

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Ciências de Saúde

DORLIM MOIANA UETELA

**Prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em mulheres em idade fértil
na cidade de Maputo**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Mestre em Ciências de Saúde

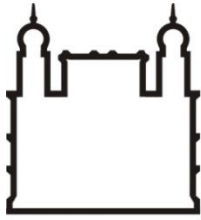
Orientadores:

- Prof. Dra. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues
- Dr. Nilesh Balbhadra Bhatt

Maputo

Junho de 2015

1. Hepatite B 2. Prevalência 3. Mulheres em idade fértil



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Ciências de Saúde

DORLIM MOIANA UETELA

**Prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em mulheres em idade fértil
na cidade de Maputo**

Orientadores:

- Prof. Dra. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues
- Dr. Nilesh Balbhadra Bhatt

Aprovada em: 12/03/2015

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Adéilton Brandão
Dr. Nilsa de Deus
Dr. Eduardo Samo Gudo Júnior

Maputo

Junho de 2015

DEDICATÓRIA

Ao amor da minha vida, Onei Uetela e ao fruto desse amor, Tapiwa e Unathi, por todas as vezes que foram privados da sua esposa e mãe para que este trabalho fosse realizado.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, meu criador e provedor, que permitiu e sustentou este trabalho, a Ele toda honra e glória.

A **minha família**, pelo apoio incondicional sem o qual este trabalho não teria sido possível.

Ao **Dr. Nilesh Bhatt**, por ter acreditado, incentivado e orientado este trabalho como ninguém mais o faria. O meu reconhecimento pelo apoio abnegado.

A **professora Dra. Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues**, pela sua preciosa contribuição no desenho do estudo, pela instrução sobre hepatites virais e pela orientação da tese.

Ao **Dr. Eduardo Samo Gudo Júnior**, por sua participação e apoio em todas as fases deste trabalho.

A todos **colegas** do Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço, dos Laboratórios de Serologia e Virologia Molecular e do Departamento de Pesquisa do Instituto Nacional de Saúde, que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial a Nilsa de Deus, Igor Capitine, Cremildo Gomes, Nédio Mabunda e José Maiane.

As **enfermeiras e educadoras de pares** dos centros de Saúde da Polana Caniço, Mavalane, José Macamo e Xipamanine, pelo seu empenho no recrutamento das participantes do estudo.

A todas **mulheres** da cidade de Maputo, que consentiram em participar deste estudo, sem as quais o trabalho não teria sido realizado.

A **Fundação Oswaldo Cruz** e ao **Instituto Nacional de Saúde**, por terem tornado possível esta realização.

Ao **Fundo Nacional de Investigação** pelo financiamento deste trabalho.

ÍNDICE

DEDICATÓRIA.....	IV
AGRADECIMENTOS	V
ABREVIATURAS E SIGLAS	X
RESUMO	XIII
ABSTRACT	XIV
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Características virológicas do HBV	1
1.1.1. Estrutura	1
1.1.2. Genoma.....	2
1.1.3. Variabilidade Genética	4
1.1.4. Replicação	5
1.2. História Natural.....	7
1.3. Diagnóstico	8
1.4. Epidemiologia do HBV	12
1.5. Transmissão	13
1.5.1. Transmissão vertical.....	13
1.6. Quadro clínico.....	14
1.7. Tratamento	15
1.8. Prevenção.....	16
1.9. O vírus da imunodeficiência humana	17
1.10. Coinfecção HBV/HIV	19
1.10.1. Acção do HVB sobre o HIV	19
1.10.2. Acção do HIV sobre o HBV	19
1.10.3. Tratamento da coinfecção HBV/HIV	20
1.11. A situação do HBV e HIV em Moçambique.....	20
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJECTIVOS	23
3.1. Objectivo Geral.....	23
3.2. Objectivos específicos	23
4. METODOLOGIA DO ESTUDO	24
4.1. Duração e local do estudo	24
4.2. Desenho, população e amostra do estudo	24
4.3. Procedimentos do estudo	24
4.4. Colheita e gestão das amostras	26
4.5. Testagem das amostras	26

4.5.1. Testagem para HBsAg	26
4.5.2. Testagem para HIV	26
4.5.3. Testes serológicos para HBV	27
4.5.4. Determinação da população das células TCD4+	27
4.5.5. Testes moleculares.....	27
4.6. Análise estatística	27
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	28
6. RESULTADOS	28
6.1. Prevalência de HBsAg na população do estudo	28
6.2. Características sócio-demográficas das mulheres HBsAg positivas	29
6.3. Factores de risco para infecção pelo HBV nas mulheres HBsAg positivas	30
6.4. Marcadores serológicos da hepatite B das mulheres HBsAg positivas	30
6.5. Carga viral de HBV das mulheres HBsAg positivas	31
6.6. Monoinfecção por HBV e Coinfecção HBV/HIV	31
6.6.1. Prevalência da coinfecção HBV/HIV	31
6.6.2. Características sócio-demográficas das mulheres mono e coinfectadas	32
6.6.3. Factores de risco para infecção pelo HBV nas mulheres mono e coinfectadas	33
6.6.4. Marcadores serológicos de hepatite B nas mulheres mono e coinfectadas	33
6.6.5. Contagem de células TCD4+ nas mulheres coinfectadas.....	34
6.6.6. Carga viral de HBV das mulheres mono e coinfectadas	34
Figura 6.1. Carga viral de HBV das mulheres mono e coinfectadas.....	34
7. DISCUSSÃO	35
7.1. Limitações e constrangimentos.....	38
8. CONCLUSÃO.....	39
9. RECOMENDAÇÕES.....	40
10. REFERÊNCIAS	40
Anexo 1. Aprovação do Comité Nacional de Bioética para Saúde de Moçambique	48
Anexo 2. Autorização do Ministro de Saúde de Moçambique.....	49
Anexo 3. Autorização da Direcção de Saúde da Cidade de Maputo	50
Anexo 4. Formulário de consentimento informado.....	51
Anexo 5. Questionário para colheita de dados sócio-demográficos e antecedentes pessoais relevantes a transmissão do HBV	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Estrutura interna do vírus da hepatite B	2
Figura 1.2 Genoma do vírus da hepatite B	3
Figura 1.3 Distribuição geográfica dos genótipos do vírus da hepatite B	5
Figura 1.4 Replicação do vírus da hepatite B	6
Figura 1.5 Marcadores serológicos da fase aguda da infecção pelo vírus da hepatite B	9
Figura 1.6 Marcadores serológicos da fase crónica da infecção pelo vírus da hepatite B	10
Figura 1.7 Distribuição mundial da infecção pelo vírus da hepatite B	12
Figura 1.8 Distribuição mundial da infecção pelo HIV em adultos	18
Figura 6.1 Carga viral de HBV das mulheres mono e coinfectadas	33

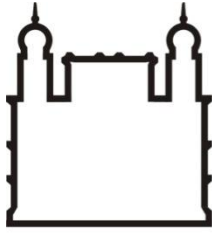
ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1 Marcadores de infecção pelo HBV e de vacinação	11
Tabela 6.1 Características sócio-demográficas das mulheres HBsAg positivas	27
Tabela 6.2 Marcadores serológicos de HBV das mulheres HBsAg positivas	29
Tabela 6.3 Carga viral de HBV das mulheres HBsAg positivas	29
Tabela 6.4 Comparação das características sócio-demográficas das mulheres mono e coinfectadas	30
Tabela 6.5 Marcadores serológicos de HBV nas mulheres mono e coinfectadas	32

ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ADN</i>	Ácido Desoxirribonucléico
<i>ADV</i>	Adenofovir
<i>ALT</i>	Alanina aminotransferase
<i>Anti-HBe</i>	Anticorpo contra antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
<i>Anti-HBc</i>	Anticorpo contra antígeno do core do vírus da hepatite B
<i>Anti-HBs</i>	Anticorpo contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B
<i>ARN</i>	Ácido Ribonucléico
<i>ARNm</i>	ARN mensageiro
<i>ARNpg</i>	ARN pré-genómico
<i>cccADN</i>	ADN covalentemente fechado
<i>CHC</i>	Carcinoma Hepatocelular
<i>CISPOC</i>	Centro de Pesquisa e Treino em Saúde da Polana Caniço
<i>CNBS</i>	Comité Nacional de Bioética para a Saúde
<i>DSCM</i>	Direcção de Saúde da Cidade de Maputo
<i>EFV</i>	Efavirenz
<i>ELISA</i>	Ensaio Imunoenzimático Ligado a Enzima
<i>ETV</i>	Entecavir
<i>FIOCRUZ</i>	Fundação Oswaldo Cruz
<i>HBV</i>	Vírus da Hepatite B
<i>HBeAg</i>	Antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
<i>HBO</i>	Hepatite B oculta
<i>HBsAg</i>	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
<i>HCM</i>	Hospital Central de Maputo
<i>HIV</i>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>IgG</i>	Imunoglobulina G
<i>IgM</i>	Imunoglobulina M
<i>INNTR</i>	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
<i>INS</i>	Instituto Nacional de Saúde
<i>INTR</i>	Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa
<i>INtTR</i>	Inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa

<i>ITS</i>	Infecção de transmissão sexual
<i>OMS</i>	Organização Mundial de Saúde
<i>PCR</i>	Reacção em Cadeia da Polimerase
<i>rcADN</i>	ADN circular relaxado
<i>RE</i>	Retículo Endoplasmático
<i>SRI</i>	Síndrome de reconstituição imune
<i>SNS</i>	Sistema Nacional de Saúde
<i>TARV</i>	Tratamento Antiretroviral
<i>TBV</i>	Telbivudina
<i>TCD4</i>	Linfócito TCD4
<i>TDF</i>	Tenofovir Desoproxil Fumarato
<i>3TC</i>	Lamivudina



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

**Prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em mulheres em idade fértil
na cidade de Maputo**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Dorlim Moiana Uetela

