou a ausência de cirrose hepática (BRASIL, 2010). Atualmente, dois grupos de drogas são utilizados para o tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo HBV. O primeiro é baseado na terapia com interferon alfa (INF-a) convencional ou peguilado (PEG-INF), que apresentam atividades imunomodulatórias potentes com limitada ação antiviral e os análogos de nucleosídeos (lamivudina, entecavir e telvibudina) e análogos de nucleotídeos (adefovir, dipixovil, tenofovir), que atuam inibindo diretamente a atividade da polimerase viral (EASL, 2012).

As finalidades do tratamento são: soroconversão HBeAg, redução dos níveis de DNA HBV sérico para valores abaixo dos associados a doença hepática ativa e a diminuição dos níveis séricos das enzimas hepáticas. Além disso, o tratamento ainda pode melhorar a sobrevida do paciente, prevenir o desenvolvimento de cirrose, falência hepática e do carcinoma hepatocelular (LOK; MCMAHON, 2007; GERLICH, 2013).

No Brasil, os fármacos propostos para o tratamento da hepatite B crônica são: interferon-alfa, interferon-alfa peguilado, lamivudina, tenofovir, entecavir e adefovir. O tratamento é indicado para pacientes HBsAg e HBeAg positivos, com ALT elevada, sem a necessidade de quantificação do HBV DNA (BRASIL, 2011a).

No consenso da sociedade européia, o tratamento é indicado para pacientes HBeAg positivos, ALT elevada e sem necessidade de biópsia hepática mesmo. Nos casos de HBeAg negativos com ALT e HBV DNA elevados, o tratamento deve ser realizado (EASL, 2012).

No consenso americano, pacientes HBeAg positivos, HBV DNA maior que 20.000 cópias/ml e ALT normal, devem ser monitorados pela dosagem dessa enzima a cada 3 a 6 meses. A biópsia deve ser realizada se ALT aumentar entre 1-2 vezes o seu limite superior de normalidade, bem como no caso do ter idade superior a 40 anos. Em casos em que o HBeAg é negativo, e com ALT e HBV DNA elevados, o tratamento deve ser realizado, assim como em casos em que a concentração da ALT esteja duas vezes maior que o limite superior de normalidade (AASLD, 2009).

A prevenção da resistência aos antivirais se dá pela utilização de fármacos com alta barreira genética para resistência (entecavir), pelas mudanças na terapia inicial quando não houver resposta virológica nos primeiros seis meses de tratamento e pelo uso de combinações de antivirais, evitando-se, assim, a monoterapia sequencial quando possível (SHAW; BARTHOLOMEUSZ; LOCARNINI, 2006).

## 2.7 Prevenção e controle da infecção pelo HBV

Em 2010, a Assembleia Mundial da Saúde e seus 194 Estados membros aprovaram uma resolução reconhecendo as hepatites virais como problema mundial de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS) foi convocada para desenvolver e implementar uma estratégia global e abrangente para prevenção e controle dessas infecções (WHO, 2012a). Esse documento internacional influenciou o Ministério da Saúde do Brasil na criação de uma agenda de ações para o controle e prevenção das hepatites virais e, consequentemente, melhorar seus indicadores de saúde (BRASIL, 2011).

As estratégias disponíveis para prevenção e controle da hepatite B incluem a triagem sorológica para o HBV em bancos de sangue e em gestantes, medidas de precauções com sangue e outros fluidos biológicos e pelos profissionais de saúde, tratamentos mais eficazes e de baixa toxicidade, programas de redução de danos em usuários de drogas ilícitas e, principalmente, a vacinação contra hepatite B (ASPINALL *et al*., 2011; FRANCO *et al*., 2012; WONG e CHAN, 2013).

Ainda, a prevenção da hepatite B pode ser alcançada pelo sucesso da vacinação que é a medida de prevenção mais segura e eficaz e de maior impacto contra hepatite B (CDC, 2012; ROMANO *et al*., 2011; WHO, 2012a).

A vacina contra hepatite B está disponível mundialmente desde 1982 e, pelo menos, um bilhão de pessoas já foram vacinadas no mundo. Desde 1991, a OMS tem recomendado a vacinação universal contra hepatite B, sendo que 179 países membros já a incluíram em seus Programas de Imunização. As consequências positivas já são evidentes, podendo ser observada uma queda nas taxas de incidência da hepatite B em vários países, especialmente devido à imunização infantil (OTT *et al*., 2012; WHO, 2012a).

No Brasil, a introdução da vacina contra hepatite B ocorreu em 1986, sendo que, em 1989, foi realizada a campanha de vacinação na área endêmica da Amazônia ocidental, seguindo-se à implementação desta vacina na rede básica de saúde da região (BRASIL, 2013b). Em 1992, houve a implantação da vacina para grupos expostos a um maior risco de adquirir a hepatite B. Em 1999, foi estendida para menores de um ano em todo o País, e para menores de 15 anos de idade no Distrito Federal e em áreas de grande endemicidade como a Região Norte e os estados do Espírito Santo, Paraná, e Santa Catarina (BRASIL, 2013b; EL KHOURI *et al*., 2005; GADELHA e AZEVEDO, 2003).

Atualmente, a vacina contra hepatite B é disponibilizada para todos os indivíduos com até 49 anos, gestantes após o primeiro trimestre de gestação e grupos populações expostas a um elevado risco para aquisição da infecção pelo HBV como os usuários de drogas ilícitas, independentemente de faixa etária (BRASIL, 2013c; BRASIL, 2010b; BRASIL, 2009).

A vacina contra hepatite B, usada no Brasil é produzida pelo Instituto Butantan, em São Paulo, por engenharia genética, e utiliza células de levedura (*Hansenulla polymorpha)* como sistema de expressão do HBsAg*.* Cada mL da

vacina brasileira contém 25µg de HBsAg recombinante, hidróxido de alumínio até 1,25 mg (de alumínio), e 0,05 mg de timerosal. Em adultos maiores que 20 anos, a vacina é administrada em três doses de 25 mcg (1 ml) nos meses 0, 1 e 6, por via intramuscular região deltoide. Em crianças, no vasto lateral da coxa. Já em crianças e adolescentes menores de 20 anos de idade (0,5 ml), recomenda-se a metade da dose. A vacina deve ser conservada em temperatura de 2 a 8 graus, com controle de temperatura periódico (BRASIL, 2008b).

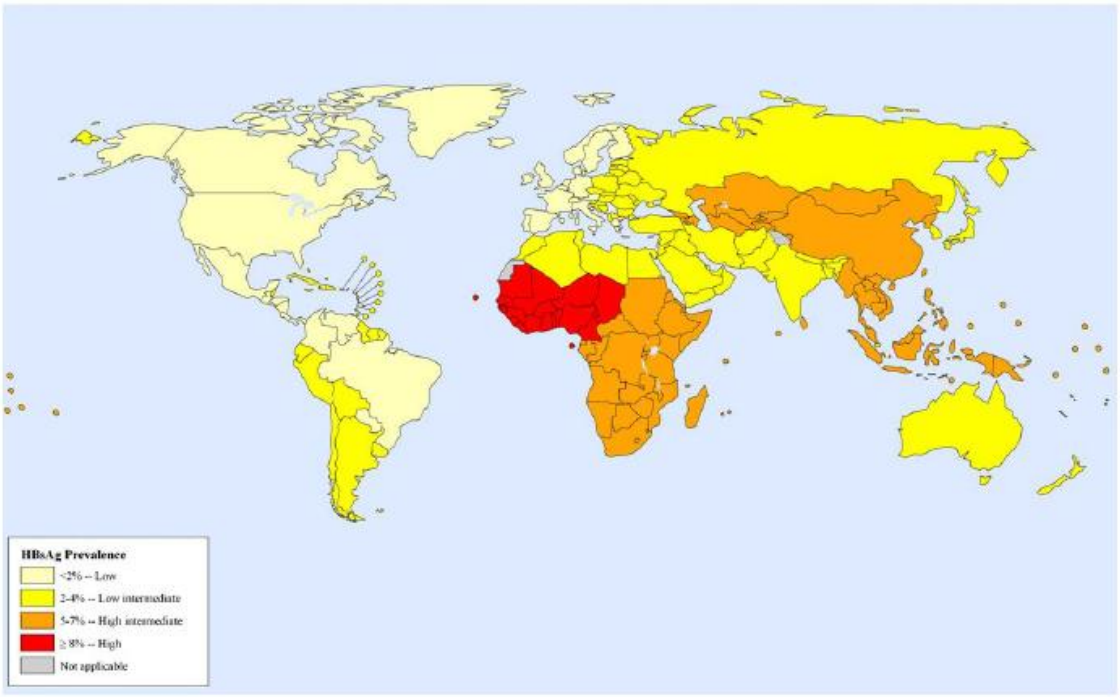
## 2.8 Epidemiologia da infecção pelo HBV

O HBV é transmitido por via sexual, vertical e parenteral. Assim, várias vias de disseminação viral são possíveis, incluindo: transfusão de sangue e hemoderivados; relação sexual sem proteção; acidente ocupacional com material biológico; compartilhamento de objetos de uso pessoal como lâminas de barbear, escovas de dente, alicates de unha, e compartilhamento de seringas/agulhas, canudos e cachimbos durante o uso de drogas ilícitas (FRANCO *et al*., 2012; LAVANCHY, 2004; LIAW e CHU, 2009).

Com o advento da vacina contra hepatite B, em geral, houve uma redução mundial na prevalência do HBsAg em todas as regiões do mundo (OTT et al., 2012). Atualmente, a distribuição da hepatite B apresenta, em algumas regiões, variações de endemicidade, conforme a faixa etária da população (Figura 8).

De acordo com a revisão sistemática conduzida por Ott et al. (2012), a prevalência do HBsAg ainda alcança níveis iguais ou superiores a 8% em crianças e adultos somente na região noroeste da África.

Em adultos, taxas de prevalência intermediária a alta são observadas na África Subsaariana e parte da Ásia (centro-sul e sudeste). Na Austrália, norte e sul da África, América Latina Andina, Guianas e países caribenhos são verificadas prevalências intermediárias a baixas. Por fim, taxas inferiores a 2% são encontradas na Europa Ocidental, Brasil, Venezuela, Colômbia, Américas Central e do Norte (OTT et al., 2012*).*

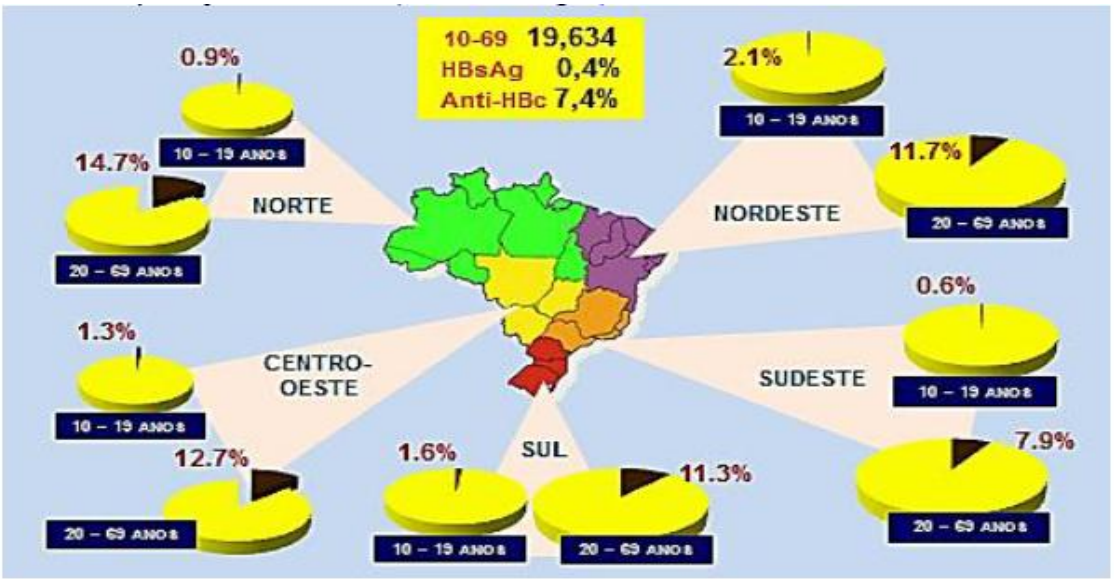



Fonte: Ott, et al (2012).

Figura 8 - Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em adultos de 19 a 49 anos, 2005

No Brasil, um estudo de base populacional (Figura 9), realizado entre 2005 e 2009, estimou uma prevalência para o HBsAg e anti-HBc, na população urbana de 10 a 69 anos de 0,37% e 7,4%, respectivamente. Nas capitais da Região Centro-Oeste (Goiânia, Campo Grande e Cuiabá) a prevalência foi de 0,31% e 4,3%, classificando o Brasil e a Região Centro-Oeste como de baixa endemicidade para hepatite B (PEREIRA, XIMENES e MOREIRA, 2010). Também, de acordo com os relatórios do Sistema Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2012b), de 1999 a 2011, foram notificados 120.343 casos de hepatite B, sendo que 11.895 destes casos são da Região Centro-Oeste, o que corresponde a 9,9% do total do País, com taxa de detecção nessa região maior do que a média nacional.

Figura 9 – Resultados do inquérito nacional conduzido nas capitais do Brasil: exposição ao HBV (anti-HBc IgG)




Fonte: adaptado de Souto (2012).

Figura 9 – Resultados do inquérito nacional da conduzido nas capitais do Brasil: exposição ao HBV (anti –HBc IgG)

Em Campo Grande-MS, estudos conduzidos na população de primodoadores de sangue e gestantes mostraram taxas para o HBsAg de 0,19% e 0,3%, respectivamente (LINDENBERG *et al.,* 2013; FIGUEIRÓ-FILHO *et al.,* 2007). Enquanto estudo realizado por Motta-Castro *et al*. (2005) em uma comunidade afro-descendente de Mato Grosso do Sul, a taxa encontrada para o HBsAg foi de 9,2%. Em um estudo conduzido com mulheres profissionais do sexo, Mousquer (2011) encontrou uma prevalência para o HBsAg de 0,7% e Rodrigues (2006) em usuários de drogas ilícitas, uma taxa de 0,4% (Quadro 2).

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

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

## 2.9 Cocaína, *crack* e similares

O *crack*, a merla e a pasta de coca (pasta base) são diferentes formas de apresentação da cocaína que podem ser cheiradas, injetadas ou fumadas em “cachimbos” (BENOWITZ, 1992; LARANJEIRA, 2003). Essas diferentes formas de apresentação da cocaína estão adquirindo espaço cada vez maior entre no mercado de drogas ilícitas, possuindo cerca de 0,3% de usuários em todo o mundo (SHANNON et al, 2008). A maior parte desses usuários concentra-se nas Américas (70%), sendo o Brasil o maior mercado consumidor da América do Sul, com aproximadamente, 900.000 usuários (ASSOCIAÇÂO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2012; BASTOS, 2013).

O *crack* surgiu a partir da década de 1980, nos Estados Unidos da América, devido ao aumento considerável do preço da cocaína, fruto da pressão norte-americana de combate às drogas, em especial a cocaína. Este aspecto fez com que o preço do produto aumentasse no mercado, fazendo com que seus consumidores obtivessem a substância de maneira barata, ou seja, aumentou o uso dos similares da cocaína (CARNEIRO, 2005).

O *crack* chegou ao Brasil na década de 90, e por ser uma droga barata, se disseminou, especialmente em locais socialmente excluídos, tendo os meninos em situação de rua e usuários de drogas injetáveis das grandes cidades seus principais consumidores. Atualmente, a droga se alastrou por todas as classes sociais e por todas as faixas etárias, podendo também ser encontrada em cidades pequenas (NAPPO, GALDUROZ & NOTO, 1994).

Numerosos estudos que compararam a população geral com diferentes grupos de usuários de droga (UD) tem encontrado associação entre o uso de *crack* e várias características de risco. Essas características estão relacionadas, predominantemente, a presença de doenças infecciosas, comportamentos sexuais de risco, danos à saúde, atividades criminais, determinantes sociais e marginalização (FISCHER *et al*., 2006; VON DIEMEN *et al*., 2010; WILLIAMS *et al*., 2012; ROY *et al*, 2012).

Devido à dificuldade de identificar as tendências emergentes com relação ao uso de drogas ilegais, a saúde pública raramente é capaz de mobilizar políticas de prevenção e tratamento especificos e diferenciados (CLATTS *et al.,* 2002).

Pouco se conhece sobre o perfil dos usuários de *crack* no Brasil (DUAILIB et al*.,* 2008). Entretanto, sabe-se que os dependentes quimicos prolongam o uso até o esgotamento físico, psíquico ou financeiro. Necessidades humanas básicas como sono, alimentação, afeto, senso de responsabilidade e sobrevivência perdem o seu significado (OLIVEIRA& NAPPO, 2008).

Estudos tem demostrado que os usuários de *crack* estão mais vulneráveis a comportamentos sexuais que aumentam o risco de adquirirem e/ou transmitir IST (infecções sexualmente transmissíveis). Esses comportamentos incluem o sexo desprotegido, múltiplos parceiros sexuais ou a troca de sexo por dinheiro ou drogas (SCHÖNNESSON *et al*., 2008; PAQUETTE *et al.*, 2010). Outros estudos têm apontado que o compartilhamento dos equipamentos utilizados para fumar o *crack* (geralmente a pipa) está fortemente associado à transmissão do HBV. A utilização da pipa extremamente quente pode levar a lesões na mucosa oral, contaminando o equipamento, e, consequentemente, caracterizando uma importante via de transmissão da infecção pelo HBV (TORTU *et al*., 2004; NEAIGUS *et al*., 2007; MACÍAS *et al.,* 2008).

Um estudo qualitativo realizado por Oliveira e Nappo (2008) em São Paulo, observou que para sanar a urgência do uso do *crack*, os usuários esgotavam seus recursos financeiros. Visando suprir suas necessidades, os entrevistados relataram inúmeras atividades ilícitas como prostituição, tráfico, roubos, sequestro, venda de pertences próprios e de familiares e golpes financeiros de natureza diversa. Nesse mesmo estudo, metade das mulheres relatou já ter se prostituído em troca de *crack*. Além disso, é marcante a prostituição compulsória onde homens, que em troca de *crack*, negociam a prostituição de esposas e parceiras sexuais com traficantes ou outros usuários.