RESUMO/ABSTRACT

RESUMO

O Vírus da Hepatite B (HBV) infecta 2 biliões de indivíduos no mundo, dos quais 400 milhões transformam-se em portadores crónicos e um milhão morre por ano. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a hepatite B é endémica em Moçambique, onde espera-se que a prevalência seja igual ou superior a 8% e a transmissão vertical seja a principal forma de perpetuação da infecção. É também um dos países com maior prevalência, a nível mundial, do carcinoma hepatocelular (CHC), que é a mais grave e fatal complicação da infecção pelo HBV. Adicionalmente, é um país de alta prevalência do Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) que, como se sabe, coinfecta indivíduos HBV positivos. Esta coinfeção influencia negativamente a evolução da infecção pelo HBV e exige uma intervenção médica mais cuidadosa e dispendiosa do que seria indicado em caso de monoinfecção. O presente estudo foi realizado em quatro unidades sanitárias da cidade de Maputo, onde 4.000 mulheres em idade fértil foram rastreadas para determinar a prevalência da infecção pelo HBV nesta população. A prevalência de hepatite B activa (HBsAg positivo) encontrada foi de 2,9% (95% IC 2,4 – 3,4) e a prevalência de HIV entre as mulheres HBsAg positivas foi de 28% (95% IC 20,2 – 36,6). Mais de um parceiro sexual; troca de sexo por dinheiro, bens ou serviços; relação sexual ocasional desprotegida; escarificação por médico tradicional; uso de drogas injectáveis; história de transfusão sanguínea e antecedente de infecção de transmissão sexual (ITS), nos últimos 6 meses, foram os factores de risco investigados nas mulheres HBsAg positivas. O factor de risco mais observado foi escarificação por médico tradicional. Com o presente estudo, demonstramos que a prevalência de hepatite B activa nas mulheres em idade fértil, na cidade de Maputo, é intermédia (entre 2-7%) e que a coinfeção HBV/HIV é importante. O rastreio de HBsAg às mulheres grávidas e indivíduos HIV positivos, a adopção do esquema de imunização recomendado pela OMS e a introdução do tratamento para hepatite B, em monoinfecção, no Sistema Nacional de Saúde (SNS), devem ser considerados para o controle da infecção pelo HBV em Moçambique.

ABSTRACT

Two billion people in the world are infected with Hepatitis B virus (HBV), of which one million die per year and 400 million will become chronic carriers. According to the World Health Organization (WHO), Hepatitis B infection is endemic in Mozambique, where the prevalence is expected to be equal or superior to 8% and vertical transmission the main mechanism for perpetuating the infection. Mozambique is also among the countries with the highest prevalence of hepatocellular cancer (CHC) which is the most severe and fatal complication of HBV infection. Moreover, it is a country with a high prevalence of HIV, which is known to co-infect HBV positive individuals and to negatively influence the progression of HBV infection. HBV/HIV co-infection requires more careful and costly treatment when compared to HBV mono-infection. The present study was undertaken in four health facilities in Maputo City, where 4.000 women of child bearing age were screened to determine the prevalence of HBV infection in this population. The prevalence of active hepatitis B (HBsAg positive) was found to be 2,9% (95% CI 2,4 – 3,4). Among those positive to HBsAg, HIV was identified in 28% (95% CI 20,2 – 36,6). The HBsAg positive women were assessed for exposure to the following risk factors in the previous 6 months: more than one sex partner; exchange of sex for money, goods or services; occasional unsafe sex; use of injectable drugs; blood transfusion; Sexually Transmitted Infections (STI) and scarifications by traditional healers. The latter was the most observed risk factor. With the present study we demonstrated that the prevalence of active hepatitis B in women of child bearing age is intermediate (between 2 to 7%) and that HBV/HIV co-infection is substantial. The screening for HBsAg in pregnant women and HIV positive individuals, the adoption of the immunization Schedule recommended by the WHO and the introduction of the treatment for hepatitis B mono-infection should be considered for the control of HBV infection in Mozambique.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV) é a principal causa de hepatite crónica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC), sendo assim um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial. Infecta aproximadamente um terço da população mundial, dos quais 400 milhões de indivíduos transformam-se em portadores crónicos e 1 milhão morre por ano, em todo o mundo. ^(1, 2)

1.1. Características virológicas do HBV

O HBV é um vírus pertencente à família *Hepadnaviridae*. Tem tropismo por células hepáticas e é extremamente resistente a condições adversas, podendo sobreviver e continuar infectante até 7 dias a temperatura ambiente. ⁽³⁾

1.1.1. Estrutura

O HBV apresenta-se como uma partícula esférica denominada partícula de Dane e possui aproximadamente 47 nanómetros de diâmetro.

A partícula de Dane é constituída por um invólucro externo e uma estrutura interna. O invólucro externo é composto por proteínas, lípidos e glicoproteínas. Dentre as glicoproteínas, encontra-se a de superfície viral, denominada antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg).

A estrutura interna é composta pelo nucleocapsídeo formado pela proteína do core do vírus (HBcAg). Nesta região encontra-se o antígeno *e* do vírus (HBeAg), proveniente do polipeptídeo pré-core, o ácido desoxirribonucléico (ADN) viral e a proteína ADN polimerase, como mostra a figura 1.1. ^(4, 5)

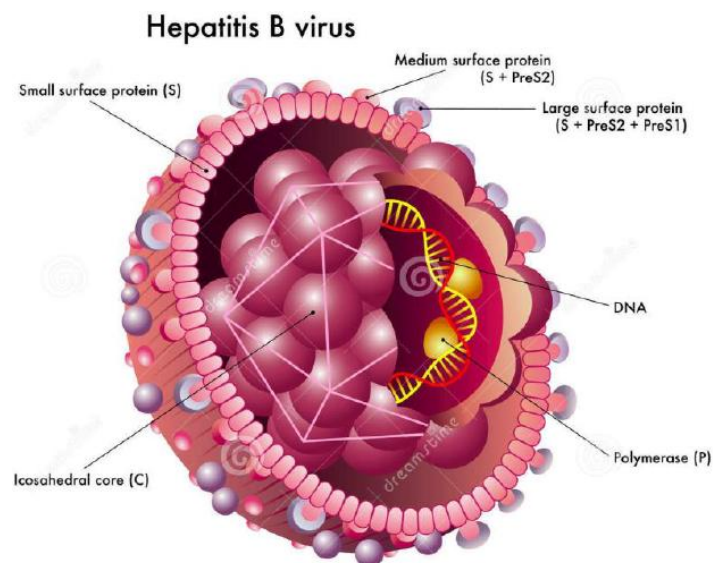


Figura 1.1. Estrutura interna do vírus da hepatite B (fonte Rehermann, 2005)
 Representação esquemática da estrutura do HBV. Externamente, observam-se as proteínas de superfície grande (S + preS2 + preS1), média (S + preS2) e pequena (S) inseridas no invólucro externo do vírus. Internamente, encontram-se as moléculas de ADN e da enzima ADN polimerase, protegidas pelo invólucro interno, composto pela proteína do core.

1.1.2. Genoma

O HBV é o único vírus da família *hepadnaviridae* que possuiu o ADN como material genético. O ADN caracteriza-se por ser circular e embora bicatenar, não é totalmente de cadeia dupla. A cadeia de comprimento total, portanto a mais longa, é composta por 3.020 a 3.320 nucleótidos e a cadeia mais curta por 1.700 a 2.800 nucleótidos. ^(5,6)

São conhecidos quatro genes codificados pelo genoma, denominados C, X, P e S, como mostra a figura 1.2. ^(5,6)

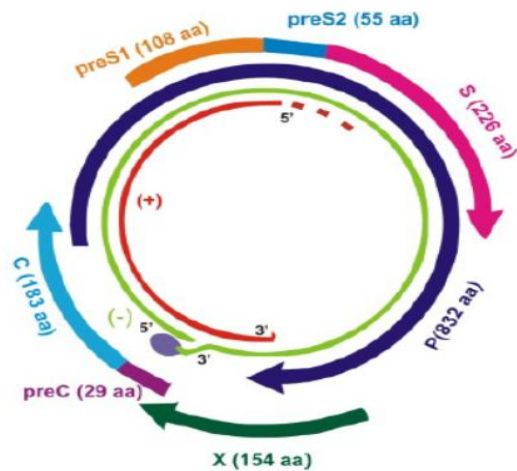


Figura 1.2. Genoma do vírus da hepatite B (fonte Jayalakshmi et al, 2013)

Representação esquemática do genoma do HBV. De dentro para fora, o ADN circular incompletamente bicatenar (cadeia positiva incompleta e cadeia negativa completamente circular), o gene P, gene C, gene S e gene X.

O gene C codifica para o HBcAg e o seu codão de iniciação é precedido por um montante AUG, a partir do qual a poliproteína pré-core é produzida. A proteína HBeAg é produzida por processamento proteolítico da poliproteína pré-core do nucleocapsídeo. (5, 6)

O gene P codifica para a polimerase de ADN que tem a função de transcriptase reversa.

O gene S é uma longa grelha de leitura aberta e codifica para o HBsAg. Contém três codões de iniciação e são produzidos polipéptidos de três tamanhos diferentes, chamados grande, médio e pequeno (pré-S1 + pré-S2 + S, pré-S2 + S e S). (5, 6)

A função da proteína codificada pelo gene X não é totalmente compreendida, sabendo-se porém que estimula genes que promovem o crescimento celular e inativa moléculas reguladoras de crescimento, sendo assim associada ao desenvolvimento do CHC. (6)

1.1.3. Variabilidade Genética

A variabilidade genética do HBV resulta de mutações evolucionárias do genoma do vírus, da recombinação genética, ou da adaptação do vírus a determinantes genéticos dos hospedeiros. ⁽⁶⁾

De acordo com os determinantes antigénicos do HBsAg, o HBV foi tradicionalmente classificado em 4 subtipos ou serotipos (*adr*, *adw*, *ayr* e *ayw*). Com o desenvolvimento dos testes moleculares, a determinação de serotipos virais foi substituída por vários métodos de genotipagem. ⁽⁶⁾

Existem actualmente 8 genótipos do HBV bem conhecidos (de A a H) e 2 genótipos mais recentemente descobertos (I e J). ⁽⁷⁾ O genótipo A encontra-se disperso na África, Europa e América do Norte. Os genótipos B e C são comuns na Ásia, sendo o C observado principalmente no Sudeste Asiático. O genótipo D é dominante na África, Europa, países do Mediterrâneo e na Índia. O genótipo E é encontrado na África subsahariana e em Madagáscar. O genótipo F predomina na América Central e do Sul e na Polinésia. O genótipo G é relatado na França, na Alemanha e nos Estados Unidos. O genótipo H é comumente encontrado na América do Sul e Central. O Genótipo I foi relatado no Vietname e Laos. O genótipo J, mais recentemente descrito, foi identificado nas ilhas Ryukyu no Japão. ^(7, 8)

Diferenças estruturais e funcionais dos genótipos podem influenciar a gravidade da doença hepática, a possibilidade de complicações como cirrose e CHC, a soroconversão HBeAg/anti-HBe e resposta ao tratamento. A distribuição mundial dos genótipos é apresentada na figura 1.3.