### 2.9.1 Epidemiologia da infecção pelo HBV em usuários de drogas não injetáveis (UDNI)

A prevalência da infecção pelo HBV em usuários de drogas ilícitas não injetáveis é variável, e depende da endemicidade regional e práticas de risco da população. Nos EUA, Hwang *et al*. (2000) investigaram 266 usuários de

*crack* institucionalizados em Houston e cidade do Texas e encontraram uma positividade para o HBV (anti-HBc total) de 33,5%. Nesse mesmo estado, na cidade de Santo Antônio, um estudo conduzido em 219 usuários de heroína não injetável estimou uma prevalência de 1,8% (VALDEZ *et al*., 2011) para infecção pelo HBV. Na cidade de Baltimore, Maryland, Kuo et al. (2004) verificaram uma prevalência de 19% em usuários de drogas não injetáveis. Em Nova Iorque, em população não institucionalizada, Kottiriet *et al*. (2005) observaram uma positividade de 11,9% em 59 usuários de drogas não injetáveis (UDNI) Gyarmathy *et al*. (2002) relataram uma prevalência de 23,4% em 337 indivíduos. Um estudo multicêntrico conduzido em Beltimore, MD; Denver, DO; Long Beach, CA; Newarg, NJ e San Francisco, CA envolvendo 3.963 UDNI atendidos em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST) estimou em 8,55% a prevalência de infecção pelo HBV (SEMAAN et al., 2010).

Na Europa, uma investigação conduzida por Removille et al. (2011) em Luxemburgo, mostrou uma prevalência global para o HBV (anti-HBc total) de 8,9% em 45 UDNI institucionalizados e não institucionalizados, enquanto em Amsterdam, Holanda, Van Houdt et al. (2009) detectaram positividade para o HBV em 25,6% de 308 UDNI. Na Itália, um estudo multicêntrico realizado em serviços de tratamento para dependência química (n=181), encontrou uma positividade de 27,2% (CAMONI *et al*., 2010) Lugoboni *et al*. (2015) em Bolonha (Itália) um estudo realizado com 748 usuários de droga não injetável encontraram uma prevalência global para o HBV de 6,2%. Na Inglaterra, em uma região rural, 10,5% (4/38) dos usuários de cocaína/*crack* com dependência severa e 4,8% (13/268) com dependência moderada relataram antecedentes de infecção pelo HBV (VIVANCOS et al., 2006).

Na Turquia, Ásia Oriental, Karabulut *et al.*, 2015 analisaram 235 toxicodependentes não injetáveis tratados no serviço do centro de toxicodependência do hospital e detectaram uma prevalência para o HBsAg de 2,6%.

Na América do Sul, Osimani *et al*.(2005) investigaram 367 usuários de cocaína uruguaios não injetáveis, sendo encontrada uma prevalência de 11,7%, e na Argentina, Rossi *et al*. (2008) relataram uma prevalência de 9% em 502 UDNI.

No Brasil, Nunes *et al*. (2007) verificaram uma prevalência de 0,8% para o HBsAg em 125 mulheres usuárias de *crack* da Bahia. Cruz *et al*. (2013) realizaram um estudo em dois estados brasileiros e observaram uma prevalência de 6,2% para o HBsAg no Rio de Janeiro e Salvador não apresentou marcador para a prevalência de HBsAg. Cruz *et al*. (2014) relataram uma prevalência para o HBsAg de 6,0% em 111 usuários de *crack* (Quadro 3). Já na Região Centro-Oeste, um estudo realizado em 852 UDNI institucionalizados mostrou uma prevalência global para o HBV (anti-HBc total) de 14% (FERREIRA *et al*., 2009).

Quadro 3 – Estudos de prevalência da infecção pelo HBV realizados em usuários de cocaína, *crack* e similares.

| Referência | População | Local | N | Prevalência (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | HBsAg | Global |
| Karabulut et al. (2015) | UDNI | Turquia | 235 | 2,6 | - |
| Cruz et al. (2014) | Usuários de *crack* | Rio de Janeiro<br>Salvador | 111 | 6,0 | - |
| Cruz et al. (2013) | Usuários de *crack* | Rio de Janeiro | 160 | 6,2 | - |
| Valdez et al. ( 2011) | Usuários de heroína | Texas | 219 | - | 1,8 |
| Removille et al. (2011) | UDNI | Luxemburgo | 45 | - | 8,9 |
| Semaan et al. (2010) | UDNI | Beltimore | 3.963 | - | 8,55 |
| Camoni et al. (2010) | Serviço de tratamento para dependência química | Itália | 181 | - | 27,2 |
| Van Houdt et al. (2009) | UDNI | Holanda | 308 | - | 25,6 |
| Ferreira et al. (2009) | UDNI | Região Centro-Oeste | 852 | - | 14,0 |
| Rossi et al. (2008) | UDNI | Argentina | 502 | - | 9,0 |
| Nunes et al. (2007) | Mulheres usuárias de *crack* | Bahia | 125 | 0,8 | - |
| Vivancos et al. (2006) | Usuários de *crack* e cocaína | Inglaterra | 306 | - | 15,3 |
| Osimani et al. (2005) | Usuários de cocaína não injetável | Uruguai | 367 | - | 11,7 |
| Kottiri et al. (2005) | UDNI | Nova York | 489 | 0,4 | 8,0 |
| Kuo et al. (2004) | UDNI | Beltimore | 324 | - | 19,0 |
| Gyarmathy et al. (2002) | UDNI | Nova York | 337 | - | 23,4 |
| Hwang et al. (2000) | Usuários de *crack* | EUA | 407 | - | 29,5 |

UDNI: Usuários de droga não injetável

## 2.10 Políticas públicas no atendimento aos usuários de drogas ilícitas.

A dependência química é uma questão de saúde pública emergente, com necessidade de considerar a particularidade e a singularidade de cada caso. Para isto, é necessário dispor de níveis de complexidade de atendimento, que variam desde o acompanhamento ambulatorial até a internação em comunidades terapêuticas, clínicas e hospitais psiquiátricos (ALVES, 2009).

A redução de danos está entre um dos objetivos principais das políticas públicas nacionais. Com isso, as atividades de prevenção do uso indevido de drogas estão voltadas para a redução de fatores de vulnerabilidade, promoção e fortalecimento dos fatores de proteção bem como a reinserção social desses dependentes (ALVES, 2009).

Por meio da Lei nº 11.343/2006, a Redução de Danos foi regulamentada como uma estratégia que se insere nos espaços institucionais por meio das políticas centrais de saúde do SUS, a exemplo da Política Nacional da Atenção Básica, da Política Nacional de Saúde Mental, da Política do Ministério da Saúde de Atenção Integral de Usuários de Álcool e outras Drogas e da Política Nacional sobre Drogas, realinhada em 2004 (BRASIL, 2006c).

Com o objetivo de desenvolver ações por meio das intervenções clínicas, psicossociais e educativas destinadas a usuários de drogas em situação de rua, o Ministério da Saúde aprovou em 2009 o Projeto de Consultório de Rua (BRASIL, 2010b). As intervenções são conjuntas e integradas às Unidades Básicas de Saúde e, quando necessário, às equipes dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), serviços de Urgência e Emergência e outros serviços sociais (BRASIL, 2012b).

# 3 OBJETIVOS

## 3.1 Geral

Caracterizar os aspectos epidemiológicos moleculares da infecção causada pelo vírus da hepatite B em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

## 3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico e padrões de consumo da população estudada;
- Estimar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande, Mato Grosso do Sul;
- Verificar a situação de imunização contra hepatite B na população estudada;
- Identificar os principais fatores de risco associados à infecção pelo HBV na população estudada;
- Identificar os principais genótipos/subgenótipos do HBV circulantes.

# 4 MATERIAL E MÉTODOS

## 4.1 Local e período da pesquisa

O estudo foi realizado no município de Campo Grande – MS, no período de novembro de 2013 a julho de 2015.

## 4.2 Delineamento da amostra

### 4.2.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de uma pesquisa analítica, observacional, de corte transversal, prospectiva com pesquisa de dados primários submetidos a técnicas laboratoriais.

Campo Grande é considerada a capital de Mato Grosso do Sul, com uma população estimada em 2015 de 853.622 pessoas (IBGE, 2014).

### 4.2.2 População alvo e cálculo amostral

A população constituiu-se de usuários de cocaína, *crack* e similares, institucionalizados ou não, residentes na cidade de Campo Grande, situada no estado de Mato Grosso do Sul.

Os locais de coleta de dados dos usuários denominados institucionalizados foram:

1. Hospital Nosso Lar: hospital para tratamento de pessoas com dependência química. Atualmente, são atendidos cerca 160 pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS). As internações no Hospital Nosso Lar são agendadas através da Central de Regulação de Vagas. Em caso de urgência ou emergência deve ser solicitada a vaga através do CAPS III (Centro de Atenção Psicossocial).
2. Centro de Apoio Psicossocial Álcool e Droga (CAPS AD): Unidade de referência para atendimento e acompanhamento ambulatorial interdisciplinar a usuários de todas as faixas etárias, com dependência química e/ou alcoólica, abrangendo todas as regiões

distritais da cidade de Campo Grande-MS. São compostas por uma equipe de psiquiatras, psicólogos, terapeuta ocupacional, assistente social, farmacêutico, enfermeiro arte terapeuta e educador físico.

3. Comunidades Terapêuticas Progredir, Antônio Pio, Esquadrão da Vida Masculino e Feminino e Cerda: São instituições particulares com atendimento para dependentes de drogas e álcool dispostos ao tratamento social, psicológico e espiritual visando à restauração das vidas, reinserção social.

Quanto aos usuários não institucionalizados, os mesmos foram recrutados em:

1. Associação de apoio à população em situação de Rua São Francisco de Assis (AMSFRA): instituição privada de organização não governamental (ONG) fundada em 1998. Uma instituição que se dedica a atender moradores de rua e dependentes químicos. São atendidos no local, aproximadamente, 40 homens por dia que assistidos nas áreas de saúde e psicossocial.
2. Centro de Referência Especializado de Assistência Social para Pessoas em Situação de Rua (CREAS POP): Apresenta uma capacidade de atendimento para mais de 70 pessoas por dia. Disponibiliza uma equipe multidisciplinar com psicólogos, educadores, advogados e assistentes sociais para atender os usuários de drogas que encontram em situação de rua.
3. Centro de Triagem e Encaminhamento ao Migrante (CETREMI): É responsável pela triagem, alimentação e pela higienização das pessoas em situação de rua. O trabalho é articulado de forma integrada com o POP, que se responsabiliza pela orientação dos moradores de rua, oferecendo a documentação pessoal, possibilitando a inclusão dessas pessoas em oficinas e projetos.
4. Consultórios de Rua: Foi inaugurado em 28/08/2013 com o objetivo de levar saúde pública para a população em situação de rua e expostas ao *crack* e outras drogas ilícitas. São locais públicos não institucionalizados que representam cenas de uso de drogas ilícitas.

Este estudo é parte integrante da pesquisa intitulada “Prevalência, fatores e comportamentos sexuais de risco para doenças infecciosas em

usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande e Região de Fronteira do Mato Grosso do Sul". Considerando poder estatístico de 80% (β=20%), um nível de significância de 95% (α= 0.05), precisão de 3%, efeito de desenho de 2,0%, e uma prevalência para o HIV de 7% (27), um número estimado de 524 usuários são necessários para o desenvolvimento do projeto. A este número 5% foi acrescido para fins de perda perfazendo um total de 550 usuários de cocaína, *crack* e similares.

### 4.2.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Ser usuário regular de *crack,* cocaína e similares, sendo "regular" definido pelos critérios de CODAR, estabelecidos pela OPAS, correspondendo a um uso por, pelo menos, 25 dias nos seis meses que antecedem a entrevista;
- Ter mais de 18 anos, ser brasileiro e assinar, antes da inclusão no estudo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### 4.2.4 Critério de exclusão

- Estar sob o efeito da droga no momento da entrevista;
- Ser incapaz ou portador de doenças mentais, gestantes, população indígena, apresentar, no momento da entrevista, comportamento que incompatibilize a sua participação no grupo/entrevista individual e o fornecimento de informações confiáveis.

## 4.3 Variáveis do estudo

### 4.3.1 Variáveis de predição

a) Sociodemográficas: cor, sexo, idade, renda (salário mínimo de R$ 724,00), estado civil, município de residência, escolaridade.

b) Fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite B: números de parceiros sexuais o uso de preservativos durante as relações sexuais, troca de sexo por droga ou dinheiro, história de doença sexualmente transmissível.

c) Hábitos de consumo do *crack*, cocaína e similares: uso do *crack,* uso dos similares do *crack,* tempo de uso das drogas ilícitas, quantidades de uso por dia.

d) Dinâmica de uso *crack*, cocaína e similares: frequência de uso, motivos para início do uso da droga ilícita, vivência de uso nos últimos 30 dias, motivos para retorno do uso após abstinência.

4.3.2 Variável de desfecho

Exposição ao HBV: positividade para os marcadores sorológicos HBsAg e/ou anti-HBc total.

**4.4 Coleta de dados e amostras sanguíneas**

Nas instituições, a coleta de dados foi organizada conforme rotina dos funcionários e disponibilidade dos usuários. Para os ambientes não institucionalizados, a coleta foi programada conforme a rotina de maior frequência dos usuários no local.

Conforme leitura e assinatura do TCLE a elegibilidade nos critérios de inclusão, os usuários foram encaminhados para a entrevista individualmente por membros do projeto devidamente treinados. As perguntas foram baseadas no questionário disponibilizado pela FIOCRUZ-RJ para o desenvolvimento da pesquisa “Perfil dos usuários de *crack* nas 26 capitais, DF, 9 regiões metropolitanas e Brasil”. Ao término desta entrevista, o usuário foi encaminhado para coleta do material biológico. Por meio de punção venosa, 10 mL de sangue foram coletados, utilizando-se seringa e agulha descartáveis. O sangue obtido foi conservado em tubo de ensaio numerado, de acordo com o número do questionário e foram transportados para o Laboratório de Imunologia Clínica do CCBS/UFMS, onde os soros foram processados e

estocados a -20ºC e -70ºC até a realização dos ensaios sorológicos e moleculares.

## 4.5 Testes laboratoriais

Todos os testes sorológicos foram realizados no Laboratório de Imunologia Clínica do CCBS/UFMS, e os testes moleculares nos Laboratórios de Virologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz-RJ e no laboratório multiuso do CCBS/UFMS.

### 4.5.1 Testes sorológicos

Todas as amostras foram testadas para a detecção dos marcadores HBsAg (antígeno de superfície do HBV); anti-HBc total (anticorpo total contra o antígeno do *core* do HBV) e anti-HBs (anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV) utilizando o ensaio imunoenzimático (ELISA), empregando-se kits comerciais. As amostras reagentes ao HBsAg foram testadas para detecção do HBeAg (antígeno e do HBV), anti-HBe (anticorpo contra o antígeno e do HBV) e anti-HBc IgM (anticorpo IgM contra o antígeno do *core* do HBV).

#### 4.5.1.1 Detecção do HBsAg

A detecção do HBsAg foi realizada pelo método imunoenzimático direto (ELISA), baseado no princípio tipo *sandwich* em microplacas sensibilizadas com anticorpos de anti-HBs, desenvolvido pela Biokit (Bioelisa HBsAg). As amostras e controles negativo e positivo foram adicionados às suas respectivas câmaras. A placa foi incubada e, em seguida, lavada com tampão fosfato. Após a adição do conjugado (anticorpo anti-HBs marcado com peroxidase), a placa foi incubada novamente. Realizada a lavagem, a mistura substrato/cromógeno foi adicionada, sendo a placa mais uma vez incubada. Então, a reação foi bloqueada pela ação de ácido sulfúrico, e a leitura (filtros de 450 nm e 620 nm) realizada. O *cut-off* foi definido pela fórmula (CNx + 0,040), onde “CNx” é igual a média de absorbância dos controles negativos. Os resultados foram obtidos pela razão entre a absorbância da amostra e o valor do *cut-off*. As amostras

com relação absorbância/*cut-off* ≥ 1,0 foram consideradas positivas; com relação absorbância/*cut-off* < 0,9 foram negativas e, quando esta razão foi igual a 0,9 as mesmas foram indeterminadas.

4.5.1.2 Detecção do anti-HBc total

A detecção do anti-HBc total foi realizada foi realizada pelo método imunoenzimático competitivo para a determinação de anticorpos contra o HBcAg, desenvolvido pela Biokit (Bioelisa ant-HBc). As amostras e controle negativo e positivo foram adicionados às suas respectivas câmeras. A placa foi incubada e, em seguida, lavada com tampão fosfato. Após a adição do conjugado (HBc conjugado com peroxidase), a placa foi incubada novamente. Realizada a lavagem, mistura substrato/cromógeno foi adicionada, sendo a placa mais uma vez incubada. Então, a reação foi bloqueada pela ação de ácido sulfúrico, e a leitura (filtros de 450nm e 620nm) realizada. O cut-off definido pela fórmula (CNx + CPx) x 0,4 onde “CNx” é igual a média de absorbância dos controles negativos. Os resultados foram obtidos pela razão entre a absorbância da amostra e o valor do cut-off. As amostras com relação absorbância/cut-off ≤1,0 foram consideradas positivas; com relação absorbância/cut-off >1.1 foram negativas e, quando esta razão foi igual a > 1,0 ≤ 1.1 as mesmas foram indeterminadas.

4.5.1.3 Detecção do anti-HBs

A detecção de anticorpos anti-HBs foi realizada pelo método imunoenzimático direto (ELISA), baseado no princípio tipo *sandwich*em microplacas sensibilizadas com HBsAg (ad e ay), desenvolvido pela Biokit (Bioelisa anti-HBs). As amostras e controles negativo e positivo foram adicionados às suas respectivas câmaras. A placa foi incubada e, em seguida, lavada com tampão fosfato. Após a adição do conjugado (HBsAg marcado com peroxidase), a placa foi incubada novamente. Realizada a lavagem, a mistura substrato/cromógeno foi adicionada, sendo a placa mais uma vez incubada. Então, a reação foi bloqueada pela ação de ácido sulfúrico, e a leitura (filtros de 450 nm e 620 nm) realizada. O *cut-off* foi definido pela fórmula (CNx + 0,040),

onde “CNx” é igual a média de absorbância dos controles negativos. Os resultados foram obtidos pela razão entre a absorbância da amostra e o valor do *cut-off*. As amostras com relação absorbância/*cut-off* ≥ 1,0 foram consideradas positivas; com relação absorbância/*cut-off* < 0,9 foram negativas e, quando esta razão foi igual a 0,9 as mesmas foram indeterminadas.

4.5.1.4 Detecção do HBeAg e anti-HBe

A detecção de HBeAg e anti-HBe foi realizada por meio do método enzimaimunoensaio por micropartículas (MEIA) no equipamento da ROCHE-AXSYM SYSTEM.

Para a detecção do HBeAg, as amostras e todos os reagentes necessários para o teste foram pipetados pela *probe*de amostragem dentro de vários poços de uma célula de reação (RV). Se o HBeAg estiver presente na amostra, este liga-se as micropartículas recobertas de anti-HBeAg formando um complexo HBeAg-anti-HBe na mistura da reação. Uma porção da mistura de reação foi transferida a matriz de fibra de vidro (*matrixcell*). O conjugado anti-HBe marcado com fosfatase alcalina foi dispensado sobre a matriz de fibra de vidro, ligando-se ao complexo antígeno-anticorpo. A matriz foi lavada para a remoção dos materiais não ligados as micropartículas. Em seguida, foi adicionado o substrato 4-metilumbiliferil fosfato. O conjugado de fosfatase alcalina catalisa a remoção do grupo fosfato do substrato, resultando no produto fluorescente, 4-metilumbiliferona. Esse produto fluorescentefoi medido pelo sistema ótico MEIA. A presença ou a ausência de HBeAg na amostra foi determinada pela comparação da taxa de formação do produto fluorescente com a taxa de corte (*cut-off),* calculada a partir de uma calibração índice. Se a taxa de formação do produto fluorescente da amostra for superior ou igual a taxa de corte, a amostra é considerada positiva para o marcador HBeAg.

Para a detecção do anti-HBe, as amostras e o reagente neutralizante (rHBeAg) necessários para o teste foram pipetados pela *probe*de amostragem dentro de vários poços de uma célula de reação (RV). Se o anti-HBe estiver presente na amostra, este liga-se ao reagente neutralizante, formando um complexo antígeno- anticorpo na mistura da reação. O diluente da amostra e as micropartículas revestidas com o anti-HBe foram misturados em outro poço da

mesma célula de reação e adicionadas ao complexo antígeno-anticorpo anteriormente formado. Todos os rHBeAg não ligados do reagente neutralizante irão se ligar as micropartículas. Uma porção da mistura de reação foi transferida a matiz de fibra de vidro (matrixcell). O conjugado anti-HBe marcado com fosfatase alcalina foi dispensado sobre a matriz de fibra de vidro, ligando-se ao rHBeAg nas micropartículas. A matriz é lavada para a remoção dos materiais não ligados as micropartículas. Em seguida, é adicionado o substrato 4-metilumbiliferil fosfato. O conjugado de fosfatase alcalina catalisa a remoção do grupo fosfato do substrato, resultando no produto fluorescente, 4-metilumbiliferona. Esse produto fluorescente foi medido pelo sistema ótico MEIA. A presença ou a ausência de anti-HBe na amostra é determinada pela comparação da taxa de formação do produto fluorescente com o valor de corte (*cut-off),* calculada a partir de uma calibração índice. Se a taxa de formação do produto fluorescente da amostra for menor ou igual o valor de corte, a amostra é considerada positiva para o marcador anti-HBe.

4.5.1.5 Detecção do anti-HBc IgM

A detecção do marcador anti-HBc IgM foi realizada empregando-se reagentes comerciais (MONOLISA anti-HBc IgM PLUS Bio-Rad, França). Este teste consiste em uma técnica imunoenzimática ELISA baseado no princípio tipo *sandwich*que permite a captura de anticorpos séricos IgM na fase sólida.

Em uma microplaca sensibilizada com anti-HBcIgM obtido em cabra foram distribuídos o diluente, as amostras e os controles. Após este procedimento, a placa foi incubada durante uma hora e meia a 37ºC e, na presença de anticorpos anti-HBcIgM, estes se ligam aos anti-HBcIgM fixado na fase sólida. Posteriormente à lavagem, foi adicionada a solução de conjugado (HBcAg marcados com peroxidase) e a placa foi incubada por duas horas a 37º e, em seguida lavada com tampão Tris. Após eliminação do conjugado, foi adicionada a solução de revelação de atividade enzimática (tampão do substrato da peroxidase + cromógeno – tetrametilbenzidina TMB), após este procedimento, a placa foi incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente e protegida da luz. Posteriormente, a reação foi interrompida pela adição da solução de paragem (ácido sulfúrico 1N).

Após o término da reação e conforme instruções do fabricante, a leitura espectrofotométrica foi realizada em 450/620 nm, por meio de um leitor de placa, onde foram consideradas positivas as amostras cuja razão (DO amostra/valor do *cut-off*) fosse igual ou superior a 1. O valor do *cut-off* pode ser obtido por meio do cálculo da média da densidade óptica dos controles negativos (DOCn) somados à média da DO dos controles positivos (DOCp) dividido por 7 (DOCn + (DOCp/7). A intensidade da coloração é proporcional à quantidade de anticorpos anti-HBcIgM ligados na fase sólida.

4.5.2 Testes moleculares

Todas as amostras de soro e/ou sangue total reagentes aos marcadores sorológicos HBsAg e anti-HBc total foram submetidas à extração de DNA utilizando automação (Roche MagNA Pure LC system (software version 3.0.11) e o kit MagNA Pure isolation kit (Roche, Applied Sciences, Indianapolis, IN) que permite a extração do DNA de acordo com as instruções do fabricante. O produto da extração foi estocado em freezer -80°C até o momento de uso.

Após a extração do DNA, realizou-se a amplificação de parte da região S do HBV DNA por meio da metodologia *semi-nested* PCR. Para a primeira amplificação (PCR-1), foi adicionado, ao HBV DNA extraído os primers HBV_S1F CTA GGA CCC CTG CTC GTG TT (sense) e HBV_S1R TCG AAC CAC TGA ACA AAT GGC ACT (antisense). O produto final da PCR-1 foi submetido a uma nova amplificação utilizando os *primers* HBV_SNF GTT GAC AAG AAT CCT CAC AAT ACC (sense) e primer HBV_SNR GGC TGA GGC CCA CTC CCA TA (antisense), de acordo com Forbi et al., 2010.

Os produtos amplificados foram submetidos ao sequenciamento automático (ABI 3130xl, Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizando kit BigDye v3.1 (Applied Biosystems). A reação foi realizada de acordo com o programa: : 25 ciclos de 96°C por 10 segundos cada; 50°C por 5 segundos e 60°C por 4 minutos. Eletroferograma das sequencias foi inicialmente analisado e editado usando SeqMan e os programas MegAlign da Lasergene DNA e um software versão 13.0 (DNASTAR Inc., Madison, WI)

O genótipos do HBV foram classificados de acordo com a sequência nucleotídica da região S comparando cada sequência com sequências de referências obtidas do GenBank.

### 4.6 Processamento e análise dos dados

Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos foram digitados em microcomputador e analisados com auxílio do pacote estatístico Epiinfo6. A prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B foi calculado com intervalo de 95% de confiança. Para análise dos fatores associados ao risco de infecção pelo HBV foram excluídos os indivíduos que apresentaram imunização vacinal (anti-HBsAg isolado). Inicialmente, foram estimadas as chances destes agentes associadas aos fatores de risco investigados. Os fatores que apresentaram valores de p ≤ 0,20 ($p$<0,05) foram submetidos à análise multivariada por regressão logística (SPSS versão 15.0 *for Windows*). Os testes de $\chi^2$, $\chi^2$ para tendência, exato de *Fisher* e t de *student* foram utilizados quando apropriados.

### 4.7 Apoio financeiro

Este projeto recebeu recurso financeiro da FUNDECT (Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul) após ter sido aprovado nas chamadas FUNDECT/DECIT-MS/CNPq/SES Nº 04/2013 – PPSUS-MS, sob o protocolo número 26329.386.5370.01052013 e FUNDECT/CNPq N° 15/2014 - PRONEM – MS sob o protocolo número 59/300.110/2015.

### 4.8 Aspectos éticos

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, o presente trabalho foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sendo aprovado em em 28 de outubro de 2013, sob o protocolo nº 438.253. Este projeto é parte integrante do projeto intitulado “Prevalências, fatores e comportamentos sexuais de risco para doenças infecciosas em usuários de

cocaína, *crack* e similares em Campo Grande e em duas regiões de fronteira do Mato Grosso do Sul".

### 4.9 Entrega dos resultados

Os resultados dos exames foram entregues aos participantes, individualmente, com breve esclarecimento sobre o significado dos mesmos. Os indivíduos confirmadamente positivos para HBsAg foram encaminhados para o atendimento clínico no Hospital Dia "Esterina Corsini" do HUMAP/EBSERH de Campo Grande, MS, conforme pactuação prévia.

Do total de 9 usuários com resultados positivos para HBsAg, apenas 2 foram encontrados o correto encaminhamento e atendimento clinico do serviço de referência em doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Dia "Esterina Corsini" do HUMAP/EBSERH de Campo Grande, MS.

### 4.10 Dificuldades encontradas

A principal dificuldade encontrada foi relacionada à entrega dos resultados dos exames laboratoriais realizados durante a pesquisa. Muitos dos usuários não foram encontrados no momento do retorno da equipe de saúde, tendo como consequência o não atendimento clínico e tratamento adequado dos indivíduos HBsAg positivos, bem como o não encaminhamento para vacinação contra hepatite B dos indivíduos suscetíveis a essa infecção. Tal fato se deve, especialmente, pela elevada mobilidade dessa população. Os resultados dos exames que não foram entregues estão disponíveis no Laboratório de Imunologia Clínica CCBS/UFMS.

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Características sociodemográficas

A Tabela 1 demonstra as características sociodemográficas dos 524 usuários de cocaína, *crack* ou similares participantes do estudo. Do total de usuários estudados, 348 (66,4%) foram recrutados em instituições de tratamento de dependência química (institucionalizados) e 176 (33,6%) encontravam-se em situação de rua no momento da abordagem. A idade variou de 18 a 68 anos, com média de 33 anos e desvio padrão de ± 9,8 anos, sendo a maioria do sexo masculino (85,1%), sem companheiro fixo (77,1%), de cor não branca (64,8%) com estudo formal de 5 a 8 anos de estudo (45,4%). Dentre os usuários entrevistados, 43,9% declararam receber menos de R$ 200,00 mensais. A maioria dos usuários de droga residentes em Campo Grande-MS relatou história de encarceramento (54,4%).

Do total dos usuários de cocaína, *crack* e similares analisados 33,6% foram recrutados na rua e 66,4% nas instituições terapêuticas (locais de internação para o tratamento de dependência química. Quanto à profissão, apenas 21,8% relatou trabalhar com carteira de trabalho assinada e 47,5% relataram que pediram esmola, trabalharam por conta própria ou receberam algum tipo de benefício nos últimos 6 meses.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares, Campo Grande - MS, 2013-2015.

| **Variáveis** | **N=524** | |
|---|---|---|
| | **(N)** | **(%)** |
| **Idade** | | |
| 15-25 | 131 | 25,0 |
| 26-35 | 202 | 38,5 |
| 36-45 | 131 | 25,0 |
| >45 | 60 | 11,5 |
| **Sexo** | | |
| Masculino | 446 | 85,1 |
| Feminino | 78 | 14,9 |
| **Estado civil** | | |
| Casado | 120 | 22,9 |
| Solteiro/Viúvo/Separado | 404 | 77,1 |
| **Cor** | | |
| Branco | 184 | 35,1 |
| Pardo | 338 | 64,8 |
| Sem informação (2) | | |
| **Ocupação** | | |
| Empregado com carteira de trabalho | 114 | 21,8 |
| Empregado sem carteira de trabalho | 54 | 10,3 |
| Desempregado | 107 | 20,4 |
| Outras | 249 | 47,5 |
| **Estudo formal (anos)** | | |
| < 5 | 78 | 14,9 |
| 5-8 | 238 | 45,4 |
| >8 | 208 | 39,7 |
| **Renda mínima (R$)** | | |
| <200 | 230 | 43,9 |
| 200-400 | 161 | 30,7 |
| >400 | 133 | 25,4 |
| **Antecedentes prisionais** | | |
| Não | 239 | 45,6 |
| Sim | 285 | 54,4 |

## 5.2 Hábitos de consumo dos usuários de cocaína, *crack* e similares

A Tabela 2 demonstra os hábitos de consumo da cocaína, *crack* e similares dos 524 usuários de drogas ilícitas estudados. Do total dos entrevistados 61,3% relataram ter iniciado o uso de droga ilícita com idade menor que 18 anos.

O uso do *crack* foi relatado por 37,6% dos entrevistados. Destes, 50,4% relataram tempo de uso de 7 a 24 anos e 41,2% relataram usar de 5 a 20 gramas por dia.

Dos 524 entrevistados 46,0% relataram que tem ou tiveram algum ferimento/ ferida/ queimadura na área da boca nos últimos 6 meses e 60,9% relataram compartilhamento de cachimbos/ pipa/ lata nos últimos 6 meses.

Tabela 2 – Hábitos de consumo dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013 – 2015.

| **Variáveis** | **N = 524** | |
|---|---|---|
| | **N** | **%** |
| **Idade que iniciou o uso da droga ilícita** | | |
| <15 | 162 | 30,9 |
| 15-18 | 159 | 30,4 |
| >18 | 203 | 38,7 |
| **Atividade ilícita nos últimos 6 meses** | | |
| Não | 433 | 82,6 |
| Sim | 91 | 17,4 |
| **Uso de droga injetável nos últimos 6 meses** | | |
| Não | 458 | 87,4 |
| Sim | 66 | 12,6 |
| **Uso de mais de um tipo de droga ao mesmo tempo nos últimos 6** | | |
| Não | 210 | 40,1 |
| Sim | 314 | 59,9 |
| **Uso de álcool nos últimos 6 meses** | | |
| Não | 112 | 21,4 |
| Sim | 412 | 78,6 |
| **Uso de *crack* nos últimos 6 meses** | | |
| Não | 327 | 62,4 |
| Sim | 197 | 37,6 |
| **Tempo de uso (em anos) do *crack* (513)** | | |
| ≤6 | 179 | 34,2 |
| 7-12 | 117 | 22,4 |
| 13-24 | 147 | 28,0 |
| >24 | 70 | 13,3 |
| Sem informação (11) | | |
| **Quantidade de uso (em gramas) por dia do *crack* nos últimos 6 meses (408)** | | |
| ≤5 | 124 | 23,7 |
| 5-10 | 122 | 23,3 |
| 11-20 | 94 | 17,9 |
| >20 | 68 | 13,0 |
| Sem informação (116) | | |
| **Compartilhamento de cachimbo /Pipa/ Lata nos últimos 6 meses (472)** | | |
| Não | 153 | 29,2 |
| Sim | 319 | 60,9 |
| Sem informação (52) | | |
| **Tem ou teve algum ferimento/ Ferida/ Queimadura na área da boca nos últimos 6 meses** | | |
| Não | 283 | 54,0 |
| Sim | 241 | 46,0 |

## 5.3 Vulnerabilidade sexual

A Tabela 3 demonstra que 67,4% dos entrevistados afirmaram terem tido, exclusivamente, relações heterossexuais nos últimos 6 meses que antecederam a entrevista. Em relação ao número de parceiros fixos nos últimos 6 meses, 39,9% apresentaram apenas um parceiro fixo e destes, 39,5% fizeram uso irregular do preservativo. Com relação ao número de parceiros eventuais, 14,9% relataram ter tido 6 ou mais parceiros sexuais nos últimos 6 meses com uso irregular do preservativo. Aproximadamente 20% dos usuários deram droga/dinheiro em troca de sexo, sendo que 14,7% não fizeram uso do preservativo. Dos 524 entrevistados, 14,7% relataram ter sofrido algum tipo de violência sexual ao longo da vida.

Tabela 3 - Vulnerabilidade sexual dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013 – 2015.

| | (N=524) | |
|---|---|---|
| **Variáveis** | **N** | **%** |
| **Preferência sexual nos últimos 6 meses (524)** | | |
| Não fez sexo | 81 | 15,4 |
| Heterossexual | 353 | 67,4 |
| Homossexual | 90 | 17,2 |
| **Número de parceiro sexual fixo nos últimos 6 meses (250)** | | |
| 1 | 209 | 39,9 |
| 2-5 | 39 | 7,4 |
| 6-10 | 2 | 0,4 |
| Não se aplica (274) | | |
| **Uso do preservativo com parceiro sexual fixo nos últimos 6 meses (252)** | | |
| Sempre | 45 | 8,6 |
| Eventualmente/Nunca | 207 | 39,5 |
| Não se aplica (272) | | |
| **Número de parceiros sexuais eventuais nos últimos 6 meses (290)** | | |
| 1 | 58 | 11,1 |
| 2-5 | 154 | 29,4 |
| 6-10 | 30 | 5,7 |
| >10 | 48 | 9,2 |
| Não se aplica (234) | | |
| **Uso do preservativo com parceiros sexuais eventuais nos últimos 6 meses (296)** | | |
| Sempre | 100 | 19,1 |
| Eventualmente/Nunca | 196 | 37,4 |
| Não se aplica (228) | | |
| **Deu droga/dinheiro em troca de sexo nos últimos 6 meses (524)** | | |
| Não | 424 | 80,9 |
| Sim | 100 | 19,1 |
| **Número de parceiros sexuais que deu droga/dinheiro em troca de sexo nos últimos 6 meses (130)** | | |
| 1 | 30 | 5,7 |
| 2-5 | 69 | 13,2 |
| 6-10 | 16 | 3,1 |
| >10 | 15 | 2,9 |
| Não se aplica (386) | | |
| Sem informação (8) | | |
| **Uso do preservativo com parceiros sexuais que deu droga /dinheiro em troca de sexo nos últimos 6 meses (138)** | | |
| Sempre | 61 | 11,6 |
| Eventualmente/Nunca | 77 | 14,7 |
| Não se aplica (386) | | |

Tabela 3 - Vulnerabilidade sexual dos 524 usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013 – 2015. (Continuação)

| | (N=524) | |
|---|---|---|
| **Variáveis** | **N** | **%** |
| **Recebeu droga/dinheiro em troca de sexo nos últimos 6 meses (523)** | | |
| Não | 404 | 77,1 |
| Sim | 119 | 22,7 |
| Sem informação (1) | | |
| **Número de parceiros sexuais que recebeu droga/dinheiro nos últimos 6 meses (114)** | | |
| 1 | 32 | 6,1 |
| 2-5 | 43 | 8,3 |
| >5 | 39 | 7,4 |
| Não se aplica (410) | | |
| **Uso do preservativo com parceiros que recebeu droga/dinheiro nos últimos 6 meses (114)** | | |
| Sempre | 49 | 9,3 |
| Eventualmente/Nunca | 65 | 12,5 |
| Não se aplica (410) | | |
| **Sofreu algum tipo de violência sexual na vida (521)** | | |
| Não | 444 | 84,7 |
| Sim | 77 | 14,7 |
| Sem informação (3) | | |

## 5.4 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B

A prevalência global para a infecção pelo vírus da hepatite B nos usuários de cocaína, *crack* e similares foi de 14,7% (95% IC: 11,7 – 17,7), com positividade de 1,5% para o HBsAg. O anti-HBc total associado ao anti-HBs foi detectado em 7,4%, e a presença do anti-HBc isolado foi encontrada em 5,5% das amostras. Em 27,5% (144/524) das amostras testadas, verificou-se positividade isolada para o marcador anti-HBs, sugerindo imunidade vacinal ao HBV. Por outro lado, em 57,8% (303/524) dos usuários de cocaína, *crack* e similares investigados, nenhum marcador sorológico de infecção pelo HBV foi detectado, sendo esses indivíduos, considerados suscetíveis à infecção pelo HBV (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B em usuário de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2013 - 2015 (n=524).

| Categoria | Marcadores sorológicos | Positivo | | (IC 95%)[1] |
|---|---|---|---|---|
| | | N | % | |
| Infectados pelo HBV | | | | |
| | HBsAg isolado | 1 | 0,2 | 0,2 – 0,9 |
| | HBsAg/Anti-HBc | 8 | 1,5 | 0,5 – 2,6 |
| | Anti-HBc isolado | 29 | 5,5 | 3,6 – 7,5 |
| | Anti-HBc/Anti-HBs | 39 | 7,4 | 5,2 – 9,7 |
| | **Total** | **77** | **14,7** | **11,7 – 17,7** |
| Não exposto, possivelmente vacinado | Anti-HBs isolado | 144 | 27,5 | 23,7 – 31,3 |
| Não exposto, suscetível | Ausência de marcador | 303 | 57,8 | 52,3 – 63,4 |
| **Total** | | **524** | **100** | **-** |

([1]) Intervalo de Confiança

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos diferentes perfis sorológicos na população estudada, estratificados de acordo com o local de coleta. Dos usuários investigados na rua, 0,6% (1/176) foram positivos para HBsAg isolado e 2,8% (5/176) apresentaram HBsAg associado ao anti-HBc total. O anti-HBc total associado ao anti-HBs foi detectado em 13% (23/176). Em 8,0% (14/176) foi encontrada a presença do anti-HBc isolado. O marcador de resposta vacinal, anti-HBs isolado foi encontrado em 22,1% (39/176). Por outro lado, em 53,4% (94/176), nenhum marcador de infecção pelo vírus da hepatite B foi detectado, estando esses indivíduos suscetíveis à infecção pelo HBV.