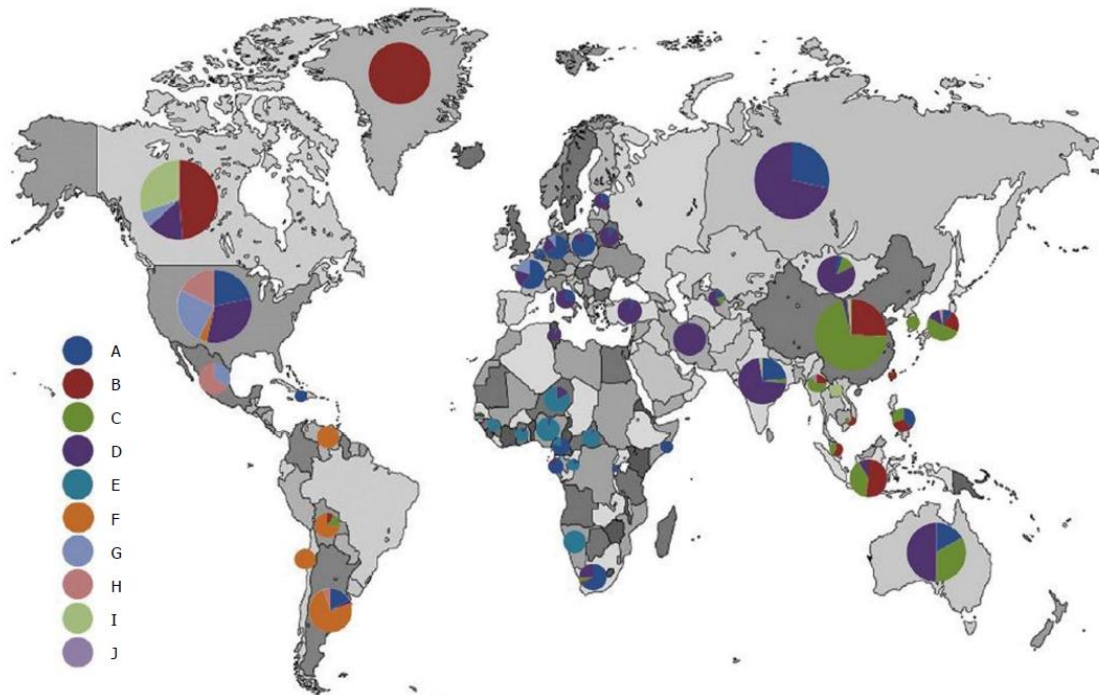


Figura 1.3. Distribuição geográfica dos genótipos do vírus da hepatite B (fonte Sunbul, 2014)

Todos os genótipos conhecidos do HBV (A a J) são representados por cores de acordo com a legenda a esquerda da figura. O genótipo D encontra-se disperso pelas diferentes regiões geográficas. Em África encontram-se os genótipos A, D e E.

1.1.4. Replicação

O HBV é um dos poucos não retrovírus que usa a transcrição reversa no seu processo de replicação, tornando assim o seu processo replicativo muito complexo, como mostra a figura 1.4. ⁽⁹⁾

Uma vez no núcleo, o ADN circular relaxado (rcADN) é transformado em ADN circular covalentemente fechado (cccADN), usando enzimas virais e da célula hospedeira. O cccADN serve de molde para transcrição de ácidos ribonucléicos (ARN) pré-genómicos (ARNpg) e ARN mensageiros (ARNm).^(10,11)

Os ARNpg são transcritos em ADN pela acção da enzima transcriptase reversa. O primeiro nucleotídeo transcrito é covalentemente ligado a proteína P e a transcrição continua, dando origem a cadeia negativa do ADN que servirá de molde para cadeia positiva e formação do rcADN viral. Este irá formar novos nucleocapsídeos que, quando maduros, entram novamente para o núcleo da mesma célula onde irá acontecer a amplificação do cccADN, ou entram para o retículo endoplasmático (RE) onde são revestidos pelo invólucro glicoprotéico, transformando-se em partículas de Dane. As partículas de Dane recém-formadas saem da actual célula hospedeira para infectar novas células.⁽⁹⁻¹¹⁾

1.2. História Natural

A história natural da infecção pelo VHB tem sido estudada por vários grupos de pesquisadores em diferentes regiões e grupos populacionais ao longo dos anos. A classificação e nomenclatura das fases da história natural da infecção por HBV não têm sido uniformes entre os diferentes grupos de investigadores.⁽¹²⁾ Alguns grupos dividem a história natural da infecção pelo HBV em 3 fases, mas as 3 maiores associações para estudo de doença hepática [*american association of the study of liver diseases (AASLD)*, *european association for the study of the liver (EASL)* e *asian pacific association for the study of the liver (APASL)*], fazem-no em 4 fases. Embora as definições das fases sejam similares, há pequenas diferenças na nomenclatura das mesmas.^(12,13)

A fase de imunotolerância ocorre, classicamente, após o período de transmissão perinatal e é caracterizada pela presença sérica do HBsAg, HBeAg, altos títulos de HBV-ADN ($> 2 \times 10^6 - 2 \times 10^7$ UI/ml), alanina aminotransferase (ALT) normal ou discretamente elevada, mínima lesão hepática histologicamente e curso assintomático. Pacientes que apresentam esta fase são considerados de baixo risco de progressão para cirrose hepática e CHC.^(5,13,14)

A fase imunoativa ou de imunoeliminação ocorre após a transmissão horizontal entre crianças ou adultos. Pode ocorrer também tardiamente em indivíduos que adquiriram a infecção por transmissão vertical, iniciando logo após a fase de imunotolerância. Esta fase caracteriza-se pela presença sérica do HBeAg, níveis elevados de ALT (intermitente ou persistentemente), altos níveis de HBV-ADN (embora não tanto quanto os da fase de imunotolerância) e doença hepática activa imunomediada, observada por biópsia hepática. Pacientes com hepatite B crónica HBeAg positivos podem apresentar soroconversão espontânea do HBeAg para o anti-HBe, com elevação da ALT. Após soroconversão, observam-se níveis normais da ALT e títulos do HBV-ADN menor que 1.000 UI/ml. A soroconversão do HBeAg para anti-HBe ocorre em 50% das crianças e adultos após 5 anos e em 70% após 10 anos. ^(5, 13, 14)

A fase não replicativa ou de portador inactivo caracteriza-se pela presença sérica do HBsAg, anti-HBe, títulos baixos ou indetectáveis do HBV-ADN, ALT normal, mínima lesão histológica hepática, curso assintomático e de bom prognóstico. Muitos dos portadores inactivos do HBV (70 a 90%), permanecem inactivos por toda a vida.

A fase de escape imunológico ou de reactivação ocorre em 10 a 30 % dos portadores inactivos e é caracterizada pelo reaparecimento da actividade necroinflamatória do fígado e do HBeAg (previamente HBeAg negativo e anti-HBe positivo). Este quadro é acompanhado, usualmente, de elevação dos níveis das aminotransferases, títulos de HBV-ADN elevados (> 2.000 UI/ml) e doença hepática activa. Invariavelmente, estes pacientes evoluem para cirrose hepática. Todavia, o curso clínico e as sequelas de hepatite crónica pelo HBV variam de indivíduo para indivíduo. ^(5, 13, 14)

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo HBV é feito mediante a interpretação dos marcadores serológicos HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBe e HBV-ADN. ^(4, 15)

A presença dos marcadores serológicos da infecção pelo HBV varia de acordo com a fase da Infecção. ⁽³⁾ A figura 1.5 apresenta, de forma esquemática, os diferentes

marcadores da fase aguda da infecção pelo HBV e a figura 1.6 apresenta os marcadores da fase crónica da infecção por este vírus.

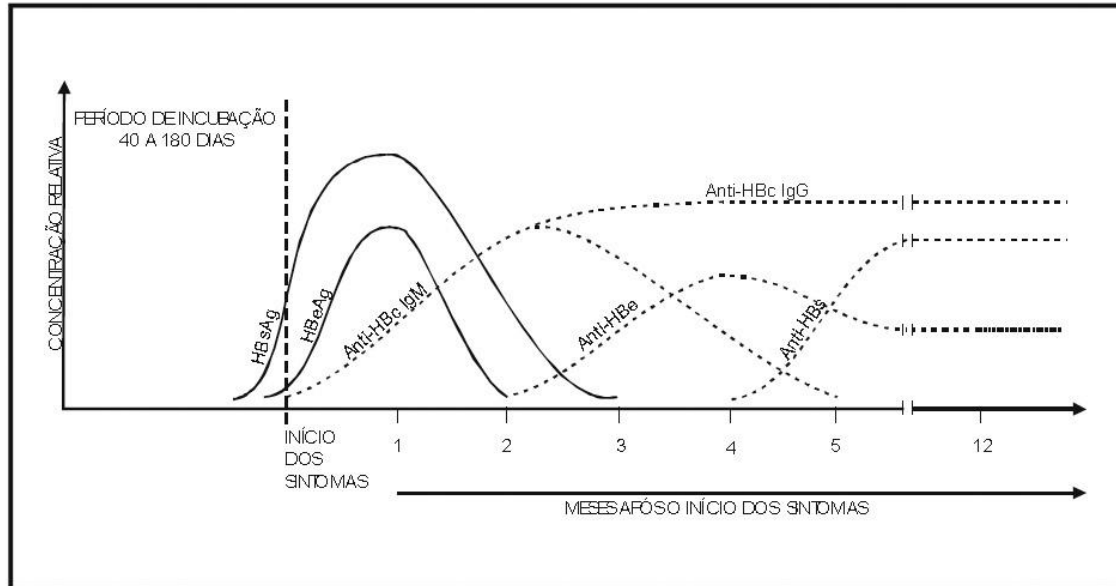


Figura 1.5. Marcadores serológicos da fase aguda da infecção pelo vírus da hepatite B

(fonte <http://blog.newtonpaiva.br/pos/e6-farm-29-hepatite-b-aspectos-gerais/>, acessado em 13 de Dezembro de 2014)

Representação esquemática do aparecimento e evolução dos marcadores serológicos do HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, anti-HBe e Anti-HBs) ao longo do tempo, na infecção aguda. O HBsAg e HBeAg aparecem e desaparecem na infecção aguda, sendo substituídos por anti-HBs e anti-HBe, respectivamente. O anti-HBc IgM persiste durante a fase aguda da infecção.