Tabela 5 – Perfil sorológico da população de usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013 – 2015 (n=524).

| **Categorias** | **Marcadores sorológicos** | **Institucionalizados (N=348)** | | **Não institucionalizados (N=176)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | **(IC 95%)[1]** | n (%) | **(IC 95%)[1]** |
| **Infecção pelo HBV** | | | | | |
| | HBsAg isolado | - | - | 1 (0,6) | 0.2 – 0,9 |
| | HBsAg/Anti-HBc | 3(0,9) | 0,6 –1,2 | 5 (2,8) | 2,1 – 3,6 |
| | Anti-HBc isolado | 15 (4,2) | 2,0 – 6,1 | 14 (8,0) | 4,0 – 12,0 |
| | Anti-HBc/Anti-HBs | 16 (4,6) | 2,4 – 6,8 | 23 (13,0) | 8,1 – 18,0 |
| | **Total** | **34 (9,8)** | **6,7 – 12,9** | **43 (24,5)** | **18,1 – 30,8** |
| Não exposto, possivelmente vacinado | Anti-HBs isolado | 105 (30,2) | 25,3 – 35,0 | 39 (22,1) | 16,0 – 28,3 |
| Não exposto, suscetível | Ausência de marcador | 209 (60,0) | 54,9 – 65,2 | 94 (53,4) | 46,0 – 60,8 |
| **Total** | | **348 (100)** | | **176 (100)** | |

(1) Intervalo de Confiança

### 5.5 Preditores para a infecção no HBV

A Tabela 6 apresenta a análise univariada dos fatores de risco para a infecção pelo HBV, em que a idade, escolaridade (anos), renda, local de coleta, trabalho regular com carteira assinada, uso de drogas injetáveis, história de transfusão sanguinea, ter feito sexo alguma vez na vida com parceiros sabidamente portador do HIV/AIDS e ter tido história de IST na vida foram

associados com a infecção pelo HBV. Essas variáveis foram incluídas em um modelo de regressão logística (Tabela 7). Após análise multivariada, ajustada para variáveis confundidoras, verificou-se que idade (anos), escolaridade (anos), recrutamento em ruas/albergue permaneceram como fatores de risco associados à infecção pelo HBV na população estudada.

Tabela 6 - Análise univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus hepatite B, nos usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013-2014 (n=69).

| | HBV | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Variáveis** | **Pos[1]/total** | **%** | **IC 95%** | **p** |
| **Idade (anos)** | | | | |
| 15-25 | 3/63 | 4,8 | 1,0 | |
| 26-35 | 16/152 | 10,5 | (0,7 – 7,3) | **0,01** |
| 36-45 | 20/106 | 18,9 | (1,2 – 12,8) | **<0,01** |
| >45 | 30/59 | 50,8 | (3,4 – 33,1) | **<0,01** |
| **Sexo** | | | | |
| Masculino | 60/325 | 18,5 | 1,0 | |
| Feminino | 9/55 | 16,4 | (0,59 -2,13) | 0,70 |
| **Escolaridade (anos)** | | | | |
| >8 | 18/146 | 12,3 | 1,0 | |
| 5-8 | 40/176 | 22,7 | (1,1 – 3,1) | **<0,01** |
| <5 | 11/58 | 19,0 | (0,8 – 3,0) | **0,01** |
| **Renda (R$)** | | | | |
| >400 | 10/99 | 10,1 | 1,0 | |
| 200-400 | 22/111 | 19,8 | (0,98 – 3,94) | **0,04** |
| <200 | 37/170 | 21,8 | (1,12 -4,14) | **0,01** |
| **Idade que iniciou o uso da droga ilícita** | | | | |
| >18 | 34/158 | 21,5 | 1,0 | |
| 15-18 | 17/105 | 16,2 | (0,44 – 1,27) | 0,18 |
| <15 | 18/117 | 15,4 | (0,42 – 1,20) | 0,13 |
| **Tempo de uso do *crack* (anos)** | | | | |
| <6 | 5/54 | 9,3 | 1,0 | |
| 6-11 | 5/39 | 12,8 | (0,43 – 4,46) | 0,41 |
| >11 | 11/53 | 20,8 | (0,83 – 6,01) | 0.08 |
| Não usa crack (234) | | | | |
| **Quantidade em gramas do crack nos últimos 6 meses** | | | | |
| ≤5 | 7/38 | 18,4 | 1,0 | |
| 6-10 | 7/41 | 17,1 | (0,35 – 2,40) | 0,55 |
| 11-15 | 1/9 | 11,1 | (0,08 – 4,30) | 0,52 |
| >15 | 1/24 | 4,2 | (0,03 – 1,72) | 0,10 |
| Não se aplica (268) | | | | |
| **Quantidade em gramas de outras drogas ilícitas nos últimos 6 meses** | | | | |
| ≤5 | 21/100 | 21,0 | 1,0 | |
| 6-10 | 13/79 | 16,5 | (0,42 – 1,46) | 0,28 |
| 11-15 | 3/24 | 12,5 | (0,19 – 1,83) | 0,26 |
| >15 | 7/56 | 12,5 | (0,27 – 1,31) | 0,13 |
| Não se aplica (121) | | | | |
| **Tempo de uso de outras drogas (meses)** | | | | |
| <6 | 23/115 | 20,0 | 1,0 | |
| 6-11 | 9/72 | 12,5 | (0,31 – 1,27) | 0,13 |
| >11 | 30/150 | 20.0 | (0,61 – 1,62) | 0,56 |
| Não se aplica (43) | | | | |

Tabela 6 -- Análises univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus hepatite B, nos usuários de cocaína, *crack* e similares, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2013-2014 (n=69) (continuação).

| | HBV | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Variáveis** | **Pos[1]/total** | **%** | **IC 95%** | **p** |
| **Número de parceiros sexuais nos últimos 6** | | | | |
| ≤2 | 27/155 | 17,4 | 1,0 | |
| >2 | 12/61 | 19.7 | (0,48 – 1,63) | 0,42 |
| Não se aplica (164) | | | | |
| **Cor** | | | | |
| Branca | 20/133 | 15,0 | 1,0 | |
| Não branca | 49/247 | 19,8 | (0,47 – 1,21) | 0,15 |
| **Estado civil** | | | | |
| Casado/união estável | 14/86 | 16,3 | 1,0 | |
| Solteiro/viúvo/separado | 55/294 | 18,7 | (0,51 – 1,49) | 0.37 |
| **Local de coleta** | | | | |
| Institucionalizado | 32/243 | 13,2 | 1,0 | |
| Não institucionalizado | 37/137 | 27,0 | (0,32 -0,74) | **<0,01** |
| **Atividade ilícita nos últimos 6 meses** | | | | |
| Não | 61/317 | 19,2 | 1,0 | |
| Sim | 8/63 | 12,7 | (0,76 – 3,00) | 0,14 |
| **Trabalho regular com carteira assinada** | | | | |
| Sim | 6/73 | 8,2 | 1,0 | |
| Não | 63/307 | 20,5 | (1,12 – 5,54) | **<0,01** |
| **Forma de uso da droga ilícita** | | | | |
| De vez em quando | 26/145 | 17,9 | 1,0 | |
| Diariamente | 43/235 | 18,3 | (0,63 – 1,52) | 0,52 |
| **Uso da droga ilícita em lata** | | | | |
| Não | 36/173 | 20,8 | 1,0 | |
| Sim | 33/207 | 15,9 | (0,85 – 2,00) | 0,14 |
| **Compartilhamento cachimbo/pipa/lata nos** | | | | |
| Não | 21/111 | 18,9 | 1,0 | |
| Sim | 41/237 | 17,3 | (0,68 – 1,76) | 0,40 |
| **Uso de droga ilícita injetável** | | | | |
| Não | 50/325 | 15,4 | 1,0 | |
| Sim | 19/55 | 34,5 | (0,28 – 0,69) | **<0,01** |
| **Tatuagem/piercing** | | | | |
| Não | 28/132 | 21,2 | 1,0 | |
| Sim | 41/248 | 16,5 | (0,83 – 1,97) | 0,16 |
| **Ferida na boca** | | | | |
| Não | 40/205 | 19,5 | 1,0 | |
| Sim | 29/175 | 16,6 | (0,76 – 1,81) | 0,27 |
| **História de transfusão sanguínea** | | | | |
| Não | 38/241 | 15,8 | 1,0 | |
| Sim | 14/49 | 28,6 | (0,32 – 0,93) | **0,03** |

Tabela 6 - Análise univariada dos fatores associados ao risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B, nos usuários de cocaína, *crack* e similares, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2013-2014 (n=69) (continuação).

| | HBV | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Variáveis** | **Pos[1]/tot** | **%** | | **p** |
| **Orientação sexual nos últimos 6 meses** | | | | |
| Não fez sexo | 12/62 | 19,4 | 1,0 | |
| Heterosexual | 41/254 | 16,1 | (0,47 – 1,50) | 0,33 |
| Homosexual | 16/64 | 25,0 | (0,67 – 2,50) | 0,29 |
| **Relação sexual com parceiros casuais nos últimos** | | | | |
| Não | 27/158 | 17,1 | 1,0 | |
| Sim | 42/222 | 18,9 | (0,58 – 1,40) | 0,37 |
| **Uso de preservativo com parceiros casuais** | | | | |
| Nenhuma das vezes | 9/66 | 13,6 | 1,0 | |
| Em menos da metade das vezes | 8/45 | 17,8 | (0,54 – 3,12) | 0,36 |
| Em mais da metade das vezes | 9/35 | 25,7 | (0,82 – 4,31) | 0,10 |
| Todas as vezes | 16/74 | 21,6 | (0,75 – 3,34) | 0,16 |
| Sem informação (160) | | | | |
| **Você recebeu dinheiro/droga em troca de sexo** | | | | |
| Não | 51/291 | 17,5 | 1,0 | |
| Sim | 18/88 | 20,5 | (0,53 – 1,39) | 0,31 |
| Sem informação (1) | | | | |
| **Fez sexo alguma fez com parceiro sabidamente portador de HIV/AIDs** | | | | |
| Não | 53/319 | 16,6 | 1,0 | |
| Sim | 12/31 | 38,7 | (0,26 – 0,71) | **<0,01** |
| Sem informação (30) | | | | |
| **Violência sexual** | | | | |
| Não | 59/324 | 18,2 | 1,0 | |
| Sim | 10/54 | 18,5 | (0,53 – 1,80) | 0,54 |
| Sem informação (2) | | | | |
| **Anti-HIV** | | | | |
| Não | 22/120 | 18,3 | 1,0 | |
| Sim | 47/258 | 18,2 | (0,63 – 1,60) | 0,54 |
| Sem informação (2) | | | | |
| **Teve alguma IST na vida** | | | | |
| Não | 24/18 | 13,3 | 1,0 | |
| Sim | 28/113 | 24,8 | (0,33 – 0,90) | **0.01** |
| Sem informação (87) | | | | |
| **Antecedentes prisionais** | | | | |
| Não | 31/169 | 18,3 | 1,0 | |
| Sim | 38/211 | 18,0 | (0,66 – 1,56) | 0,52 |
| **Uso de álcool nos últimos 6 meses** | | | | |
| Não | 16/76 | 21,1 | 1,0 | |
| Sim | 53/304 | 17,4 | (0,73 – 1,99) | 0,28 |

Tabela 7 – Análise multivariada dos fatores associados à exposição ao HBV em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013 – 2015.

| Fatores de risco | OR ajustada [b] (IC 95%) [c] | p |
|---|---|---|
| **Idade (anos)** | 1,23 (1,08 – 1,72) | **< 0,001** |
| **Escolaridade (anos)** | 1,00 (0,94 – 1,05) | 0,741 |
| **Renda (real)** | 1,00 (1,00 – 1,00) | 0,260 |
| **Recrutamento em ruas/albergue** | 4,42 (1,97 – 9,91) | **<0,001** |
| **Uso de drogas injetáveis** | 2,41 (1,00 – 5,82) | **0,050** |
| **História de transfusão sanguínea na vida** | 1,37 (0,57 – 3,27) | 0,480 |
| **Sexo com pessoa vivendo com HIV/AIDS** | 1,86 (0,58 – 6,01) | 0,297 |
| **História de IST [d]** | 1,08 (0,51 – 2,28) | 0,839 |

[a] Razão de prevalência; b- Ajustada por idade, escolaridade, local de recrutamento, antecedentes de uso de drogas injetáveis, antecedentes de transfusão sanguínea, sexo com pessoa vivendo com HIV/AIDS, antecedentes de infecções sexualmente transmissíveis; [c] Intervalo de confiança de 95%; [d] Últimos seis meses.

## 5.6 Características sorológicas e moleculares dos pacientes HBsAg positivos

As nove amostras HBsAg positivas foram submetidas à detecção do HBeAg, anti-HBe e HBV DNA. Destas, 11,1% (1/9) foram positivas para o marcador de replicação viral e 77,8% (7/9) para o anti-HBe (Tabela 5). O HBV DNA foi detectado em sete das nove amostras HBsAg positivas (77,8%).

Tabela 8 – Características sorológicas e moleculares das amostras HBsAg positivas em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande - MS, 2013 – 2015 (n= 9).

| N | Identificação | HBeAg | anti-HBe | HBV DNA | Genótipo/Subgenótipo |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | CR - 42 | - | + | - | - - |
| **2** | CR - 78 | - | + | + | A1/ adw2 |
| **3** | CR - 248 | - | + | + | A1/ adw2 |
| **4** | CR - 255 | - | + | + | - - |
| **5** | CR - 342 | - | - | + | - - |
| **6** | CR - 343 | + | - | + | D/ adw3 |
| **7** | CR - 356 | - | + | - | - - |
| **8** | CR - 668 | - | + | + | - - |
| **9** | CR - 672 | - | + | + | A2/ adw2 |

CR: usuário de cocaína, *crack* e similares

# 6 DISCUSSÃO

De acordo com o Relatório Mundial sobre Drogas 2013, do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), o Brasil apresentou nos últimos 10 anos um aumento significativo no número de usuários de *crack* e/ou formas similares de cocaína fumada. Este documento ressalta ainda que o Brasil desempenha um importante papel no mercado global de cocaína tanto como país de destino quanto de trânsito, devido a suas extensas fronteiras terrestres com os três principais países fontes de drogas ilícitas como Bolívia, Colômbia e Peru. Além disso, com o aumento no consumo local de drogas, foram criadas organizações locais de tráfico de drogas com ligações internacionais, localizado na região Centro Oeste, incluindo o estado de Mato Grosso do Sul como uma das mais importantes rotas do tráfico de drogas na América do Sul.

Portanto, apesar deste estudo representar a segunda investigação soroepidemiológica da infecção pelo HBV na população de usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande-MS, o mesmo permitiu o conhecimento das características sociodemográficas, comportamentais de risco e padrões de consumo de drogas ilícitas 10 anos após a realização do primeiro estudo (RODRIGUES, 2006). Uma vez que, neste período, ocorreu um aumento acelerado no consumo e disseminação deste tipo de droga em 98% dos municípios brasileiros, os dados apresentados neste estudo refletem o atual perfil desta população considerada oculta e de difícil acesso.

O perfil sociodemográfico dos usuários de cocaína, *crack* e similares foi caracterizado como sendo predominantemente uma população de adultos jovens, solteiros, do sexo masculino, com baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico. Aproximadamente 42% dos usuários relataram ter 8 anos ou menos de escolaridade e receber renda mensal inferior a R$ 200,00 (abaixo da linha da pobreza), caracterizando esta população como sendo um grupo vulnerável e carente (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

O perfil socidemográfico encontrado é semelhante ao encontrado em estudos internacionais (HWANG *et al.,* 2000; MUZZIO *et a.,* 2010; OSIMANI *et al.,* 2004; ROSSI *et a.,* 2004; ZHANG *et al.,* 2013) e nacionais (CRUZ *et al.,* 2013; CRUZ *et al.,* 2014; NARVAEZ *et al.,* 2014; DUAILIBI *et al.,* 2008;

FERREIRA *et al.,* 2006a; RIBEIRO *et al.,* 2010a), incluindo as regiões Sul (GUIMARÃES *et al.,* 2008; SELEGHIM; OLIVEIRA, 2013) e Sudeste do país (AZEVEDO *et al.,* 2007; BERTONI *et al.,* 2011; FERREIRA-FILHO *et al.,* 2003; OLIVEIRA; NAPPO, 2008; RIBEIRO *et al.,* 2010b).

Pesquisas realizadas exclusivamente com mulheres usuárias de cocaína, *crack* e similares também demonstraram similaridade quanto ao perfil sociodemográfico: jovens, solteiras, com baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico (NUNES *et al.,* 2007; VON DIMEN *et al.,* 2010). Estudos conduzidos por Rodrigues (2006) e Paes e Orlando (2013) em Campo Grande-MS, encontraram resultados similares quanto ao perfil sociodemográfico descrito em nosso estudo, com exceção da renda econômica que divergiu no estudo de Rodrigues (2006).