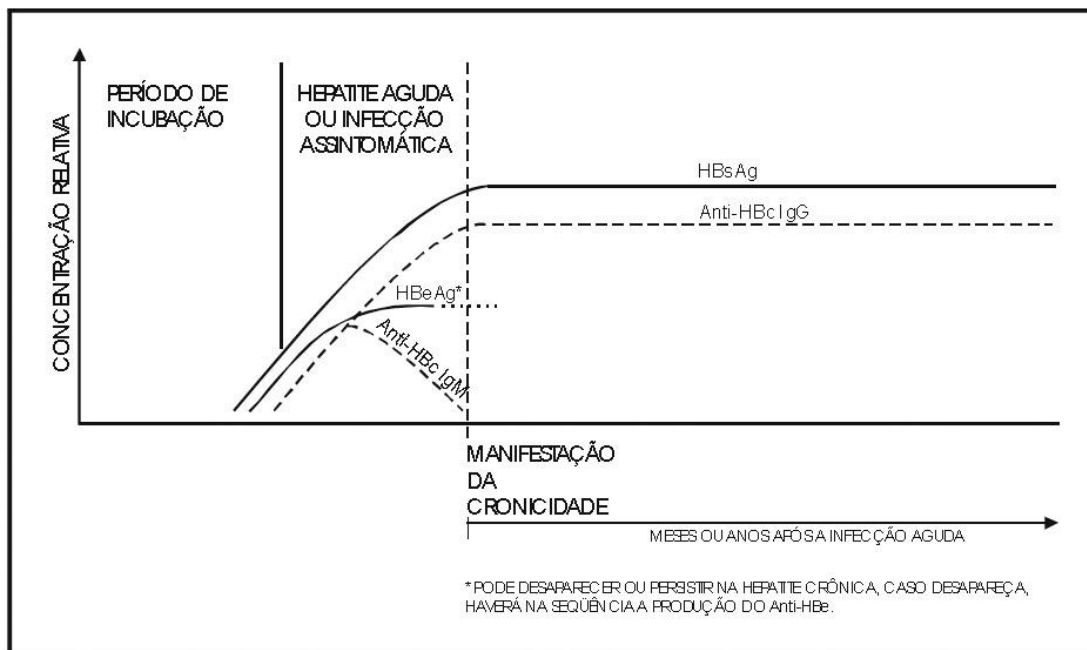


Figura 1.6. Marcadores serológicos da fase crônica da infecção pelo vírus da hepatite B

(fonte <http://blog.newtonpaiva.br/pos/e6-farm-29-hepatite-b-aspectos-gerais/>, acessado em 13 de Dezembro de 2014)

Representação esquemática do aparecimento e evolução dos marcadores serológicos do HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM e anti-HBc IgG) ao longo do tempo, na infecção crônica. O HBsAg persiste na infecção crônica, o anti-HBc IgG substitui o anti-HBc IgM e o HBeAg pode persistir ou desaparecer e ser substituído por anti-HBe.

O primeiro marcador serológico da infecção pelo HBV é o HBsAg e pode ser detectado a partir de 2 semanas após a infecção. A presença de HBsAg muitas vezes antecede os sintomas clínicos ou anormalidades da bioquímica hepática por 6 a 8 semanas. Em pacientes que se recuperam, o HBsAg desaparece do soro entre 12 a 20 semanas após o início dos sintomas clínicos ou após o aumento nas concentrações de transaminases. (3, 4, 16)

O segundo marcador serológico detectado na fase inicial da infecção é o HBeAg, simultaneamente com títulos elevados do vírus circulante. A presença de HBeAg implica infectividade e a sua persistência para além de 20 semanas aumenta o risco potencial da infecção aguda progredir para a cronicidade. (3, 4, 16)

A detecção de anticorpos IgM para anti-HBc (anti-HBc IgM) ocorre geralmente 2 semanas após a detecção de HBsAg e permanece detectável por até 6 meses depois do

início da hepatite aguda. O anticorpo da classe IgG (anti-HBc IgG) aparece imediatamente após o desaparecimento do anti-HBc IgM e permanece detectável por tempo indeterminado.

Os indivíduos que apresentam HBsAg no sangue por mais de 6 meses são considerados cronicamente infectados pelo HBV, estando estes em maior risco de desenvolver cirrose hepática e CHC.

Testes serológicos para deteção de antígenos e anticorpos são normalmente usados para o diagnóstico laboratorial de infecção por HBV. Os antígenos e os anticorpos são estáveis por quatro dias a temperatura ambiente, durante meses a 4°C e durante anos a -70°C a -20°C. ⁽¹⁵⁾

Nos últimos anos, testes para deteção de ácidos nucleicos tem sido alvos de investigação e já existem testes para deteção directa do ADN do HBV no soro ou plasma. Testes de reacção em cadeia da polimerase (PCR) também podem ser feitos tanto no soro como no plasma, embora os ensaios baseados em hibridização recomendem o uso do soro. ^(4, 15)

A tabela 1.1 mostra os marcadores detectáveis em cada período da infecção e o perfil dos marcadores em indivíduo vacinado. ^(4, 15)

Tabela 1.1. Marcadores de infecção pelo HBV e de vacinação (fonte Kraiden et al, 2005)

Marcador	Período de incubação	Infecção aguda	Infecção passada ou resolvida	Infecção crónica	Vacinação
HBsAg	+/-	+	-	+	-
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti- HBc-total	-	+/-	+	+	-
Anti- HBc-IgM	-	+	-	+/-	-
HBeAg	+/-	+	-	+/-	-
Anti-HBe	-	-	+/-	+/-	-
HBV-ADN	+/-	+	+/-	+/-	-

1.4. Epidemiologia do HBV

Estima-se que 2 bilhões de indivíduos encontram-se infectados pelo HBV em todo mundo. A distribuição dos indivíduos infectados é heterogênea e a prevalência varia amplamente entre as diferentes regiões, como mostra a figura 1.7. ⁽¹⁷⁾

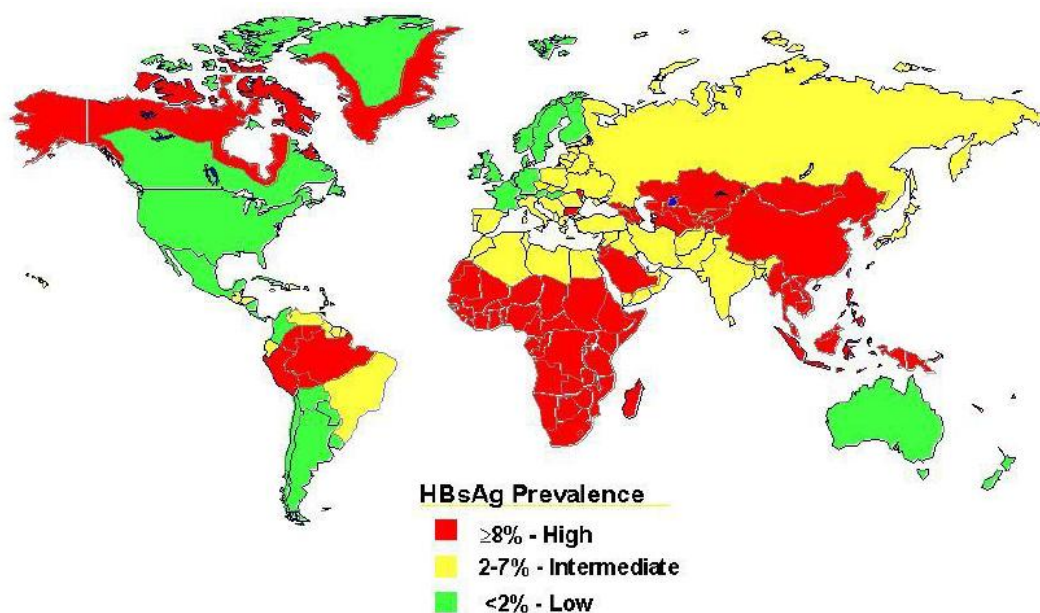


Figura 1.7. Distribuição mundial da infecção pelo vírus da hepatite B

(fonte <http://virology-online.com/viruses/HepatitisB.htm>, acessado em 05 de Janeiro de 2015).

A prevalência de HBsAg é maior ou igual 8% em praticamente todo o continente africano, está entre 2 e 7% em grande parte da Ásia e é inferior a 2% na Austrália e grande parte do continente americano.

Em relação a distribuição da infecção pelo HBV, a OMS classifica as regiões como sendo de alta, média e baixa prevalência de HBV, de acordo com a proporção de indivíduos infectados, como descrito abaixo.

A região de alta prevalência é aquela em que pelo menos 8% da população está infectada e a probabilidade de contrair infecção por HBV ao longo da vida é superior a 60%. Aproximadamente 45% da população mundial vive em regiões de alta

prevalência. Nesta região, são comuns infecções na primeira infância, no qual o HBV é geralmente transmitido de mãe para filho, durante o período perinatal. ⁽¹⁷⁾

A região de média prevalência é definida como sendo aquela em que 2 a 7% da população está infectada por HBV. Há um risco de contrair infecção pelo HBV ao longo da vida entre 20 a 60%. Aproximadamente, 43% da população mundial vive nessas regiões e as infecções ocorrem em todos os grupos etários. ⁽¹⁷⁾

A região de baixa prevalência é definida como sendo aquela na qual menos de 2% da população se encontra infectada pelo HBV e contém apenas 12% da população mundial. Nestas regiões, o risco de infecção é inferior a 20%. ⁽¹⁷⁾

1.5. Transmissão

O HBV é transmitido através do contacto com o sangue e fluidos corporais de uma pessoa infectada, através de uso de objectos cortantes contaminados, transfusão de sangue, sexo desprotegido e de mãe para filho, durante a gravidez, parto e pós-parto. ⁽³⁾

As vias de transmissão diferem de região para região de acordo com as características da população e a prevalência de HBsAg. Na Ásia, a transmissão é preferencialmente vertical. ⁽¹⁸⁾ Em África, embora a transmissão vertical seja importante, a principal via de transmissão é horizontal, intradomiciliar, na primeira infância. ⁽¹⁹⁾ Já na Europa e América a principal via de transmissão é através do uso de objectos contaminados no contexto do uso de drogas injectáveis. ⁽²⁰⁾

1.5.1. Transmissão vertical

A transmissão vertical do HBV é definida como positividade para o HBsAg ou HBV-ADN, aos 6 a 12 meses de vida, em uma criança nascida de mãe infectada pelo HBV. ⁽²¹⁾

Esta é a principal forma de transmissão do HBV em regiões hiperendêmicas e pode ocorrer durante a gravidez, parto ou durante o período pós-parto; sendo os períodos mais importantes de transmissão durante o parto e período perinatal. ^(17, 22)

As mulheres HBeAg positivas têm um risco de 70 a 90% de transmitir a infecção para os seus filhos, enquanto as HBeAg negativas, transmitem em apenas 10 a 40% dos casos. A carga viral de HBV influencia a transmissão vertical deste vírus, sendo maior o risco de transmissão, quanto maior for a carga viral. ^(21, 23-25)

1.6. Quadro clínico

A maioria dos indivíduos infectados pelo HBV não apresenta sintomas durante a fase aguda da infecção. No entanto, 30% dos indivíduos infectados têm doença aguda sintomática que pode durar de 2 a 12 semanas. Os sintomas clínicos incluem icterícia, colúria, fadiga extrema, náuseas, vômitos e dor abdominal. Mais de 90% dos adultos saudáveis que contraem infecção pelo HBV evoluem para cura espontânea dentro de 6 meses. Porém, quando a infecção ocorre no primeiro ano de vida, a evolução para a cronicidade acontece em 90%. ^(3, 24, 26)

A cronicidade da infecção pelo HBV pode apresentar-se como lesão mínima do fígado, como cirrose hepática ou, em casos extremos, como CHC. Comumente, quando a infecção ocorre em recém-nascidos, a doença crônica apresenta-se com maior gravidade. ^(3, 24, 26)

A infecção pelo HBV também pode apresenta-se como hepatite oculta. A melhor definição da hepatite B oculta pelo HBV (HBO) é a presença do HBV-ADN no fígado (com HBV-ADN detectável ou não no soro) e ausência de HBsAg detectável por métodos serológicos convencionais. No entanto, a dificuldade e a não padronização das técnicas para deteção do HBV-ADN no fígado tem favorecido o uso do soro em vez do fígado para pesquisa do HBV-ADN. Assim, a HBO é comumente definida como presença de HBV-ADN no soro na ausência de HBsAg detectável. ^(27, 28)

A HBO pode ser classificada em 2 grupos de acordo com o perfil dos marcadores serológicos do HBV. HBO seropositiva é aquela em que o anti-HBc e/ou anti-HBs são positivos e a seronegativa é aquela em que o anti-HBc e anti-HBs são negativos. ^(27, 28)

A transmissão da HBO pode ocorrer por transfusão sanguínea, transplante de órgãos e hemodiálise. ^(27, 28) Sua prevalência varia amplamente, de 0,1% a 95%, de acordo com a região geográfica, as características da população em referência e as técnicas de detecção de HBV-ADN e HBsAg usadas. Ela (HBO) é observada mais comumente em indivíduos com outras patologias do fígado e em doentes imunodeprimidos, como os infectados pelo HIV. ^(27, 28)

1.7. Tratamento

A hepatite B aguda geralmente não precisa de tratamento. Quando necessários, os cuidados visam manter o conforto e equilíbrio nutricional adequado, incluindo a substituição de fluidos perdidos pelos vômitos e diarreia. ⁽⁴⁾ Nos casos de hepatite aguda fulminante a administração de lamivudina (3TC) previne a deterioração hepática adicional e melhora a sobrevida. ^(29, 30)

O objectivo do tratamento para hepatite B crónica é a negatificação do HBsAg com ou sem soroconversão para anti-HBs, associado a completa remissão da actividade inflamatória do fígado. ^(4, 31)

Os resultados esperados em todos os casos da hepatite crónica são a normalização da ALT, a negatificação ou redução do HBV-DNA para menos de 10^4 cópias/ml e a negatificação do HBsAg com ou sem soroconversão para o anti-HBs. Adicionalmente, para os casos HBeAg reactivos, espera-se a soroconversão para anti-HBe. ^(4, 31)

As actuais directrizes para o início do tratamento da hepatite B, produzidas pela *AASLD*, *EASL*, *APASL* e pela OMS são baseadas na serologia para o HBeAg, nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), na carga viral do HBV, na lesão hepática e na idade do indivíduo. ^(4, 31, 32)

A OMS recomenda que todos adultos, adolescentes e crianças com evidência de hepatite B crónica e cirrose hepática (compensada ou não) sejam tratados, independentemente do nível sérico das transaminases, da serologia para HBeAg e dos níveis do HBV-DNA. Recomenda igualmente o tratamento de adultos, particularmente com idade superior a 30 anos, que tenham hepatite B crónica, sem evidência de cirrose, acompanhada de níveis séricos de ALT persistentemente anormais e de HBV-DNA superior a 20.000 UI/ml, independentemente da serologia para HBeAg. ⁽³²⁾

Para os casos sem os critérios acima descritos, a OMS recomenda monitoria clínica sem introdução imediata do tratamento antiviral. Estes incluem, os indivíduos de idade igual ou inferior a 30 anos, com HBV-ADN superior a 20.000 UI/ml e níveis séricos de ALT persistentemente normais e os indivíduos HBeAg negativos, sem cirrose, com idade igual ou inferior a 30 anos com HBV-ADN entre 2.000 e 20.000 UI/ml e níveis séricos de ALT intermitentemente anormais. ⁽³²⁾

O interferon-alfa (INF α), o interferon peguilhado (INF Peg), a 3TC, o adefovir (ADV), o entecavir (ETV), a telbivudina (TBV) e o tenofovir (TDF) são as opções de tratamento farmacológicos disponíveis. A escolha do tratamento deve ser feita de acordo com os critérios clínicos e a disponibilidade dos fármacos. ⁽³¹⁾

O tratamento antiviral pode retardar a progressão para a cirrose, reduzir a incidência do CHC e melhorar a sobrevivência a longo prazo.⁽⁴⁾ O transplante de fígado para indivíduos com cirrose é possível em países desenvolvidos, com graus variados de sucesso. ⁽¹⁵⁾

O CHC é quase sempre fatal. Nos países em desenvolvimento, a maioria das pessoas com este cancro morre dentro de meses após o diagnóstico. Nos países desenvolvidos a cirurgia e quimioterapia podem prolongar a vida em 1 a 5 anos. ⁽³³⁾

1.8. Prevenção

A infecção pelo HBV é prevenível por vacina. A primeira vacina contra hepatite B, derivada do plasma de pessoas infectadas pelo HBV, está disponível no mercado desde

1982 e foi a primeira vacina contra um cancro humano, o CHC. A vacina recombinante foi introduzida no mercado em 1986 e tem substituído gradualmente a primeira. Esta vacina tem uma eficácia de 95% na prevenção da infecção por HBV e das suas consequências crónicas. ^(21, 34)

A imunoglobulina (HBIG) humana contra hepatite B também é usada para profilaxia de hepatite B. Esta é constituída por mais de 100.000 UI de anti-HBs, resultado do fraccionamento do plasma de doadores com altos títulos de anti-HBs e confere imunidade provisória por um período de 3 a 6 meses após a sua administração. ^(1, 5)

Desde 1991, a OMS recomenda a inclusão de vacinas contra hepatite B nos programas nacionais de imunização infantil, com o intuito de conter a disseminação do HBV. ⁽³⁴⁾

A profilaxia contra hepatite B, ao nascimento, reduz consideravelmente a possibilidade de transmissão vertical, embora persista um risco residual de transmissão de 3% a 10%, com o uso do esquema ideal de profilaxia. O esquema ideal consiste na administração da HBIG contra hepatite B e a primeira dose da vacina, nas primeiras 24 horas de vida e subsequente administração das restantes duas doses da vacina, até os 6 meses de vida da criança. ^(21, 24, 35)

1.9. O vírus da imunodeficiência humana

O Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente causador do Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), que segundo a OMS, é responsável pela morte de 39 milhões de pessoas desde o seu surgimento.