O maior envolvimento de uma população jovem é preocupante uma vez que a condição de usuário e dependente acomete uma população em idade economicamente ativa que, além disso, vai perdendo a sua capacidade intelectual e a sua independência como cidadão. Dentre os 524 indivíduos estudados, 54,4% relataram história/antecedente de encarceramento, característica que demonstra a necessidade urgente pela droga que associada, muitas vezes, as precárias condições financeiras, induz o usuário a participar de atividades ilícitas como roubos, tráficos e/ou assaltos (DUAILIBI *et al.,* 2008; FERREIRA-FILHO *et al.,* 2003; GUIMARÃES *et al.,* 2008; HORTA *et al.,* 2011; OLIVEIRA; NAPPO, 2008; RIBEIRO *et al.,* 2010c; ROSSI *et al.,* 2008; SELEGHIM; OLIVEIRA, 2013).

Neste estudo, a prevalência global para infecção pelo HBV em usuários de cocaína, *crack* e similares de 14,7% (IC 95%: 11,8 -17,9) foi superior às encontradas em estudos conduzidos em primodoadores de sangue de Campo Grande-MS (3,04% IC 95%: 2,7-3,4) e multicêntrico de base populacional conduzido na região Centro-Oeste (5,3% IC 95%: 4,6-6,1) (LINDENBERG *et al.,* 2013; PEREIRA *et al,*, 2009). Esta diferença provavelmente é reflexo da presença de fatores comportamentais de risco que favorecem o contato, via sanguínea e/ou sexual, destes usuários com o HBV como multiplicidade de parceiros sexuais, uso irregular do preservativo, baixa percepção de risco, troca de sexo por drogas e presença de ferimentos nos lábios e compartilhamento de parafernálias (BERTONI *et al*., 2014; DIEHL *et al*., 2014;

HOWE *et al*., 2005; HWANG *et al.,* 2000; NEAIGUS *et al*., 2007; NUNES *et al*., 2007; RODRIGUES *et al*., 2006; VIVANCOS *et al*., 2006). Vale ressaltar que, apesar de nos últimos 10 anos ter havido uma redução significativa na prevalência da infecção pelo HBV na população de Campo Grande-MS (LINDENBERG *et al.,* 2013), populações com positividade elevada para infecção pelo HBV e que se envolvem em situações de risco como a do presente estudo podem representar uma importante fonte de transmissão para os indivíduos suscetíveis.

Quando a população de usuários de cocaína, *crack* e similares foi estratificada de acordo com o local de abordagem/coleta, uma maior prevalência de infecção pelo HBV foi encontrada em usuários não institucionalizados quando comparada com a encontrada em usuários institucionalizados (24,5% vs 9,8%; p<0,01). Ter uma moradia foi um dos principais determinantes de saúde em um estudo conduzido em usuários de drogas (CRUZ *et al.,* 2014). A marginalização socioeconômica e exclusão social vivenciada pelos moradores de/na rua como a falta de moradia, consumo de mais de um tipo de droga, rotina de violência e envolvimento em situações de risco, são identificadas como importantes causas de morbidade e/ou mortalidade entre as populações de rua usuárias de drogas ilícitas, além de serem importantes fatores de exposição ao risco de aquisição de infecções como o HBV (CRUZ *et al.,* 2013; NUNES *et al.,* 2007).

Verificou-se uma baixa frequência de indivíduos imunizados contra hepatite B, onde apenas 30,2% dos institucionalizados e 22,1% dos não institucionalizados apresentaram marcador sorológico de resposta vacinal contra hepatite B. Baixas frequências de marcadores de imunização contra hepatite B também foram observadas em estudos conduzidos em usuários de drogas não injetáveis (UDNI) (FERREIRA *et al.,* 2009; KUO et al*.,* 2004). No Brasil, apesar da baixa cobertura vacinal contra hepatite B em adultos e independente da situação de vulnerabilidade da população (BRASIL, 2013c), esses resultados são alarmantes e evidenciam a necessidade urgente de intensificação da política de vacinação em adultos, visando o aumento da oportunização desta vacina em todos os ambientes freqüentados por esta população como os serviços de tratamento e reabilitação, estabelecimentos prisionais, bem como em ambientes públicos como rua/praças e cenas de uso

de drogas.

Todavia, independente da causa, uma proporção significativa de usuários de drogas que afirmaram vacinação prévia, eram ainda suscetíveis à infecção pelo HBV, demonstrando uma baixa validade das respostas. Assim, considerando os benefícios da vacina contra hepatite B, concordamos com Kuo *et al,* (2004) que recomenda a vacinação contra hepatite B para populações vulneráveis e de difícil acesso mesmo sem conhecimento de vacinação prévia por parte do indivíduo e Bowman *et al.,* 2014 que sugere o esquema acelerado de vacinação contra hepatite B para essa população.

Após a análise multivariada, aumento da idade, ter sido recrutado em locais não institucionalizados (rua/albergues) e história de uso de droga injetável foram associados à infecção pelo HBV nos usuários estudados.

De acordo com outros estudos conduzidos em população semelhante, idade superior a 25 anos foi associada à infecção pelo vírus da hepatite B na população estudada. Este resultado sugere que os mecanismos de transmissão da infecção pelo HBV podem estar relacionados aos fatores comportamentais de risco adquiridos ao longo do tempo (BASTOS *et al.,* 2000; HWANG *et al.,* 2000; PLITT *et al.,* 2005).

História de consumo de droga injetável apresentou associação significativa e independente com a infecção pelo HBV na população estudada. Esses dados estão de acordo com estudos conduzidos em usuários de drogas injetáveis e não injetáveis que sugeriram o uso de droga injetável como preditor de alto risco para a presença de infecções causadas pelo HBV e HCV. Uma vez que a via sanguínea constitui uma das principais vias de transmissão do HBV, o compartilhamento de parafernálias para uso de drogas (agulhas, seringas e canudos) pode favorecer a aquisição e transmissão tanto de HBV quanto HIV e HCV (CHITWOOD *et al.,* 1990; MARMOR *et al.,* 1987; SANTIBANEZ *et al.,* 2005). Além disso, a obsessão ou fissura pela droga pode diminuir a percepção de risco levando o usuário a se envolver em situações de risco que ameaçam sua integridade física e mental como uso irregular de preservativos e multiplicidade de parceiros sexuais, que expõem os usuários a um elevado risco para aquisição de infecções sexualmente transmissíveis como hepatite B, HIV e sífilis (CHITWOOD *et al*., 1990; MARMOR *et al*., 1987; NEAIGUS *et al.,* 2007; SANTIBANEZ *et al*., 2005).

A infecção pelo HBV foi associada com o local de recrutamento. As pessoas que vivem em situação de rua constituem um grupo populacional heterogêneo que possui em comum a pobreza extrema, baixo nível educacional, vínculos familiares interrompidos ou fragilizados e a distância da cidadania em sua plenitude. O consumo de drogas ilícitas e álcool como medidas para aliviar o desconforto favorece a exposição aos fatores comportamentais de risco para aquisição de infecções como o uso do corpo como moeda de troca/prostituição, multiplicidade de parceiros sexuais, compartilhamento de utensílios para uso de drogas e desconsideração ao uso do preservativo. Acredita-se ainda que a baixa escolaridade da maioria dos que vivem em situação de rua pode favorecer a adoção de práticas sexuais inseguras, uma vez que a adoção de medidas preventivas para as doenças sexualmente transmissíveis como a hepatite B depende da conscientização da existência do risco, para que o mesmo possa ser evitado (CRUZ et al., 2014; DIEHL et al., 2014; HOME et al., 2005; KRAWCZYK et al., 2015; CRUZ et al., 2014; VIVANCOS et al.,2006).

A identificação dos genótipos A1 e D do HBV nas amostras HBsAg positivas está de acordo com vários estudos conduzidos no Brasil que observaram o predomínio desses genótipos na população brasileira, bem como em nossa região (ARAUJO *et al*., 2004; BOTTECHIA *et al*., 2008; FERREIRA *et al*., 2009; SITINIK *et al*., 2004; TELES *et al*., 2002).

O presente estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, o delineamento transversal não permitiu estabelecer uma relação causal entre o tempo da exposição e a infecção estudada. Além disso, os resultados encontrados não podem ser generalizados para a população de usuários de cocaína, *crack* e similares, uma vez que a amostra foi constituída por voluntários recrutados em instituições públicas ou privadas e em locais públicos como cenas de consumo ou na rua. Por último, vieses de resposta como a omissão ou relatos incorretos para as questões relacionadas aos comportamentos de risco, embora tenha sido garantido o sigilo das informações.

Diante dos resultados encontrados, ressalta-se a urgente necessidade de desenvolvimento de ações efetivas de prevenção, promoção e atenção integral à saúde e reinserção social específica para a população de usuários de

cocaína, *crack* e similares, além de medidas de controle, assistência e prevenção para minimizar os prejuízos causados pela droga como vacinação contra hepatite B, estratégias de redução de danos e tratamento em clínicas de reabilitação.

# 7 CONCLUSÕES

Os usuários de cocaína, *crack* e similares estudados eram predominantemente adultos jovens, solteiros, do sexo masculino, com baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico. Quanto aos padrões de consumo dos usuários, observou-se que a maioria era usuária de similares do *crack* como pasta base e merla. Além disso, observou-se que a maioria dos usuários inicia o consumo antes dos 18 anos de idade, apresenta um padrão de uso compulsivo diário (> 5 gramas/dia) e um tempo de uso de 7 anos ou mais;

A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) encontrada em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande, Mato Grosso do Sul foi de 14,7% (IC 95%: 11,8 – 17,9), sendo esta maior entre os usuários não (9,8%) institucionalizados do que nos institucionalizados (24,5%);

Após análise multivariada, os fatores associados à infecção pelo HBV na população de usuários de *crack*, cocaína e similares estudadas foram idade maior que 26 anos, ter sido recrutado em situação de rua e uso de droga injetável;

O baixo índice de positividade para o marcador sorológico de imunidade vacinal ao HBV (27,5%) e a elevada taxa de suscetibilidade da população estudada a essa infecção (57,8%), ressaltam a urgente necessidade da efetivação das ações de prevenção, promoção e atenção integral à saúde para a população de usuários de cocaína, *crack* e similares estudadas em especial para os usuários de drogas injetáveis e aqueles que vivem em situação de rua;

A análise filogenética realizada a partir da amplificação de parte da região S do DNA do HBV revelou à presença dos genótipos A (75%) e D (25%).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, J. I.; AGUIAR, E.; PANIAGO, A.; CUNHA, R. V.; GALVÃO, L.; DAHER, R. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors in the Middle West region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 185-187, Feb. 2001.

ALLAIN, J.P. Occult hepatitis B virus infection. **Transfusion Clinique et Biologique**. v.11, n.1, p.18-25, feb. 2004.

ALMEIDA, J. I.; AQUIAR, E.; PANIAGO, A.; CUNHA, R.; GALVÃO, L.; DAHER, R.; Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors in the middle West region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 2, p. 185-187, Feb. 2001.

ALVES, V. S. Modelos de atenção à saúde de usuários de álcool e outras drogas: discursos políticos, saberes e práticas. **Caderno de Saúde Publica**, v. 25, n. 11, p. 2309-2319, nov. 2009.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD). AASLD Practice guideline update. Chronic hepatitis B: update 2009. **Journal of Hepatology,** v. 50, n. 3, p. 661-662, Sept. 2009.

ARAUJO, N. M.; MELLO, F. C.; YOSHIDA, C. F.; NIEL, C.; GOMES,S. A. High proportion of subgroup A (genotype A) Among Brazilian isolates of hepatitis B virus. **Archives of virology**, v.149, n.7, p.1383-1395, July 2004.

ASPINALL , E. J.; HAWKINS, G.; FRASER, A.; HUTCHINSON, S. J.; GOLDBERG, D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. **Occupational Medicine,** v. 61, p. 531-540, 2011.

ASSOCIACAO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA**.** Abuso e dependência: crack. **Rev. Assoc. Med. Bras. [online].** 2012, vol.58, n.2, pp. 138-140.

AZEVEDO, R. C. S.; BOTEGA, N. J.; GUIMARÃES, L. A. M. Crack users, sexual behavior and risk of HIV infection. **Revista brasileira de psiquiatria,** v. 29, n. 1, p. 26- 30, Mar. 2007.

BARBINI, L. et al. Molecular characterization of hepatitis B virus x gene in chronic hepatitis B patients. **Virology Journal,** v. 9, n. 131, p. 1-7, 2012.

BASTOS, F. I.; BERTONI, N.; **Pesquisa Nacional sobre o uso de crack e outras drogas: quem e quantos são.** Fundação Oswaldo Cruz: Rio de Janeiro, 2013.

BASTOS, F. I.; LOWNDES C. M., *et al*. Sexual behaviour and infection rates for HIV, blood-borne and sexually transmitted infections among patients attending drug treatment centres in Rio de Janeiro, Brazil. **Int J STD AIDS**. 2000;11 (6):383-92. DOI: 10.1258/0956462001916100

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

BECK, J.; NASSAL, M. Hepatitis B vírus replication. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 1, p. 48-64, Jan. 2007.

BENOWITZ, N.L. How toxic is cocaine? In: **Ciba Foundation. Cocaine: scientific and social dimensions.** Chichester: John Wiley & Sons; 1992.

BERTONI, N.; SINGER, M.; SILVA, C. M. F. P.; CLAIR, S.; MALTA, M.; BASTOS, F. I. Knowledge of AIDS and HIV transmission among drug users in Rio de Janeiro, Brazil. **Harm Reduction Journal,** v.8, n.5, p. 2-10. Feb. 2011.

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

BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, A.A "new" antingen in leukemia sera. **The Journal of the American Medical Association**, v. 191, n. 1, p. 541-546, Feb.1965.

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

BOTTECCHIA, M.; SOUTO, F. J.; AMENDOLA, M.; BRANDÃO, C. E.; NIEL, C.; GOMES, S. A. Hepatitis B virus genotypes and resistance mutations in patients under long term lamivudine therapy: characterization of genotype G in Brazil. **BioMed Central Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 11, Jan. 2008.

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

BOWMAN, S.; GRAU, L. E.; SINGER, M.; SCOTT, G.; HEIMER, R. Factors associated with hepatitis B vaccine series completion in a randomized trial for injection drug users reached thought syringe exchange programs in three US cities. **BMC Public Health** 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica n. 2/2013. **Ampliação da oferta da vacina hepatite B para a faixa etária de 30 a 49 anos em 2013.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Parecer Técnico n. 04/2010**. Atualização da indicação da vacina hepatite B nos serviços de saúde do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da hepatite viral crônica B e coinfecções**: 132 p., 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica n. 39/2009. **Nota técnica referente à vacinação de gestantes contra hepatite B na rede do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica n. 35/2008. **Utilização da vacina contra a hepatite B recombinante produzida pelo Instituto Butantan de conformidade com resultados da pesquisa "Avaliação da Imunogenicidade de Vacinas contra Hepatite B no Brasil, administrando-se três injeções intramusculares (esquema clássico).** Brasília: Ministério da Saúde. 2008b.

BRASILc. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. **Diário Oficial da República do Brasil,** Poder Executivo. Brasília, DF, 24 ago. 2006.

BRASIL b**.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação Geral de Saúde Mental, Álcool e Outras Drogas. II **Chamada para Seleção de Projetos de Consultórios de Rua e Redução de Danos (PCR-II)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Portaria nº 122, de 25 de janeiro de 2012. **Diáriooficial da União.** Poder Executivo. Brasília, DF, 26 de jan. 2012.

BRÉCHOT, C; THIERS, V.; KREMSDORF, D.; NALPAS, B.; POL, S.; BRÉCHOT, P. Persistent Hepatitis B Virus Infection in Subjects Without Hepatitis B Surface Antigen: Clinically Significant or Purely "Occult" ?**. Hepatology**.v.34, n.1, p.194-203, 2001.

CACCIOLA, I.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G.; CERENZIA, G.; VILLARI, D.; FRANCHIS, R.; SANTANTONIO,T.; BRANCATELLI, S.; COLUCCI, G.; RAIMONDO, G. Quantification of intrahepatic hepatitis B vírus (HBV) DNA in patients with chronic HBV infection**. Hepatology**. v.31, n.2, p.507-12, feb. 2000.

CACCIOLA, I.; POLLICINO, T.; SQUADRITO, G.; CERENZIA, G.; ORLANDO, M.; RAIMUNDO, G. Occult hepatitis B vírus infection in patients whith chronic hepatites C liver disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 1, p. 22-26, 1999.

CAMONI, L. *et al*. Continued high prevalence of HIV, HBV and HCV among injecting and noninjecting drug users in Italy. **Annalidell'IstitutoSuperiore di Sanità**, v. 46, n. 1, p. 59-65, 2010.

CAREY, W. D.The prevalence and natural history of hepatits B in the 21st century.**Cleveland Clinic Journal of Medicine,** Cleveland, v. 76, s. 3, p. s2-s5, May 2009.

CARNEIRO, H. **Pequena enciclopédia da história das drogas e das bebidas.**Rio de Janeiro: Elsevier, Campus, 2005.

CASTELO, A. *et al*. Estimativas de custo da hepatite crônica B no sistema único de saúde Brasileiro em 2005. Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2007, vol.53, n.6, pp.486-491. ISSN 0104-4230. http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000600013.

CDC. **Hepatitis B Information for Health Professionals**. 2012. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2012. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#treatment> Acesso em: 11 jul. 2015.

CHEMIN, I.; ZOULIM, F.; MERLE, P.; ARKHIS, A.; CHEVALLIER, M.; KAY, L.; COVA, L.; CHEVALLIER, P.; MANDRAND, B.; TRÉPO, C. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown a etiology. **Journal of Hepatology**.v.34, n.3, p.447-54, mar. 2001.

CHISARI, F.V. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. **Journal of Clinical Investigation**. v. 99, n. 7, p. 1472-7, apr. 1997.

CHITWOOD, D.D., McCOY, C.B., INCIARDI, J.A., McBRIDE, D.C., COMERFORD, M., TRAPIDO, E., McCOY, H.V., Page, J.B., Griffin, J., Fletcher, M.A., Ashman, M.A., 1990. HIV seropositivity of needles from shooting galleries in south Florida**. Am. J. Public Health** 80, 150– 152.

CHU, C. J.; LOK. A. S. Clinical utility in quantifying serum HBV-DNA levels using PCR assays. **Journal of Hepatology**, v. 36, p. 549-551, 2002.

CLATTS, C. M.; WELLE, L. D; GOLDSAMT, A. L.; LANKENAU, S. E. An ethno-epidemiological model for the study of trends in illicit drug use: reflections on the 'emergence' of crack injection. **International Journal of Drug Policy,** v. 13, p. 285-295. 2002.

CONJEVARAM, H.S; LOK, A.S. Occult Hepatitis B Virus Infection: A Hidden Menace? **: Hepatology**. v.34, n.1, p.204-6, 2001.

CRUZ, C.; BERTONI, N.; BASTOS, F. I.; BURNETT, C.; GOOCH, J.; FISCHER, B. Comparing key characteristics of young adult crack users in and out-of-treatment in Rio de Janeiro, Brasil. **Substance abuse treatment, prevention, and policy**, 2014.