Até ao final de 2013 aproximadamente 35 milhões de pessoas estavam infectadas pelo HIV e a prevalência global de HIV em adultos de 14 a 49 anos de idade foi de 0.8%. A sua distribuição não é homogénea, tendo maior concentração na África subsahariana (figura 1.8), onde 1 em cada 20 adultos é infectado, constituindo assim 71% de todos os casos prevalentes ao final de 2013. ⁽³⁶⁾

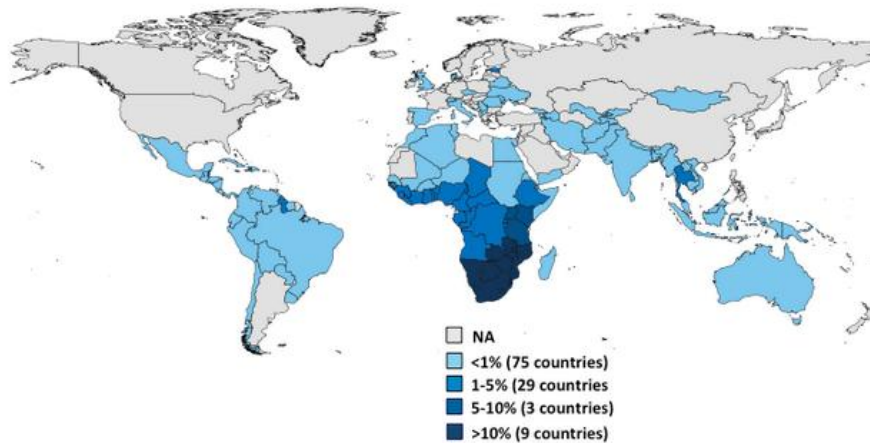


Figura 1.8. Distribuição mundial da infecção pelo HIV em adultos

(fonte <http://kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hiv-aids-epidemic/>,
 acessado em 17 de Janeiro de 2014).

A informação sobre a prevalência de HIV não está disponível em grande parte dos continentes americano, asiático e europeu. A África é o continente com as maiores prevalências descritas de HIV no mundo. A maior parte dos países da África Austral, incluindo Moçambique, tem prevalências superiores a 10%.

O HIV é um vírus ARN, pertencente a família *Retroviridae* e género *Lentivirus*.

Sua transmissão pode ocorrer através do contacto sexual desprotegido, do contacto com sangue infectado, uso de objectos cortantes contaminados, ou de mãe para filho, durante o parto ou a amamentação.

O vírus infecta as células TCD4+, os macrófagos e células dendríticas, levando a destruição progressiva do sistema imune, ao longo dos anos. Essa destruição do sistema imune expressa-se clinicamente pelo aparecimento de infecções oportunistas e, laboratorialmente, pela baixa contagem das células TCD4+. Na ausência de tratamento antiviral, a infecção por HIV progride para o SIDA. ⁽³⁷⁾

O tratamento para o HIV visa a supressão persistente da carga viral e é melhor alcançada pelo uso do tratamento antirretroviral (TARV). O TARV recomendado pela OMS consiste em triterapia combinada, que deve incluir 2 inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (INTR/INtTR) e um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) como esquema de primeira linha de tratamento para adultos. ^(37, 38)

1.10. Coinfecção HBV/HIV

A coinfecção HBV/HIV é comum pelo facto desses vírus partilharem as vias de transmissão. Aproximadamente 10% da população infectada pelo HIV na Ásia e África tem infecção crónica simultânea pelo HBV. Em áreas de alta prevalência para ambos os vírus, a prevalência da coinfecção pode chegar a 25%.^(39, 40)

1.10.1. Acção do HVB sobre o HIV

Sugere-se que o persistente estado de imunoactivação em pacientes infectados cronicamente pelo HBV aumente a replicação do HIV. Adicionalmente, a proteína X do genoma do HBV é capaz de actuar concomitantemente sobre o HIV, intensificando a sua replicação.

O HBV também infecta linfócitos T periféricos e outras células linfoides preferencialmente infectadas pelo HIV. Nesses casos, O HBV pode agir como cofactor para o aumento da carga viral do HIV. Adicionalmente, diminui a contagem das células TCD4+ e influencia, negativamente, o seu aumento em pacientes em TARV para o HIV.^(39, 40)

1.10.2. Acção do HIV sobre o HBV

O HIV altera o curso natural da infecção pelo HBV por infectar e destruir as células TCD4+. A diminuição da imunidade celular favorece a replicação do HBV, levando a formas mais graves de doença hepática.

Os indivíduos HIV positivos tem maior risco de evoluir para cronicidade, desenvolver cirrose hepática e CHC, quando infectados pelo HBV. Além disso, o síndrome de reconstituição imune (SRI) após o início do TARV tem sido associado a doença hepática grave.

O HIV também faz com que as taxas de seroconversão espontânea HBeAg/anti-HBe e HBsAg/anti-HBs sejam menores e pode induzir a hepatite oculta.

1.10.3. Tratamento da coinfeção HBV/HIV

Em indivíduos HBV/HIV coinfectados, a taxa de resistência do HBV à 3TC é maior do que em monoinfectados pelo HBV. Essa resistência é de aproximadamente 20% em 2 anos de tratamento e aumenta até 90% em 4 anos. Assim, a monoterapia com INTR em indivíduos coinfectados não é indicada.

O TDF e a 3TC são antivirais com actividade contra o HIV e o HBV. Recomenda-se assim, que o TARV de indivíduos coinfectados contenha TDF e 3TC como dupla de INTR, associado a um INNTR ou um inibidor da protease. O INNTR de eleição é o efavirenz (EFV).^(40, 41)

De acordo com a OMS, o TARV deve ser instituído em todos os indivíduos com coinfeção HIV/HBV logo que o indivíduo tenha critérios para o início do tratamento para hepatite B (independentemente do estadio clínico da infecção pelo HIV e da contagem das células TCD4+), ou logo que a contagem das células TCD4+ seja igual ou inferior a 500 células/mm³ (independentemente dos critérios para o início do tratamento para hepatite B ou do estadiamento clínico da infecção pelo HIV).⁽³⁸⁾

1.11. A situação do HBV e HIV em Moçambique

Embora a infecção pelo HBV seja considerado um problema de saúde pública global e Moçambique um país endémico para esta infecção, estratégias para o controle da hepatite B não constam nas cinco prioridades de saúde do plano estratégico do sector de saúde 2014 – 2019 de Moçambique.⁽⁴²⁾

A prevalência nacional de hepatite B não é conhecida. No entanto, estudos têm sido feitos por investigadores moçambicanos para a determinar a prevalência em várias populações, especialmente em dadores de sangue e indivíduos HIV positivos.

Um dos estudos realizados no Banco de Sangue do Hospital Central de Maputo (HCM), Cunha, L. 2005, encontrou uma prevalência média de HBsAg de 7,6%, sendo 4,5% nas mulheres e 10,6% em homens. ⁽⁴³⁾ Outro estudo, Viegas E em 2015, realizado numa população de jovens utentes do serviço de atendimento aos adolescentes e jovens (SAAJ) do HCM, encontrou uma prevalência média de 12,2%, sendo 11,1 e 15,9 % em mulheres e homens, respectivamente. ⁽⁴⁴⁾

Até a presente data, em Moçambique, não há dados sobre a prevalência de hepatite B em mulheres em idade fértil e em crianças.

O rastreio e o tratamento de hepatite B não são oferecidos no Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Medidas de prevenção da Hepatite B em Moçambique incluem a pré-testagem de sangue para ser transfusão e a vacinação infantil. Moçambique foi um dos primeiros países da África subsahariana a introduzir a vacinação contra hepatite B no seu esquema nacional de imunização infantil, em 2001. Desde a sua introdução, a administração desta vacina é feita de forma combinada com outras vacinas do esquema nacional de imunização. De 2001 a 2008, esta foi administrada em combinação tetravalente com as vacinas contra difteria, tétano e tosse convulsa (DTP + Hepatite B) e, a partir de 2009, em combinação pentavalente, com o acréscimo da vacina contra influenza (DTP + Hepatite B + Influenza). No entanto, o esquema de imunização adoptado consiste na administração da primeira dose da vacina de hepatite B aos 2 meses, a segunda dose aos 3 meses e a última dose aos 4 meses de idade, sem administração da HBIg a nascença.

O HIV é um dos mais principais problemas de saúde pública no nosso país. Seu controle consta entre as 5 prioridades de saúde do nosso país e vários estudos nessa área tem sido desenvolvidos ao longo dos anos em vários pontos do país. ⁽⁴²⁾

A prevalência nacional de HIV é de 11,5%, sendo 13,1 e 9,2% em mulheres e homens respectivamente. ⁽⁴⁵⁾

O diagnóstico e o tratamento são oferecidos gratuitamente no SNS. O TARV está disponível em Moçambique desde 2001. O estadiamento clínico da infecção, de acordo com a OMS, e a contagem das células TCD4+ são usados como critérios para o início

do tratamento. O guião nacional de TARV em vigor recomenda o início do tratamento em indivíduos classificados nos estadios clínicos I ou II da OMS quando a contagem das células TCD4+ é inferior a 350 células/mm³. Em indivíduos classificados nos estadios clínicos III ou IV da OMS o início do tratamento é recomendado independentemente da contagem das células TCD4+. As primeiras linhas de tratamento recomendadas para adultos são 3TC+TDF+EFV e AZT+3TC+NVP.

Embora o rastreio e o tratamento para HIV estejam disponíveis, o diagnóstico de hepatite B em indivíduos HIV positivos não é oferecido.

A coinfeção HBV/HIV tem sido actualmente alvo de interesse por parte de investigadores nacionais e as prevalências de coinfeção encontradas tem variado. Estudos realizados na cidade de Maputo, no Centro de Saúde 1º de Maio e Centro de Saúde do Alto-Maé, encontraram prevalências de HBsAg em indivíduos HIV positivos de 11,7 e 16%, respectivamente. ^(46, 47)

O esquema de tratamento 3TC+TDF+EFV introduzido em 2013 e actualmente em uso como primeira linha de TARV para todos os indivíduos HIV positivos com critérios para o TARV e sem contraindicações para o uso do esquema, é o ideal para o tratamento da coinfeção. Indivíduos coinfectados que estejam em TARV para o HIV têm beneficiando do tratamento para HBV, mesmo sem dispor do diagnóstico da infecção por esse vírus. A limitação é que o início deste tratamento é condicionado aos critérios para o início do tratamento para o HIV, sem se considerar os seus critérios para o início do tratamento para hepatite B.

2. JUSTIFICATIVA

Moçambique, de acordo com a OMS, é um país hiperendémico para o HBV, ou seja, com prevalência esperada de infecção por este vírus igual ou superior a 8%. Outrossim, tem uma alta prevalência do CHC, que é a mais grave e fatal complicação da infecção pelo HBV. Adicionalmente, é um país de alta prevalência de HIV, que pode infectar indivíduos HBV positivos, influenciar negativamente a evolução desta última, levar a

alteração do esquema de tratamento e exigir atenção médica mais especializada do que seria indicado para cada um dos vírus em monoinfecção.