CRUZ, M. S.; ANDRADE, T, *et al*. Key drug use, health and socio-economic characteristics of young crack users in two Brazilian cities, Brasil. **International Journal of Drug Policy** , 2013 Volume 24 , Issue 5 , 432 – 438.

DANE, D. S.; CAMERON, C. H.; BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patientswyhi Australia-antigen-associate hepatitis. **Lancet**, v. 1, n. 7649, p. 695-698, Apr. 1970.

DIEHL, A. *et al.* Comportamientos sexuales de riesgo en pacientes brasileños dependientes de drogas no inyectables. **Adicciones**, 15 out. 2014. v. 26, n. 3, p. 208–220.

DIENSTAG, J. L. Hepatitis B virus infection. **The New England Journal of Medicine** v. 359, n. 14, p. 1486-1500, Oct. 2008.

DUAILIBI L.B., RIBEIRO M., LARANJEIRA R. Perfil dos usuários de cocaína e crack no Brasil. **Caderno de SaúdePública** v. 24, sup. 4, p. 545–557. 2008.

EASL – European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. **Journal of Hepatology,** Geneva, v. 57, n. 2, p. 399-420, Aug. 2012.

EL KHOURI, M. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon Region. **Clinics**, v. 60, n. 1, p. 29-36, 2005.

EZZIKOURI, S. et al. Recent insights into hepatitis b virus-host interactions. **Journal of Medical Virology**, v. 86 n. 6, p. 925-932**,** 2014.

FAGAN, E.A.; DAVISON, F.D.; TROWBRIDGE, R.; CARMAN, W.F.; SMITH, H.M.; TEDDER, R.; WILLIAMS, R. Detection of hepatitis B virus DNA sequences in liver in HBsAg seronegative patients with liver disease with and without anti-HBc antibodies. **Quartely Journal of Medicine**. v.78, n.286, p.123-34, feb. 1991.

FERREIRA, A. D; CAIAFFA, W. T.; BASTOS, F. I.; MINGOTI, S. A.; PROJETO AJUDE- Brasil II. Profile of male Brazilian injecting drug users who have sex with men. **Caderno de Saúde Pública,** v. 4, n. 22, p.840-860, Apr. 2006.

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

FERREIRA FILHO, O. F., TURCHI, M. D. I., LARANJEIRA, R., CASTELO, A. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. **Revista de Saúde Pública,** n. 37, v. 6, p. 751-9. dez. 2003.

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

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 4, p. 451-462, jul./ago. 2007.

FERREIRA, R. C. et al. Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non injecting drug users. **Journal of Medical Virology**, v. 81, n. 4, p. 602-609, 2009.

FERREIRA, R. C.; RODRIGUES, F. P.; TELES, S. A.; LOPES, C. L. R.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; NOVAIS, A. C. M.; SOUTO, F. J. D.; MARTINS, R. M. B. Prevalence of hepatites B vírus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. **Journalof Medical Virology**, v. 81, p. 602-609, 2009.

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

FISCHER, B.; JÜRGEN, R.; JAYADEEP, P.; KALOUSEK, K; HAYDON, E.; TYNDALL, M.; EL-GUELABY, N. Crack across Canada: comparing crack users and crack non-users in a Canadian multi-citycohort of illicit opioid users. **Society forthe Study of Addiction**. v. 101, p. 1760-1770, 2006.

FOCACCIA, R.; OLIVEIRA, U. B. Diagnóstico e manuseio da hepatite B fulminante e de re-agudizações (*flare)*. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, sup. 1, p. s50-s52, 2006.

FONSECA, J. C. F. História natural da hepatite crônica B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.6, p.672-677, Nov./Dez. 2007.

FORBI, J., FORBI, T., AGWALE, S.. Estimating the time period between infection and diagnosis based on CD4+ counts at first diagnosis among HIV-1 antiretroviral naïve patients in Nigeria. **The Journal of Infection in Developing Countries**, North America, 4, oct. 2010. Available at: <http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/21045361>. Date accessed: 28 Aug. 2016.

FRANCO, E.; BAGNATO, B.; MARINO, M. G.; MELELEO, C.; SERINO, L.; ZARATTI, L. Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. **World Journal of Hepatology,** Hong Kong, v. 4, n. 3, p. 74-80, Mar. 2012.

FREITAS, S. Z. *et al.* Hiv and hcv coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the midwest region of brazil. **Revista do instituto de medicina tropical de são paulo**, dez. 2014. v. 56, n. 6, p. 517–524.

FURLAM, M. L. S.; OLIVEIRA, S. L. G.; AFONSO, P. M. D.; ROSSI, G. C. Hepatites B e C: o conhecimento dos estudantes universitários da área da saúde. **Revista de Enfermagem UERJ**, v. 18, n. 1, p. 38-41, jan./mar. 2010.

GADELHA, C.; AZEVEDO, N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 10, Supll2, p. 697-724, 2003.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. **The new England Journal of Medicine**, v.359, n.11. p.1118-1129, Mar. 2004.

GANEM, D.; VARMUS, H. E. The Molecular Biology of the Hepatitis B Viruses. **Annual Review of Biochemistry**, v. 56, p. 651-693, July 1987.

GERLICH, W. H. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now? **Virology Journal**, v. 10, n. 1, p. 1-25, 2013.

GLEBE, D. Recent advances in hepatitis B virus research: a German point of view. **World Journal of Gastroenterology,** v. 13, n. 1, p. 8-13, 2007.

GLEBE, D.; URBAN, S. Viral and cellular determinants involved in hepadna viral entry. **World Journal of Gastroenterology,** v. 13, n. 1, p. 22-38, 2007.

GOMES, S. A. Genoma viral. In: FOCACCIA, R. (2ª Ed.). **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo: Atheneu, 2007. cap. 3.1, p. 107-111.

GONÇALES, N. S. L.; CAVALHEIRO, N. P. Marcadores sorológicos da hepatite B e sua interpretação. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, suppl 1, p. s19-s22, 2006.

GONÇALES JUNIOR, F. L. Hepatite B: História Natural da Infecção Apresentação Clinica; Complicações. In: FOCCACIA, R. (ed.). **Tratado de hepatites virais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003, cap. 3-4, p. 141-150, 2003.

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

GUIMARÃES, C.F; SANTOS, D.V.V; FREITAS, R.C; ARAUJO, R.B**.** Perfil do usuário de crack e fatores relacionados à criminalidade em unidade de internação para desintoxicação no Hospital Psiquiátrico São Pedro de Porto Alegre (RS). **Revista de Psiquiatria RS**, v. 2, n. 30, p. 101-108, maio./ago. 2008.

GYARMATHY, V. A. et al. Risk correlates of prevalent HIV, hepatitis b virus, and hepatitis c virus infections among non injecting heroin users**. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,** v. 30, n. 4, p. 448-56, 2002.

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

HOLLINGER, F. B. Hepatitis B virus.In: FIELDS, B. N.; KNIPE, P. M.; HOWLEY, P. M.; CHANOCK, R. M. ; MELNICK, J. L.; MONATH, T. P.; ROIZMAN, B.; STRAUS, S. E. **Fields virology 3 ed**. Philadelphia: Lippencott. Raven Publishers, 1996, p.2738-2802.

HOLLINGER, F. B. The five viruses: a perspective. **AASLD Postgraduate Course "Viral hepatitis A to F: An Update**, p. 2-20, 1994.

HOLLINGER, F. B.; SOOD, G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 17, p. 1-15, 2010.

HOOFNAGLE, J. H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**, V.36, Suppl. 1, p. s21 – s29, Nov. 2006.

HORTA, L. R.; HORTA, B. L.; ROSSET, A. P.; HORTA, C. L. Perfil dos usuários de *crack* que buscam atendimento em Centro de Atenção Psicossocial. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 11, p. 2263-2270, nov. 2011.

HOWE, CHANELLE J. *et al*. Association of sex, hygiene and drug equipment sharing with hepatitis C virus infection among non-injecting drug users in **New York City Drug & Alcohol Dependence** , Volume 79 , Issue 3 , 389 – 395.

HWANG, LU-YU; ROSS, M.W.; ,1 CAROLYN ZACK,C.; BULL, L.; RICKMAN, K.; MARSHA HOLLEMAN, M. Prevalence of Sexually Transmitted Infections

and Associated Risk Factors among Populations of Drug Abusers. **Clinical Infectious Diseases,** v. 31, n. 4, p. 920–6, Oct. 2000.

IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades**. 2014. Disponível em: http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php?lang=. Acesso em 15 de jul. de 2015.

ICTV. Virus taxonomy: 2013 release. **International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)**, Edinburgh, 2013. Disponível em: <http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode_id=20132047&taxa_name=Hepatitis%20B%20virus>. Acesso em: 02 jul. 2015.

JILG, W.; SIEGER, E.; ZARCHOVAL, R.; SCHATZL, H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. **Journal of Hepatology**. v.23, p.14-20, dec. 1995.

KAO, J.; CHEN, P.; LAI, M.; CHEN, D. Occult Hepatitis B Virus Infection and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Hepatitis C. **Journal of Clinical Microbiology**. v.40, n.11, p. 4068-71, nov. 2002.

KAO, J. H. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. **Hepatology Institute**, v. 1, p. 415-430, Oct. 2007.

KARABULUT, N.; BULUT, Y.; TELO, S. Frequency of hepatitis b and c viruses, and hiv among drug addicts in the eastern anatolia, turkey. PMID: 26464763 PMCID: PMC4600201: **Jundishapur journal of microbiology**, 29 ago. 2015. v. 8, n. 8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600201/>. Acesso em: 29 ago. 2016.

KARAYIANNIS, P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 4, p. 761-785, 2003.

KAY, A.; ZOULIM, F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. **Virus Res,** v. 127, n. 2, p. 164-76, Aug 2007. ISSN 0168-1702. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383765>.

KEW, M. C. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. **Journal of Gastroenterology and Hepatology,** v. 26, Suppl 1, p. 144-152, 2011.

KHOURI, M. E.; SANTOS, V. A. Hepatitis b: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas,** v. 59**,** p. 216-224, 2005.

KIDD-LJUNGGREN, K.; MIYAKAWA, Y.; KIDD, A. H. Genetic variability in hepatitis B viruses. **Journal of General Virology,** v. 83, n. 6, p. 1267–1280, June 2002.

KRAMVIS, A.; KEW, M. C. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. **J Viral Hepat,** v. 12, n. 5, p. 456-64, Sep 2005. ISSN 1352-0504. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16108759>.

KRAWCZY, N., FILHO C. L. V., BASTOS F. I. "The Interplay between Drug-Use Behaviors, Settings, and Access to Care: A Qualitative Study Exploring Attitudes and Experiences of Crack Cocaine Users in Rio de Janeiro and São Paulo, Brazil." **Harm Reduction Journal** 12 (2015): 24. *PMC*. Web. 29 Aug. 2016.

KOTTIRI, B. J. et al. A community-based study of hepatitis B infection and immunization among young adults in a high-drug-use neighborhood in New York City. **Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine,** v. 82, n. 3, p. 479-487, 2005.

KUO, I. et al. Hepatitis B virus infection and vaccination among young injection and non-injection drug users: missed opportunities to prevent infection. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 73, n. 1, p. 69-78, 2004.

LAI, M.; LIAW, Y. F. Chronic hepatitis B: past, present, and future. **Clinical Liver Disease**, v. 14, p. 531-546, 2010.

LARANJEIRA, R. et al. *Crack* cocaine - a two-year follow-up of treated patients. **Journal of Addictive Diseases,** v. 20, n. 1, p. 43-48, 2003.

LARRUBIA, J. R. Occult hepatitis B virus infection: a complex entity with relevant clinical implications. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p. 1529-1530, 2011.

LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology disease burden treatment an current and emerging prevention and control measures. **Journal of Viral Hepatitis**, v.11, n.2, p.97-107, Mar. 2004.

LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v.337, n.24, p.1733-1745, Dec. 1997.

LIANG, T. J. Hepatitis B: The virus and disease. **Hepatology,** v. 49, suppl 5, p. S13-21, 2009.

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

LIN, C. L.; KAO, J. H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. **J Gastroenterol Hepatol,** v. 26 Suppl 1, p. 123-30, Jan 2011. ISSN 1440-1746. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199523>.

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

LOCARNINI, S.; ZOULIM, F. Molecular genetics of HBV infection**. Antiviral Therapy**, v. 15, n. S3, p. 3-14, 2010.

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

LOK, A. S.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B. **Hepatology**, v. 45, n. 2, p. 507-539, 2007.

LOPES, C. L. R. *et al.* Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis c virus infection among drug users, central-western brazil. **Revista de saúde pública**, ago. 2009. v. 43, p. 43–50.

LUGOBON F, PAVARIM R. M., RESENTERA C., GAMBINI D. Let It “B”? The Role of Hepatitis B Universal Vaccination among Italian Problematic Drug Users. Tchounwou PB, ed. **International Journal of Environmental Research and Public Health.** 2015;12(4):3979-3992. doi:10.3390/ijerph120403979.

MACÍAS, J.; PALACIOS, R. B.; CLARO, E.; VARGAS, J.; VERGARA, S.; MIRA, J. A.; MERCHANTE, N.; CORZO, J. E.; PINEDA, J. A. High prevalence of hepatitis C vírus infection among non injecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. **Liver International**, v. 28, n. 6, p. 781-786, July 2008.

MARMOR, M., DES JARLAI, D.C., COHEN, H., et al., 1987. Risk factors for infection with human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers in New York City. AIDS 1, 39–44.

MARUSAWA, H.; UEMOTO, S.; HIJIKATA, M.; UEDA, Y.; TAKANA K.; SHIMOTOHNO, K.; CHIBA, T.; Latent Hepatitis B virus Infection in Healthy Individuals with antibodies to Hepatitis B core Antigen. **Hepatology**. v.31, p.488-495, nov. 2000.

MASSOUMI, H.; MARTIN, P.; TAN, H. H. Management of chronic hepatitis B. **European Journal of Gastroenterology &Hepatology,** v. 23, n. 8, p. 642-650, 2011.

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

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

MICHALAK, TI.; PARDOE, IU.; COFFIN, CS.; CHURCHILL, N.D.; FREAKE, D.S.; SMITH, P.; TRELEGAN, CL. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. **Hepatology**.v.29, n.3, p.938-38, mar. 1994.

MICHIELSEN, P. P.; FRANCQUE, S. M.; VAN DONGEN, J. L. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **World Journal of Surgical Oncology,** v. 3, n. 27, p. 2-18, 2005.

MILICH, D.; LIANG, J. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. **Hepatology,** v. 38, p. 1075-1086, 2003.

MONTEIRO, M. R. C. C. *et al.* Marcadores sorológicos da hepatite B em usuários de um Centro de Testagem para o HIV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 34, n. 1, p. 53-59, jan-fev, 2001.

MORAIS, L. Q. **Infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais de enfermagem em Campo Grande-MS**. 2013. 90 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2013.

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

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

MOUSQUER, G. J. **Infecção pelo vírus da hepatite B em mulheres profissionais do sexo em Campo Grande, Mato Grosso do Sul**. 2011. 120 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2013.

MULROONEY-COUSINS, P. M.; MICHALAK, T. I. Persistent occult hepatitis B virus infection: experimental findings and clinical implications. **World Journal Gastroenterology,** v. 13, n. 43, p. 5682-5686, Nov. 2007.

MUZZIO, E.; RAJPUT, S.; NAVEIRA, J.; SEGURA, M.; VILA, M.; RALÓN, G.; GALANTE,A.; DRAGO, S.M.; BOUZAS, M.B.; ZAPIOLA, I.; GRIEMBERG,G.; DELUCHI,G.; MENGA,G.; CUCHI,P.; TANG,A.; WEISSENBACHER, M.;

NAPPO, S. A.; GALDURÓZ, J.C.; NOTO, A.R. Uso do “crack” em São Paulo: fenômeno emergente? **Revista ABP-APAL**, v.16, n. 2, p. 75-83. 1994.

NAPPO A. S.; (Org.). **Comportamento de Risco de Mulheres Usuárias de Crack em relação às DST/AIDS**. São Paulo: CEBRID, 2004.

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

NEAIGUS, A. GYAMMARTHY, V. .A.; ZHAO, M.; MILLER, M.; FRIEDMAN, S. R.; DES JARLAIS, D. C. Sexual and other non injection risks for HBV and HCV seroconversions among non injecting heroin users. **The Journal of Infectious Diseases,** v. 195, p. 1052-1061. 2007.

NGUYEN, D. H.; LUDGATE, L.; HU, J. Hepatitis B virus-cell interactions and pathogenesis. **Journal of Cellular Physiology,** v. 216, n. 2, p. 289-294, 2008.

NOBORG, U.; GUSDAL, A.; HORAL, P.; LINDH, M. Levels of viraemia in subjects with serological markers of past or chronic hepatitis B virus infection. **Scandinavian Journal of Infectious Disease.** v.32, n.3, p.249-52, jan. 2000.

NORTON, P. A. Hepatitis B vírus cellular entry-erecting a barrier. **Journal of Virology & Antiviral Research**, v. 1, n. 1, p. 1-2, 2012.

NUNES, C. L. X. et al. Assessing risk behaviors and prevalence of sexually transmitted and blood-borne infections among female *crack* cocaine users in Salvador – Bahia, Brazil.**The Brazilian Journal of Infectious Diseases,** v. 11, n. 6, p. 561-566, 2007.

NUNES, T. S. O; LACET, C. História natural da hepatite B crônica. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 124-131, 2009.

OCAMA, P., OPIO C. K., LEE, W. M., Hepatitis B vírus infection: current status, Am. J. Med ., v. 118, p. 1413 - 1417, 2005.

OCANA, S.; CASAS, M. L.; BUHIGAS, I.; LLEDO, J. L. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p. 1553-1557, 2011.

OLIVEIRA, M. D. S.; MARTINS, R. M.; MATOS, M. A.; FERREIRA, R. C.; DIAS, M. .; CARNEIRO, M. A. S.; JUNQUEIRA, A. L.; TELES, S. A. Soroepidemiology of hepatitis B virus infection and hight rate of response to hepatitis B virus butang vaccine in adolescents from low income families in central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vl.101, n.3, p.251-256, Mai 2006.

OLIVEIRA, L. G.; NAPPO, S. A. Characterization of the crack cocaine culture in the city of São Paulo: a controlled pattern of use. **Revista de Saúde Pública.** n, 42, v. 4, p. 664-71, Aug. 2008.

OSIMANI, M.A.; LATORRE, L.; GARIBOTTO, G. HIV, hepatitis B, hepatitis C y VDRL em usuários de cocaína no inyectable em Uruguay. **Adicciones**, v. 17, n. 2, p. 157-162, 2005.

OTT, J. J. et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. **Vaccine**, v. 30, n. 12, p. 2212-2219, 2012.

PAES, P. C. D; ORLANDO, T. S. Pesquisa e estudo sobre o uso da pasta base na região, o perfil do usuário, as política de enfrentamento ao problema e a redução de danos como alternativa. In: PAES, P. C. D; ORLANDO, T. S **Escola de redução de danos na fronteira do Brasil com o Paraguay**. Rio de Janeiro, RJ: Psicotropicus, p. 56-93, 2013.