A transmissão de mãe infectada para o filho é a via preferencial para a transmissão e perpetuação da infecção em regiões de alta prevalência, da qual Moçambique faz parte. Assim, é pertinente determinar o peso da infecção pelo HBV e da coinfecção HBV/HIV em potenciais mães moçambicanas e avaliar o risco de transmissão vertical do HBV.

Com o presente estudo pretendemos determinar a prevalência de HBV em mulheres em idade fértil na cidade de Maputo. Os resultados deste estudo poderão ser úteis para gerar evidência científica a ser usada para a tomada de decisão em relação aos protocolos recomendados pela OMS para o diagnóstico, o tratamento e a prevenção da infecção pelo HBV.

3. OBJECTIVOS

3.1.Objectivo Geral

Determinar a prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em mulheres em idade fértil na cidade de Maputo.

3.2. Objectivos específicos

- ✓ Descrever as características sócio demográficas das mulheres HBsAg positivas.
- ✓ Determinar o perfil serológico dos marcadores do HBV das mulheres HBsAg positivas.
- ✓ Determinar a carga viral do HBV (HBV-ADN) das mulheres HBsAg positivas.
- ✓ Descrever os factores de risco para a infecção pelo HBV nas mulheres HBsAg positivas
- ✓ Determinar a prevalência de HIV na população de mulheres HBsAg positivas.
- ✓ Descrever as características das mulheres coinfectadas HBV/HIV.

4. METODOLOGIA DO ESTUDO

4.1. Duração e local do estudo

O estudo decorreu no período entre Agosto de 2013 e Julho de 2014, em quatro unidades sanitárias da cidade de Maputo, nomeadamente, Centro de Saúde da Polana Caniço, Mavalane, José Macamo e Xipamanine. O Centro de Saúde da Polana Caniço localiza-se no Distrito Municipal KaMaxaquene, com 222 756 habitantes. O Centro de Saúde de Mavalane pertence ao Distrito Municipal KaMavota, com 293 361 habitantes. Ao Distrito Municipal KaLhamanculo, com 155 385 habitantes, pertencem os Centros de Saúde de José Macamo e Xipamanine. ⁽⁴⁸⁾

4.2. Desenho, população e amostra do estudo

Foi realizado um estudo descritivo transversal.

A população do estudo foram mulheres com idade igual ou superior a 18 anos com filhos menores de 2 meses de idade, não imunizados contra hepatite B.

Todas as mulheres incapazes de consentir ou com doença mental foram excluídas do estudo.

O tamanho da amostra foi determinado por conveniência e foi de 4.000 mulheres.

4.3. Procedimentos do estudo

As mulheres que acediam aos serviços de atenção a saúde materno-infantil nos centros de saúde, onde decorreu o recrutamento, recebiam informação sobre hepatite B e sobre o estudo, através de palestras matinais. As mulheres que consentiram a sua participação no estudo, mediante assinatura do formulário de consentimento informado, foram incluídas no estudo de forma consecutiva.

Após o consentimento obtido, todas as mulheres foram testadas para HBsAg no local do estudo, usando um teste rápido.

As mulheres com resultado de teste de HBsAg reactivo responderam a um questionário padrão e foi-lhes colhida uma amostra de 10ml de sangue venoso.

Através do questionário foram colhidas informações sócio-demográficas, de factores de risco e de antecedentes pessoais relevantes para a transmissão de hepatite B (Anexo 5).

Definimos como solteiras as mulheres que nunca viveram com o parceiro, casadas as que viviam com o cônjuge no momento da entrevista, independente do tempo ou da legalidade civil da união, divorciadas e viúvas as que em algum momento viveram com o parceiro e separaram-se ou o cônjuge faleceu, respectivamente.

A classificação em determinado nível de escolaridade foi baseada na frequência ao nível, sem implicar necessariamente conclusão do mesmo.

Mulheres em exercício de alguma profissão, no momento da entrevista, foram classificadas como empregadas, independentemente da profissão que exerciam. As que encontravam-se desempregadas foram classificadas como domésticas, independentemente de ter alguma formação profissional.

Definimos como residências precárias as construções de material precário (caniço, palha, barro); residências melhoradas as construções de bloco ou madeira e zinco, com cozinha e casa de banho exteriores e, residências de alvenaria, as de bloco e cimento com cozinha e casa de banho interiores.

Foi considerado como rendimento familiar o total das entradas de dinheiro na família, no momento da entrevista, independentemente da origem e da sustentabilidade de fonte.

Definimos a troca de sexo por dinheiro, bens ou serviços como a prática de relação sexual com o objectivo de obter dinheiro, bens ou serviços. A relação sexual ocasional desprotegida foi definida como relação sexual com parceiro não habitual sem o uso do preservativo.

Os 10ml de sangue colhidos foram usados para a realização do teste de HIV, os testes serológicos para determinar os marcadores de hepatite B, a contagem das células TCD4+ e a determinação das cargas virais de HBV e HIV.

4.4. Colheita e gestão das amostras

As amostras foram colhidas e identificadas obedecendo às regras internacionais de biossegurança. Após a testagem para o HIV, o volume remanescente de sangue foi conservado no laboratório de cada um dos centros de saúde e enviado ao Laboratório do CISPOC dentro de 6 horas, obedecendo as regras internacionais de transporte de amostras biológicas. No laboratório do CISPOC, depois da realização do teste para contagem das células TCD4+ (quando necessário), a amostra era centrifugada e o plasma conservado em alíquotas, no congelador a -80 graus. Para a realização dos testes serológicos e determinação das cargas virais de HBV e HIV as alíquotas contendo o plasma foram transportadas para os Laboratórios de Serologia e Virologia Molecular do Instituto Nacional de Saúde (INS), de acordo com as regras internacionais de transporte de amostras biológicas.

4.5. Testagem das amostras

4.5.1. Testagem para HBsAg

O rastreio de HBsAg foi realizado com uma gota de sangue capilar usando o teste imunocromatográfico para a deteção qualitativa de anticorpos para o HBV, Alere Determine™ HBsAg (Alere®, Alemanha).

4.5.2. Testagem para HIV

A testagem de HIV foi realizada no sangue venoso de acordo com as directrizes do Ministério da Saúde de Moçambique,⁽³¹⁾ que consiste no uso sequencial de 2 testes imunocromatográficos, Determine HIV 1/2 (Alere®, Japão) e Uni-Golg HIV (Trinity Biotech®, Irlanda).

4.5.3. Testes serológicos para HBV

Os marcadores serológicos (anti-HBs, anti-HBc e HBeAg) foram determinados pelo método de ELISA de 4ª geração usando kits comerciais (MP Diagnostics®, Alemanha).

4.5.4. Determinação da população das células TCD4+

A população absoluta de células TCD4+ foi determinada usando-se um citómetro de volume fixo, o PIMA ANALYSER, série PIMA-D-000221 (Alere®, Alemanha).

4.5.5. Testes moleculares

A carga viral de HBV (HBV-ADN) foi determinada usando a técnica de PCR em tempo real usando COBAS Ampliprep / COBAS® TaqMan® HBV Test v2.0 (Roche Diagnostics, Alemanha), com limiar de detecção de 20 UI/ml.

4.6. Análise estatística

A análise de dados foi efectuada usando os pacotes estatísticos *Stata* versão 10 e *Prisma* versão 6.

Foi feita uma análise descritiva das variáveis qualitativas (estado civil, nível de escolaridade, profissão, tipo de residência) e variáveis quantitativas (idade, rendimento familiar, número de parceiros sexuais contagem de linfócitos TCD4+, carga viral de HBV).

A descrição das variáveis qualitativas foi feita através do cálculo de frequências e percentagens, e das variáveis quantitativas através do cálculo mediana, intervalo interquartil e amplitude total, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

O teste não paramétrico Mann-Whitney foi usado para comparação de 2 grupos e o teste ANOVA para comparação de 3 grupos.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comité Nacional de Bioética para a Saúde de Moçambique (anexo 1), pelo Ministro da Saúde de Moçambique (anexo 2) e pela Direcção de Saúde da Cidade de Maputo (anexo 3).

O recrutamento das participantes para o presente estudo foi de carácter voluntário. Foi solicitada a assinatura do formulário do consentimento informado a todas as mulheres que concordaram em participar do estudo (Anexo 4). Para as participantes que não sabiam ler ou escrever, foi-lhes lido o formulário de consentimento informado e usada a impressão digital da participante como confirmação do seu consentimento em participar voluntariamente do estudo.

Foi assegurada a confidencialidade das participantes, através da atribuição de números de participação que foram usados para identificação das mesmas. O único documento que liga o nome ao número da participante é o formulário de consentimento informado que é guardado em segurança, em um arquivo de acesso restrito, no CISPOC.

Todas as mulheres com resultado positivo para o teste de HBsAg foram referidas para consulta de gastroenterologia do Hospital Central de Maputo (HCM). Adicionalmente, as mulheres que foram seropositivas para o HIV foram referidas à consulta de doença crónica das unidades sanitárias onde foram recrutadas.

6. RESULTADOS

6.1. Prevalência de HBsAg na população do estudo

O nosso estudo rastreou 4.000 mulheres para HBsAg, das quais 116 tiveram resultado reactivo. Assim, a prevalência de HBsAg encontrada na população do estudo foi de 2,9% (95% IC 2,4 – 3,4).

6.2. Características sócio-demográficas das mulheres HBsAg positivas

O questionário padrão contendo perguntas referentes a informação sócio-demográfica, comportamento de risco e antecedentes pessoais relevantes a transmissão do HBV foi administrado apenas às mulheres positivas para o HBsAg. Das 116 mulheres com resultado reactivo para HBsAg, 95 responderam ao questionário. Três questionários foram excluídos da análise por apresentarem informação incompleta. Deste modo, a análise das características sócio-demográficas foi realizada em 92 (79,3%) mulheres HBsAg positivas.

A idade mínima observada foi de 18 anos e a máxima de 43 anos. A mediana das idades foi de 26 anos (IQ 22-31). As demais características sócio-demográficas são apresentadas na tabela 6.1.