PAQUETTE, C.; ROY, E.; PETIT, G.; BOIVIN, J.F. Predictors of crack cocaine initiation among Montréal street youth: a first look at the phenomenon. **Drug and Alcohol Dependence,** v. 110, p. 85-91. 2010.

PAWLOTSKY, J.; DUSHEIKO, G.; HATZAKIS, A.; LAU, D.; LAU, G.; LIANG, T.; LOCARNINI, S.; MARTIN, P.; RICHMAN, D.; ZOULIM, F. Virologic monitoring of hepatitis b virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 405-415, Feb. 2008.

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

PEREIRA, L. M. M. B.; XIMENES, R. A. A.; MOREIRA, R. C. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas Capitais do Brasil. **Universidade Federal de Pernambuco**, 2010, p. 295.

PLITT, S. S.; SHERMAN, S. G.; STRATHDEE, S. A.; TAHA, T. E. Herpes simplex virus 2 and syphilis among young drug users in Baltimore, Maryland. **Sexual Transmitted Infections**, v. 81, n. 3, p. 248–253. 2005.

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

QUAGLIO, G. et al. Hepatitis vaccination among drug users. **Vaccine**. v. 24, p. 2702 – 2709, 2006.

REMOVILLE, N. et al. A hepatitis A, B, C and HIV prevalence and risk factor study in ever injecting and non-injecting drug users in Luxembourg associated with HAV and HBV immunisations. **Bio Med Central Public Health**, v. 11, n. 351, p. 1-11, 2011.

RIBEIRO , A. L.; SANCHEZ, Z. M.; NAPPO, S. A. Estratégias desenvolvidas por usuários de *crack* para lidar com os ricos decorrentes do consume da droga. **Jornal brasileiro de psiquiatria,** v. 59, n° 3. p. 210-218, ago. 2010.

RIZZETO, M.; CIANCIO, A. Chronic HBV-related liver disease.**Molecular Aspects Medicine**, v. 29, n. 1-2, p. 72-84, Feb./Apr. 2008.

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

ROMANO, L. et al. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. **Digestive and Liver Disease,** v. 43, suppl 1, p. S2-S7, 2011.

ROMERO, M.; MADEJON, A.; FERNANDEZ-RODRIGUEZ, C.; GARCIA-SAMANIEGO, J. Clinical significance of occult hepatitis B vírus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 12, p. 1549-1552, 2011.

RONCATO, M.; BALLARDIN, P. A. Z.; LUNGE, V. R. Influência dos genótipos no tratamento da hepatite B. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 28, n. 3, p. 188-193, 2008.

ROSSI, D.; Infecciones y otros problemas de salud en usuarios de pasta base de cocaína en um centro asistencial de Buenos Aires, Argentina. **Revista Argentina de Salud Pública**, v. 1, n. 4, p. 14-19, Sept. 2010.

ROSSI, D. et al. Multiple infections and associated risk factors among non-injecting cocaine users in Argentina. **Cadernos de Saude Pública**, v. 24, n. 5, p. 965-974, 2008.

ROY, E.; ARRUDA, N.; VAILLANCOURT, E.; BOIVIN, J. F.; MORISSETTE, C.; LECLERC, P.; ALARY, M.; BOURGOIS, P. Drug use patterns in the presence of crack in downtown Montréal. **Drug and Alcohol Review,** v. 31, p. 72-80. 2012.

SAID, J. N.An overview of occult hepatitis B virus infection. **World of Grastroenterology**, v. 17, p. 1927-1938, 2011.

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

SANTIBANEZ, SCOTT S., *et al*. Prevalence and correlates of crack-cocaine injection among young injection drug users in the United States, 1997–1999 **Drug & Alcohol Dependence** , Volume 77 , Issue 3 , 227 – 233.

SCHIMID, R. Viral hepatitis: Some Historical Perspectives. *In:* Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, editors. **Viral Hepatitis and Liver Disease,** p.1-7, 1994.

SCHÖNNESSON, L.N.; ATKINSON, J.; WILLIAMS, M.L.; BOWEN, A.; ROSS, M.W.; TIMPSON, S.C. A cluster analysis of drug use and sexual HIV risks and their correlates in a sample of African-American crack cocaine smokers with HIV infection. **Drug and Alcohol Dependence,** v. 97, p. 44-53. 2008.

SEEFF, L. B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009).**Liver International,** v. 29, s. 1, p. 89-99, Jan. 2009.

SEEGER, C.; MASON, W. S. Hepatitis B virus biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews,** v. 65, p. 51-68, 2000.

SELEGHIM M. R.; OLIVEIRA, M. L. F. Padrão do uso de drogas de abuso em usuários de *crack* em tratamento em uma comunidade terapêutica**. Revista neurociência,** v. 21, n. 3, p. 339-348, jun. 2013.

SEMAAN, S. et al. Brief counseling for reducing sexual risk and bacterial STIs among drug users – Results from project RESPECT. **Drug and Alcohol Dependence,** v. 106, p. 7-15, 2010.

SHANNON, K.; RUSCH, M.; MORGAN, R.; OLESON, M; KERR, T.; TYNDALL, M. W. HIV and HCV prevalence and gender-specific risk profiles of crack cocaine smokers and dual users of injection drugs. **Substance Use & Misuse,** v. 43, p. 521-34, 2008.

SHARMA, S. K.; SAINI, N.; CHWLA, Y. Hepatitis B virus: inactive carries. **Journal Virology**, v. 82, p. 1-5, 2005.

SHAW, T.; BARTHOLOMEUSZ, S.; LOCARNINI, S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 3, p. 593-606, Mar. 2006.

SHEPARD, C. W.; SIMARD, E. P.; FINELLI, L.; FIORE, A. E.; BELL, B. P. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. **Epidemiology Reviews**, v. 28, p. 112-125, June 2006.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Hepatites producidas por virus. In: SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. (ed.). **Enfermedades del Hígado y vias biliares**. Madrid: Marbanlibros, 1996, p. 260-292.

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

SITINIK, R.; REBELLO, P. J. R.; BERTOLINI, D. A.; BERNARDINI, A. P.; DA SILVA, L. C.; CARRILHO, F. J. Hepatitis B vírus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, p. 2455-2460, 2004.

SJOGREN, M. H. Serologic diagnosis of viral hepatitis. **Gastroenterology Clinical North American,** v. 23, n. 3, p. 457-477, Sept. 1994.

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

TANAKA, Y.; ESUMI, M.; SHIKATA. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. **Liver**. v.10, n.1, p.6-10, feb. 1990.

TATEMATSU, K.; TANAKA, Y.; KURBANOV, F.; SUGAUCHI, F.; MANO, S.; MAESHIRO, T.; NAKAYOSHI, T.; WAKUTA, M.; MIYAKAWA, Y.; MIZOKAMI, M. A Genetic Variant of Hepatitis B Virus Divergent from Known Human and Ape Genotypes Isolated from a Japanese Patient and Provisionally Assigned to New Genotype J. **Journal of Virology**, v. 83, n. 20, p. 10538-10547, Oct. 2009.

TELES, S. A.; MARTINS, R. M.; GOMES S. A.; GASPAR A.M.; ARAUJO N. M.; SOUZA K. P. *et al*., Hepatitis B virus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow – up. J Med Virol. 2002;68:41 – 49.

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

TORTU, S.; MCMAHOM, J.M.; POUGET, E.R.; HAMID, R. Sharing of non injection drug-use implement as a risk factor for hepatitis C. **Substance Use & Misuse,** v. 39, p. 211-24. 2004.

TREPO, C.; CHAN, H. L.; LOK, A. Hepatitis B virus infection. **Lancet**, 2014.

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

UNITED NATIONS OFFICE FOR DRUG CONTRO AND CRIME PREVENTION (UNODCCP). Global illicit drug trends 200[online]. Vienna:UNODCCP;2001. Disponível em: http://www.undcp.org/adhoc/report_2015-08.

VALDEZ, A. et al. High rates of transitions to injecting drug use among Mexican American non-injecting heroin users in San Antonio, Texas (never and former injectors). **Drug and Alcohol Dependence**, v. 114, n. 2-3, p. 233-236, 2011.

VAN HOUDT, R. et al. Two decades of hepatitis B infections among drug users in Amsterdam: are they still a high-risk group? **Journal of Medical Virology**, v. 81, n. 7, p. 1163-1169, 2009.

VIVANCOS, R. et al. *Crack*/cocaine use in a rural county of England. **Journal of public health (Oxford, England)**, v. 28, n. 2, p. 96-103, 2006.

VON DIEMEN, L.; DE BONI, R.; KESSIER, F.; BENZANO, D.; PECHANSKY, F. Risk behaviors for HCV- and HIV-seroprevalence among female crack users in Porto Alegre, Brazil. **Archives of Women's Mental Health,** v. 13, p. 185-91, 2010.

WEINBERGER, K.M.; BAUER, T.; BÖHM, S.; JILG, W. High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. **Journal of General Virology**. v.81, p.1165-74, may. 2000.

WILLIAMS, M.; BOWER, A.; ATKINSON, J.S.; NILSSON-SCHÖNNESSON, L.; DIAMOND, P.M.; ROSS, M.W.; PALLONEN, U.E. An assessment of brief group interventions to increase condom use by heterosexual crack smokers living with HIV infection. **AIDS Care,** v. 24, n. 2, p. 220-31. 2012.

WONG, V.; CHAN, H. Chronic hepatitis B - a treatment update. **Seminars in Liver Disease,** v.33, n. 2, p. 122-129, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis B - Fact Sheet n. 204,** Updated July 2014. Geneva: World Health Organization, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html≠>. Acesso em: 05 jul. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis B - Fact sheet n. 204**, Updated July 2014. Geneva: World Health Organization, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>Acesso em: 07 jul. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action**. Geneva: World Health Organization, 2012a.

WRIGHT, T. L. Introduction to chronic hepatitis B infection. **American Journal of Gastroenterology**, San Francisco, v. 101, s. 1, p. s1-s6, Feb. 2006.

ZERVOU, E.K.; DALEKOS, G.N.; BOUMBA, D.S.; TSIANOS, E.V. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year propective study in Northwestern Greece. **Transfusion**. v.41, n.5, p.652-8, may. 2001.

ZHANG, L.; ZHANG, D.; CHEN, W.; ZOU, X.; LING, L. High prevalence of HIV, HCV and tuberculosis and associated risck behaviours among new entrants of methadone maintenance tratament clinics in Guangdong Province, China. **Plos one,** v.8, n. 10, p.1-10. Oct. 2013.

ZHANG, Y-Y.; HANSSON, B.; KUO, L.; WIDELL, A.; NORDENFELT, E. Hepatitis B virus DNA in Serum and Liver Is Commonly Found in Chinese Patients with Chronic Liver Disease Despite the Presence of Antibodies to HbsAg. **Hepatology**.v.17, n.4, p.538-544, 1993.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada Senhor (a), você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), de uma pesquisa sobre “Prevalência, fatores e comportamentos sexuais de risco para doenças infecciosas em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande e região de fronteira do Mato Grosso do Sul,” Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo, Por favor, leia as instruções abaixo atentamente e, em caso de dúvidas, esclareça-as junto à equipe, para decidir se participa ou não do estudo, No caso de participar do mesmo, assine ao final deste documento, Caso não queira participar, você não será penalizado de forma alguma, Se após os esclarecimentos, você ainda tiver dúvidas, por favor, contate os pesquisadores listados abaixo, PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: SANDRA M,V,L,DE OLIVEIRA/ANDRÉA CRISTINA STABILE TELEFONE PARA CONTATO: (67) 3345-3181 OBJETIVO DO ESTUDO: Descrever o perfil soroepidemiológico e molecular das infecções causadas pelos vírus das hepatites B e C, HIV, HTLV, *Mycobacterium tuberculosis* e pelo *Treponema pallidum* em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande e regiões de fronteira de Mato Grosso do sul, *CONDUÇÃO DO ESTUDO*: Aos que concordarem em participar do estudo, será oferecido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para leitura e assinatura, Após leitura e assinatura do TCLE, você será convidado a responder vários questionários sobre as suas condições de vida e de saúde, suas experiências relacionadas ao seu uso de drogas, seus comportamentos sexuais e o conhecimento sobre doenças transmitidas pelo sexo, As informações obtidas durante a entrevista são sigilosas e somente um código será usado para identificação, Depois de responder ao questionário, você será convidado para fornecer amostras de sangue (17ml- aproximadamente para investigação das seguintes doenças infecciosas: hepatite B, hepatite C, sífilis, HIV, HTLV e tuberculose latente, Se houver suspeita clínica de tuberculose (tosse frequente por mais de 2 semanas ) será oferecido um pote para a coleta de escarro para avaliação laboratorial, Será realizado também o teste de pele para tuberculose (prova tuberculínica), Para esse teste será aplicada pequena quantidade de líquido na dobra da pele do seu antebraço para a observação da presença de reação, Em caso de resultado positivo em algum dos testes realizados, você será encaminhado aos

serviços de referência de doenças infecciosas, entre os quais o Hospital Dia Prof, Esterina Corsini do Núcleo do Hospital Universitário da UFMS e o CEDIP da SESAU para tratamento no sistema único de saúde ou para a unidade de saúde mais próxima

da sua casa ou de referência na sua cidade, *RISCOS:* Esta investigação confere riscos mínimos aos participantes, Todo material utilizado para punção venosa será limpo/estéril e descartável, Durante a coleta das amostras ou do teste de pele você poderá sentir uma dor leve que irá passar em segundos além de uma vermelhidão na pele, É importante que você saiba que não há outra forma de investigar a presença dessas doenças,

*BENEFÍCIOS*: A sua participação nesta pesquisa é voluntária, gratuita não remunerada e você pode retirar o seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo para sua pessoa, Ao participar desta pesquisa você receberá informações sobre a sua saúde em relação às doenças investigadas (HIV, hepatite B, C, HTLV, sífilis e tuberculose), A entrega dos resultados de seus exames será realizada por pessoa habilitada e de forma individual e que esclarecerá todas as suas dúvidas quanto ao encaminhamento e tratamento, Em caso de necessidade você será encaminhado para acompanhamento e tratamento nos centros especializados em doenças infecciosas da rede pública de saúde, Todos aqueles que apresentarem tosse por mais de duas semanas irão colher escarro e teste tuberculínico para análise da tuberculose bem como encaminhamento para aconselhamento e tratamento, Você também irá receber informações sobre as várias medidas que podem ajudar a prevenir essas infecções, *CONFIDENCIABILIDADE E PERÍODO DE PARTICIPAÇÃO:* A sua participação neste estudo é confidencial e voluntária, Os dados e resultados serão armazenados e analisados por computador na forma de códigos, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em segredo o tempo todo, Os resultados obtidos com a realização desta pesquisa serão publicados em revistas e eventos científicos, com a garantia do sigilo sobre sua participação, Não há possibilidade de identificação de seu nome, Ainda, você tem liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento, Se você concordar, seus exames serão anexados no seu prontuário médico, caso você esteja internado,

ASSINATURA DO PESQUISADOR:

---

**O que irá acontecer com suas amostras de sangue?** Todo o material coletado durante a realização desta pesquisa será descartado após a realização dos exames com exceção de uma pequena quantidade de sangue total/soro que será armazenada em banco de amostra no Laboratório de Imunologia Clínica sob a responsabilidade do coordenador desta pesquisa por 5 anos, renováveis mediante solicitação ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, Em caso de uso de sua amostra para investigações

futuras você será comunicado dos resultados que possam contribuir para o estabelecimento de sua saúde, Nesses novos estudos, aspectos que não estejam descritos neste termo, serão reenviados em um novo protocolo de pesquisa que será submetido e avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS, Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande-MS (CEP/UFMS), **Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone institucional da pesquisadora responsável (3345-3181) e do Comitê de Ética em Pesquisa (3345-7186),** Assim, se você tiver ainda dúvidas e desejar alguma informação adicional sobre aspectos bioéticos referentes ao presente projeto, por favor, entre em contato com o CEP, agora ou a qualquer momento, no seguinte endereço e telefones: UFMS Avenida Filinto Muller, s/n – Bairro Cidade Universitária, Campo Grande-MS Tel: (67) 3345-7187

**Declaração especifica de consentimento para ligação telefônica e visita domiciliar:**

-Permito receber uma ligação telefônica para coleta de informações e se necessário agendamento de visita em sua casa, O pesquisador se compromete a manter o sigilo absoluto das informações,

**- Autorizo receber telefonema (SIM) ou (NÃO) Resultado de exames** - Autorizo que os pesquisadores deixem os resultados de exames a permanecerem anexados ao prontuário da instituição na qual estou em tratamento no momento da pesquisa, ( ) SIM ( ) NÃO

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu,_____,

RG/CPF/_____ abaixo assinado concordo em participar do estudo “Prevalência, fatores e comportamentos sexuais de risco para doenças infecciosas em usuários de cocaína, *crack* e similares em Campo Grande e região de fronteira do Mato Grosso do Sul,” Fui devidamente informada e esclarecida pelos pesquisadores Profa, Dra, Ana Rita Motta Castro/Paula Renata Carvalho/Sandra M,V,L de Oliveira sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação, Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento,

Local e data: Campo Grande, ____ de _____ de 20_____

**Rubrica do pesquisador**

# APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO

**PROJETO: PREVALÊNCIA, FATORES E COMPORTAMENTOS SEXUAIS DE RISCO PARA DOENÇAS INFECCIOSAS EM USUÁRIOS DE COCAÍNA, *CRACK* E SIMILARES EM CAMPO GRANDE E REGIÃO DE FRONTEIRA DO MATO GROSSO DO SUL**

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

**QUESTIONÁRIO** ID: CRAC |_|_|_|

Data da entrevista:____/____/_____

UFMS

ste instrumento foi baseado no Questionário da *Pesquisa Nacional Sobre o Perfil Dos Usuários de Crack*- FIOCRUZ/RJ

## *SEÇÃO I - DADOS PESSOAIS*

**Q1- Instituição de internação:** _____ **(  )**

**Q2 - Cidade onde mora?** 3-CG; 4-Corumba; 5-Ponta Porã; 2-Outra cidade:_____ **INSTITUI (  )**

**CIDADE**

**(Sigla do estado)** **ESTADO (  )**

**Q3 - Há quanto tempo você vive nesta cidade(Anos/Meses)?** _____ **TGO (  )**

**Q4 – NOME COMPLETO:** _____

**Q5 - Sexo:** 1- Masculino; 2- Feminino **SEXO)**

**(**

**Q6-Data de nascimento:** ____/____/_____ **DNASC _/__/_____**

**Q7- Idade** _____ **IDADE (  )**

**Q8 - Aonde você nasceu (cidade e estado) ?**_____ **NATEST (  )**

**Q9 - Você tem religião?** **REL (  )**

1-Sem religião; 2-Católica; 3-Evangélica; 4-Espírita; 5-Outra, especificar: _____

**Q10- Em relação à cor de sua pele, como você a classifica:** **COR (  )**

1-Branco ; 2- Negro/preto ; 3- amarelo/asiático ; 4- Pardo/moreno/mulato; 5- indígena; 99-Não Sabe; 88- Recusou

**Q11- Qual o seu estado civil?** **ESTCIV (  )**

1- casada/união consensual; 2- Solteiro; 3- Separado ou divorciado; 4- viúvo; 99- Não Sabe; 88- Recusou

**Q12-Profissão/Ocupação (atividade principal de renda antes da internação)** 1-Servidor público; 2-Empregado com carteira de trabalho; 3-Empregado sem carteira de trabalho; 4-Trabalho por conta própria (autônomo); 5- Trabalhos esporádicos (bicos); 6- Empregador; 7-Não trabalha atualmente; 8- Estudante; 9- Dona de Casa; 10- Aposentado/em benefício; 99-Não Sabe; 88- Recusou **PROFISSA (  )**

**Q13- Renda Familiar MENSAL (em reais)?** 99- Não Sabe; 88- Recusou _____ **RFAMILIAR )**

**(**

**Q14-Você estudou até que série (anos de estudos)?** 99- Não Sabe; 88- Recusou _____ **ESCOL (  )**

**Q15-Qual era o município da sua última residência fixa?** **RESFIXA (  )**

_____

**Q16- Em que bairro você morava antes da internação?**_____ **SETOR (  )**

**Q17-No últimos 180 dias (6 meses), em que lugar você viveu ou passou/dormiu a maioria das noites?** **DORMIU (  )**

1-No apartamento/casa própria ou da família; 2- Apartamento/casa/quarto alugado; 3- Quarto de hotel/motel; 4- Pensão/abrigo/albergue; 5- Casa de passagem; 6- Serviço para tratamento de dependência de drogas; 7- Hospital; 8-Prisão/delegacia; 9-Na rua; 10- Casa de amigo/desconhecido; 11- apartamento/casa invadida; 12 – outros; 99-Não sabe; 88 - recusou

**Q18- Nos últimos 180 dias (6 meses), quais foram as suas fontes de dinheiro?** **QFONTE (  )**

1-Renda de assistência/benefício; 2- Família/parceiro/amigo (empréstimos/presentes); 3- Trabalho regular com carteira assinada; 4- Trabalho regular sem carteira assinada; 5- Trabalho por conta própria; 6- trabalho temporário/bico; 7- Profissional do sexo; 8- Atividade ilícita (roubo, tráfico, vendas de produtos roubados, etc. ) 9 - Pedir esmolas;

***SEÇÃO II – USO DE DROGAS***

**Q19- Com que idade você começou usar drogas ilícitas pela primeira vez? _____** **IDDROGILI ( )**

**Q20- Qual foi a primeira droga que você usou _____** **QUALDROG ( )**

**Q21- Quais destas drogas você usou nos últimos 180 dias (6 meses)?** **DROGAS ( )**
1-Alcool; 2-Maconha; 3- Cocaína cheirada; 4- Cocaína injetada; 5- *Crack*; 6- Merla; 7- Pasta base; 8- Oxi; 9- Cola/solvente/tiner/loló/etc; 10- outras: especificar_____

**Q22- Você costumava usar drogas misturadas?** 1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **DRAGAMIX ( )**
**Se sim, quais drogas você mistura? _____** **QUALMIX ( )**
77-Não contempla; 88- Não sabe; 99- Recusou.

**Q23- Quais dos seguintes meios, que não envolvem dinheiro, você usou nos últimos 180 dias (6 meses) para conseguir drogas?** **DROGDINH ( )**
1- Trabalho legal; 2- Trabalho ilegal; Trabalho sexual ou troca de sexo por dinheiro; 3- Participação do comércio de drogas (venda, distribuição, segurança); 4- Trocas por coisas (que não drogas); 5- Trocas por drogas; 6- Outros; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q24- Por quanto tempo você usou *crack*?(Especificar anos e meses)_____** **T*CRACK* ( )**
1- Não usa *crack*; 88- Não sabe; 99- Recusou.

**Q25-Quantas pedras/porções de *crack* você usava em um mesmo dia? _____** **NPEDRA ( )**
77-Não contempla; 88- Não sabe; 99- Recusou.

**Q26- Por quanto tempo você usou "similares do *crack*"? (meses e anos) _____** **TSIMI ( )**
1- Não usa similar do *crack*; 88- Não sabe; 99- Recusou.

**Q27- Quantas pedras/porções de "similares do *crack*" você usava em um mesmo dia?___** **____ FSIMDIA ( )**
77-Não contempla; 88- Não sabe; 99- Recusou.

**Q28- Das alternativas abaixo, qual tem mais a ver com o jeito que você usava *crack* e similares?** **JEITOUSA ( )**
1-Usava todo dia a mesma quantidade; 2- Usava todo dia, uns dias mais, uns dias menos; 3- Só usava de vez em quando, e usava enquanto tivesse, sem controle algum; 4- Só usava de vez em quando, e controlava o uso mesmo quando saia para usar; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q29- Qual o motivo que te levou a usar *crack* e/ou similares?** **MOT*CRACK* ( )**
1-Preço barato; 2- Conseguiu a droga/"pintou"; 3- Sentiu vontade/curiosidade de sentir o efeito da droga; 4- Perdas afetivas; 5- Problemas familiares; 6- Perda de emprego/fonte de renda; 7- vida ruim, sem perspectivas; 8- pressão de amigos; 9- Outro motivo (especifique);_____; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q30- Antes da internação atual, na sua história com *crack* e similares, você:** **HIST*CRACK* ( )**
1-Nunca parou de usar (por mais de um mês); 2- Sempre usou, mas houve mudanças na quantidade que usou; 3- Já ficou mais de 30 dias sem usar; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q31- Antes da internação atual, enquanto não estava usando *crack* e similares, continuou usando alguma outra droga?** 1- Não; 2- Sim. Já usava e continuou; 3- Sim. Só usou para substituir o *crack* e similares; 99- Não sabe; 88- Recusou **OUTRDROG ( )**

**Em caso afirmativo, qual a droga?** **QDROGA ( )**
_____
77-Não contempla; 88- Não sabe; 99- Recusou.

**Q32-Se você ficou algum tempo sem usar, o que você acha que o fez voltar ao uso? (Pode marcar mais de uma opção)** **VOLTUSO ( )**
1- Preço barato; 2- Conseguiu a droga/"pintou"; 3- Sentiu vontade/curiosidade de sentir o efeito da droga; 4- Sentiu dificuldade de ficar sem usar a droga; 5-Perdas afetivas; 6- Problemas familiares; 7- Perda de emprego/fonte de renda; 8- vida ruim, sem perspectivas; 9-

pressão de amigos; 10- Outro motivo (especifique); _____;
99- Não sabe; 88- Recusou

**Q33- De que forma você costumava usar *crack* e/ou similares?** **FOR*CRACK*** ( )
1-Em cigarro misturado com tabaco; 2- Com maconha (em baseado/pitilho/desirre); 3- em lata; 4- Em copo plástico; 5- Em cachimbo; 6- Outra forma, especificar:_____

## *SEÇÃO III – RISCO DE DOENÇAS INFECCIOSAS*

**Q34- Você usou *crack*/ similares em Cachimbos/Latas/Copo?** 1-Não; 2-Sim; **NUSOU** ( )

**Se sim, você usou algum Cachimbos/Latas/Copo para fumar *crack*/similares que já tenha sido usado por outra pessoa?** 77-Não Contempla; 1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **CACH** ( )

**Q35- Onde você conseguia os CACHIMBOS, LATA ou COPO para *crack* e/ou similares?**

1 - Programa de Redução de Danos; **PRD** ( )
2 – Traficante; **TRAF** ( )
3 - Amigo/companheiro; **AMIGO** ( )
4 - Outro usuário (não amigo); **OUTROUSU** ( )
5 - Improvisado; **IMPORV** ( )
6 - Comércio (partes); **COMER** ( )

**Q36- Alguma vez na vida você já injetou alguma droga?** **UDI** ( )
1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Se sim, você já compartilhou seringas/agulhas para o uso de drogas injetáveis?** **COMPUDI** ( )
1-Não; 2-Sim; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q37- Você já colocou/aplicou algum piercing/tatuagem no corpo?** **TATOO** ( )
1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q38- Você teve algum ferimento/ferida/queimadura na área da boca?** **FERBOCA** ( )
1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q39 -Você já recebeu transfusão de sangue?** 1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **TRANSF** ( )

**Se sim, a primeira transfusão foi:** 1- Antes de 1994; 2 – Depois de 1994; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou **ANOTRANSF** ( )

## *SEÇÃO IV – COMPORTAMENTO SEXUAL*

**Q40- Nos últimos 6 meses você teve relações sexuais com:** **ALCOO** ( )
1-Mulheres; 2- homens; 3- Habitualmente com homens, mas as vezes com mulheres; 4- Habitualmente com mulheres, mas as vezes com homens; 5- Travestis; 6- Não teve relações sexuais; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q41- Você teve relação sexual com parceiros FIXO nos últimos 6 meses?** _____ **PARFIXO** ( )
1-Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q42- Com quantos parceiros fixos você teve relações sexuais nos últimos 6 meses?**_____ **NPARFIXO** ( )
**1**- Um Parc; **2**- 2 a 5 Parc; **3**- 6 a 10 Parc; **4**- mais que 10; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q43- Você usou camisinha com esses parceiros fixos, nos últimos 6 meses?** **PRVPARFIX** ( )
1 – Nenhuma das vezes; 2- Em menos da metade das vezes; 3- Em mais da metade das vezes; 4- todas as vezes; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q44- Você teve relação sexual com parceiros EVENTUAIS/CASUAIS nos últimos 6 meses?** **PAREVEN** ( )
1-Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q45- Com quantos parceiros eventuais/ocasionais você teve relações sexuais nos últimos 6 meses?** _____ **1**- Um Parc; **2**- 2 a 5 Parc; **3**- 6 a 10 Parc; **4**- mais que 10; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou **PAROCA** ( )

**Q46- Você usou camisinha com esses parceiros eventuais/ocasionais, nos últimos 6 meses?** **PRVOCA** ( )
1 – Nenhuma das vezes; 2- Em menos da metade das vezes; 3- Em mais da metade das vezes; 4- todas as vezes; 77- Não contempla, 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q47- Nos últimos 6 meses, você DEU dinheiro ou drogas a algum parceiro em troca de sexo?** **DSEXDROGA** ( )

1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q48- Nos últimos 6 meses, pra quantas pessoas você DEU dinheiro ou drogas para ter sexo?**_____ **1-** Um Parc; **2-** 2 a 5 Parc; **3-** 6 a 10 Parc; **4-** mais que 10; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou — **DDROSEX** ( )

**Q49- Nas situações que você DEU dinheiro ou drogas em troca de sexo, nos últimos 6 meses, com que frequência você usou camisinha?** — **DFPRVDROG** ( )
1-Nenhuma das vezes; 2- Menos da metade das vezes; 3- Mais da metade das vezes; 4- Todas as vezes; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q50- Nos últimos 6 meses, você RECEBEU dinheiro ou drogas de algum parceiro em troca de sexo?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou — **RSEXDROGA** ( )

**Q51- Nos últimos 6 meses, de quantas pessoas você RECEBEU dinheiro ou drogas para ter sexo?** _____ **1-** Um Parc; **2-** 2 a 5 Parc; **3-** 6 a 10 Parc; **4-** mais que 10; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou — **RDROSEX** ( )

**Q52- Nas situações que você RECEBEU dinheiro ou drogas em troca de sexo, nos últimos 6 meses, com que frequência você usou camisinha?** — **RFPRVDROG** ( )
1-Nenhuma das vezes; 2- Menos da metade das vezes; 3- Mais da metade das vezes; 4- Todas as vezes; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q53- Nos últimos 6 meses, você usou camisinha no sexo vaginal?** — **PRVVAG** ( )
1-Nenhuma das vezes; 2- Menos da metade das vezes; 3- Mais da metade das vezes; 4- Todas as vezes; 5- Não teve relação vaginal neste período; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q54- Nos últimos 6 meses, você usou camisinha/barreira no sexo oral?** — **PRVORa** ( )
1-Nenhuma das vezes; 2- Menos da metade das vezes; 3- Mais da metade das vezes; 4- Todas as vezes; 5- Não teve relação oral neste período; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q55- Nos últimos 6 meses, você usou camisinha no sexo anal?** — **PRVANAL** ( )
1-Nenhuma das vezes; 2- Menos da metade das vezes; 3- Mais da metade das vezes; 4- Todas as vezes; 5- Não teve relação anal neste período; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q56- No último ano, você fez sexo alguma vez com parceiros sabidamente portador do HIV/AIDS?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou — **SEXHIV** ( )

**Você usou camisinha durante esta relação?** 1- Não; 2- Sim; 77 Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou — **PRVSEXHIV** ( )

**Q57- Alguma vez na vida alguém te forçou fisicamente a ter relações sexuais contra sua vontade?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou — **FORÇASEX** ( )

***SEÇÃO V – SAÚDE REPRODUTIVA – somente para mulheres***

**Q58- Você está grávida?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou — **GRAVI** ( )

**Q59- Quantas vezes você engravidou na vida?** _____ — **GRAVID** ( )

**Q60- Quantas vezes você engravidou desde que começou a usar *crack* e/ou similares?**___ — **NGRAVI** ( )

**Q61- Quantas vezes você deu a luz a um bebe que nasceu vivo?** _____ — **BVIVI** ( )

***SEÇÃO VI – SITUAÇÃO DE SAÚDE***

**Q62- Algum profissional de saúde disse que tem/teve hepatite?** — **SABEHEP** ( )
1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Se sim, qual?** — **QUALHEP** ( )
1- Hepatite A; 2- Hepatite B; 3- Hepatite C; 4- Hepatite D; 5- Hepatite E; 99- Não sabe; 88- Recusou; 77 Não contempla;

**Q63- Você já fez exame para HIV?** — **EXAHIV** ( )
1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q64- Se você já fez, qual foi o resultado?** — **RESHIV** ( )
1-HIV positivo; 2- HIV negativo; 77 Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q65- Se você ainda não fez, para você, qual seria o resultado, se você tivesse feito o exame para HIV?** 1-HIV positivo; 2- HIV negativo; 99- Não sabe; 88- Recusou — **ACHOHIV** ( )

**Q66- Nos últimos 6 meses, você apresentou, algum destes sinais e sintomas?** **SINTOMAS** ( )
Homens: 1- Corrimento uretral; Mulheres: 1- Corrimento vaginal; 2- Ulceras ou feridas na genitália (pênis ou vagina) ou anus ; 3- Verrugas no pênis, vagina ou anus; 4- febre ou sensação de febre; 5- Tosse com ou sem escarro; 6- Perda de peso; 7- Suores a noite ou quando dorme; 8- Não teve nenhum destes sinais/sintomas; 99- Não sabe; 88- Recusou

**Q67- Você já teve alguma DST na vida?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **DST** ( )
**Q68- Se sim, e nos últimos 12 meses?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **DST12M** ( )

*Seção VI – SAÚDE PULMONAR*

**Q69 – Você tem tosse com ou sem catarro?** 1- Sim, mais de 3 semanas; 2- Sim, de 1 a 2 semanas; 3-Sim, menos de uma semana; 4-Não estou com tosse; 99- Não sabe; 88- Recusou **TOSSE** ( )
**Q70 – Você é Tabagista:** 1 – Não; 2- Sim; 88- Recusou **TABACO** ( )
**Se sim, vá para o teste de FAGERSTROM**

**Quanto tempo após acordar você fuma? 1-** 5 min (3); **2-** 6 a 30 min (2); 3- 31 a 60 min (0) **FUACORDA** ( )
**Quantos cigarros você fuma por dia?** ____ 1-Menos de 10 (0); 2- De 11 a 20 (1); 3- De 21 a 30 (2); 4- Mais de 31 (3) **FUQCDIA** ( )
**Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, bibliotecas, cinemas, ônibus, etc.?** ____ 2-Sim (1); 1-Não (2) **FULUGPROB** ( )
**Qual o cigarro que traz mais satisfação?** 1- 1° manhã (1); 2- Outros (0) **FUSATISFA** ( )
**Você fuma frequentemente pela manhã?** 1 – Não(0); 2- Sim (1); **FUMANHA** ( )
**Você fuma mesmo doente quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?** 1 – Não(0); 2- Sim (1); **FUCAMA** ( )
**Pontuação:**____ **Interpretação do Grau de Dependência à Nicotina:** **DEPENICO** ( )
1- Baixa (0-2); 2- Moderada (3-5); 3- Elevada (6-7); 4- Muito Elevada (8-10)
**Q 71 - Tem cicatriz de vacina de BCG ? (ver braço paciente):** 1 – Não; 2- Sim; 88- Recusou **BCG** ( )
**Q72- Você já teve tuberculose?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **TEVETB** ( )
**Se sim, com relação ao tratamento você:** 1- Completou o tratamento; 2- Não completou o tratamento/abandono; 77-Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou **TRATATB**
**Q73 – Você tem contato com alguém com tuberculose?** 1 – Não; 2- Sim; 3- Não, mas tive no passado, 99- Não sabe; 88- Recusou **CONTATB** ( )
**Q74 Você Já realizou exame de escarro alguma vez ?** 1 – Não; 2- Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou **ESCARRO** ( )
**Se sim, quando foi a última vez ?** ____/____/____ 99- Não sabe; 77 Não contempla **DATAESCA** ( )
**Ficou sabendo do resultado ?** 1 – positivo; 2- negativo; 99- Não sabe; 77 Não contempla **RESUESCA** ( )
**Q75- Você já foi preso alguma vez?** **PRESO** (
1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou
**Se sim, Teve contato com paciente com TB em cela ?** **CELATB** ( )
1-Não; 2-Sim; 99- Não sabe; 88- Recusou; 77 Não contempla

*Seção VII – VACINA*

**Q76- Você possui cartão de vacina?** 1- Não ( ); 2- Sim ( ); 99- Não sabe; 88- Recusou **CARVAC** ( )
**Q77- Você já foi vacinado contra hepatite B?** **VACB** ( )
1-não; 2- sim ; 99- Não sabe; 88- Recusou
**Caso afirmativo, quantas doses da vacina você recebeu?** **VACDOSE** ( )
1 dose; 2 doses; 3 doses; 77- Não contempla; 99- Não sabe; 88- Recusou
**Caso negativo, você aceita receber a vacina neste momento?** **VACADES** ( )
1- não; 2- sim; 99- Não sabe; 88- Recusou; 77- Não contempla;
**Caso negativo, porque você não quer receber a vacina?** **MOTNAD** ( )
1- medo da injeção; 2- medo de pegar alguma doença; 3- acha desnecessária;