Tabela 6. 1. Características sócio-demográficas das mulheres HBsAg positivas

Característica	n (%)
Sócio-demográfica (n = 92)	
Estado civil	
Solteira	37 (40.2)
Casada	55 (59.8)
Divorciada	0
Viúva	0
Escolaridade	
Nenhum	5 (5.4)
Primário	26 (28.3)
Secundário	52 (56.5)
Superior	9 (9.8)
Profissão	
Doméstica	52 (56.5)
Empregada	40 (43.5)

Tipo de residência	
Precária	9 (43.5)
Melhorada	59 (64.1)
Alvenaria	24 (26.1)
Rendimento (Meticais)	
1000 – 2500	18 (20.0)
2500 – 5000	53 (57.5)
+ 5000	21 (22.5)

6.3. Factores de risco para infecção pelo HBV nas mulheres HBsAg positivas

Uma (1%) mulher teve mais do que um parceiro sexual nos últimos 6 meses e a mesma teve relação sexual ocasional desprotegida. Nenhuma mulher trocou sexo por dinheiro, bens ou serviços; usou drogas injectáveis; teve história de transfusão sanguínea nem ITS nos últimos 6 meses. Nove (10%) mulheres tiveram escarificações feitas por médico tradicional no período em referência.

6.4. Marcadores serológicos da hepatite B das mulheres HBsAg positivas

Os testes serológicos para deteção de anti-HBs, anti-HBc total e HBeAg, foram realizados em 78 (67,2%) das 116 mulheres positivas para o HBsAg (Tabela 6.2).

Tabela 6. 2. Marcadores serológicos da hepatite B das mulheres HBsAg positivas

Marcador Serológico	
(n = 78)	n (%)
Anti HBs	10 (13)
Anti- HBc	78 (100)
HbeAg	8 (10)

6.5. Carga viral de HBV das mulheres HBsAg positivas

Foram determinadas cargas virais de HBV de 60 mulheres (51.7%) das 116 mulheres positivas para HBsAg. Nove (15%) destas tiveram a carga viral de HBV indetectável.

Das 51 mulheres HBsAg positivas com carga viral detectável, apenas uma foi simultaneamente positiva para anti-HBs e HBeAg, 5 foram positivas para anti-HBs e 3 foram positivas para HBeAg.

A carga viral da mulher que foi positiva para os 3 marcadores foi de 249 UI/ml. A tabela 6.3 apresenta os valores das cargas virais das mulheres HBsAg positivas independentemente dos outros marcadores, das mulheres positivas para HBsAg e anti-HBs, e das mulheres positivas para HBsAg e HBeAg. Não há diferenças nas medianas das cargas virais dos 3 grupos apresentados.

Tabela 6.3. Carga viral de HBV das mulheres HBsAg positivas

	HBsAg+ (n=51)	HBsAg+ Anti-HBs+ (n=5)	HBsAg+ HBeAg+ (n=3)
Medianas (UI/ml)	830	443	361
IQ	209-2143	355-3080	249-7200

6.6. Monoinfecção por HBV e Coinfecção HBV/HIV

6.6.1. Prevalência da coinfecção HBV/HIV

As 116 mulheres positivas para HBsAg têm resultado do teste de HIV. Este resultado foi positivo em 33 das 116 mulheres, representando uma prevalência de coinfecção de 28,4% (95% IC 20,2 – 36,6).

6.6.2. Características sócio-demográficas das mulheres mono e coinfectadas

Dos 92 questionários sobre informação sócio-demográfico e de factores de risco analisados, 71 pertencem as mulheres monoinfectadas pelo HBV e 21 a mulheres coinfectadas HBV/HIV. Esses resultados representam 77,2% (71/83) das mulheres monoinfectadas e 63% (21/33) das coinfectadas.

Não há diferença estatisticamente significativa entre as medianas das idades das mulheres mono (24 anos, IQ 21-29) e coinfectadas (27 anos, IQ 24-31), nem nas demais características sócio-demográficas, como mostra a tabela 6.4.

Tabela 6.4. Comparação das características sócio-demográficas das mulheres mono e coinfectadas

Características sócio-demográficas	Monoinfectadas (n=71) n (%)	Coinfectadas (n = 21) n (%)
Estado civil		
Solteira	27 (38)	10 (47,6)
Casada	44 (62)	11 (52,4)
Divorciada	0	0
Viúva	0	0
Escolaridade		
Nenhum	4 (5,6)	1 (4,8)
Primário	20 (28,2)	6 (28,5)
Secundário	39 (55)	13 (61,9)
Superior	8 (11,2)	1 (4,8)
Profissão		
Doméstica	41(57,7)	11 (52,4)
Empregada	30 (42,3)	10 (47,6)

Tipo de residência		
Precária	6 (8,5)	3 (14,3)
Melhorada	43(60,5)	16 (76,2)
Alvenaria	22 (31)	2 (9,5)
Rendimento		
1000 – 2500	13(18,6)	4 (19,1)
2500 – 5000	36 (50,7)	12 (57,1)
+5000	14 (19,7)	5 (23,8)

6.6.3. Factores de risco para infecção pelo HBV nas mulheres mono e coinfectadas

Nenhuma das 21 mulheres positivas para o HIV, que responderam ao questionário, apresentou os factores de risco investigados neste estudo.

Vinte das 21 mulheres HIV positivas questionadas, disseram que já tinham feito o teste de HIV antes da inclusão no estudo. Dessas, 19 (95%) tiveram resultado positivo no momento da referida testagem.

6.6.4. Marcadores serológicos de hepatite B nas mulheres mono e coinfectadas

Dos 78 testes serológicos realizados em mulheres HBsAg positivas, 48 são de mulheres monoinfectadas e 30 (91%) de coinfectadas (Tabela 6.5).

Tabela 6.5. Marcadores serológico de hepatite B nas mulheres mono e coinfectadas

Marcador Serológico	Monoinfectadas (n = 48)	Coinfectadas (n = 30)
	n (%)	n (%)
Anti HBs	8 (16,6)	2 (6,7)
Anti- HBc	48 (100)	30 (100)
HBeAg	5 (10,4)	3 (10)

6.6.5. Contagem de células TCD4+ nas mulheres coinfectadas

A contagem das células TCD4+ foi determinada em 13 (39 %) das 33 mulheres HIV positivas. A mediana das células TCD4+ foi de 605 cel/ μ l (IQ 514-663).

6.6.6. Carga viral de HBV das mulheres mono e coinfectadas

A carga viral de HBV foi determinada em 41 (68,3%) das mulheres mono infectadas e 9 (27,3%) das coinfectadas. Das 9 mulheres coinfectadas 7 (77,8%) estavam em tratamento antirretroviral há pelo menos 3 meses, 5 (71,4%) das quais em regime de Zidovudina (AZT) + 3TC + Nevirapina (NVP) e 2 (28,6%) em regime de 3TC + TDF+ EFV.

Oito (19,5%) mulheres mono infectadas e 1 (11,1%) coinfectada tiveram carga viral de HBV indetectável. Não há diferença estatisticamente significativa entre as medianas da carga viral de HBV do grupo das mono infectadas (765 UI/ml, IQ = 9 - 2110) e coinfectadas (295 UI/ml, IC 95% 23,5-1461), como mostra a figura 6.1.

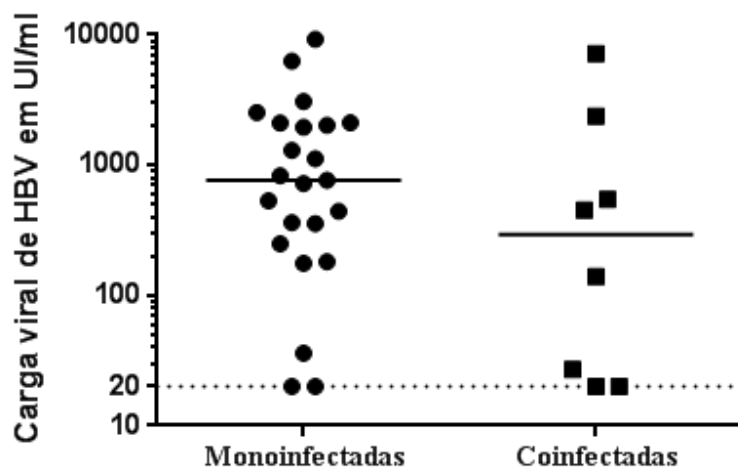


Figura 6.1. Carga viral de HBV das mulheres mono e coinfectadas

A distribuição dos valores de carga viral é similar nos 2 grupos (mono e coinfectadas).

7. DISCUSSÃO

O presente trabalho foi o primeiro do género a ser realizado em Moçambique, no qual demonstramos que a prevalência de HBsAg em mulheres em idade fértil na cidade de Maputo é de 2,9% e que 28% das mulheres com hepatite B activa tem coinfeção por HIV. Este estudo também demonstrou que não há diferenças sócio-demográficas entre as mulheres monoinfectadas pelo HBV e as coinfectadas HBV/HIV. Adicionalmente, observamos que a maioria das mulheres HBsAg positivas é letrada e tem rendimento familiar superior ao salário mínimo. Finalmente, observamos que 10% das mulheres infectadas pelo HBV foram submetidas à escarificação por médico tradicional nos últimos 6 meses e encontravam-se na fase replicativa da infecção.

A prevalência de HBsAg encontrada no nosso estudo é menor que a encontrada no estudo realizado no Banco de Sangue do Hospital Central de Maputo (4,5%)⁽²¹⁾ e em um estudo realizado em mulheres grávidas, na cidade de Maputo (3,5%), Molino, L. 2014 (comunicação pessoal). Embora existam diferenças entre o nosso resultado e os dos estudos citados, todos revelaram uma prevalência intermédia de HBsAg nessas populações de mulheres moçambicanas. Nossos resultados contrastam com a classificação da OMS, a qual coloca Moçambique como região de alta prevalência de HBsAg (igual ou superior a 8%).⁽¹⁷⁾

Por outro lado, não se pretende questionar a classificação da OMS, uma vez que os resultados encontrados neste estudo não são representativos do país. Adicionalmente, estudos realizados em Moçambique reportaram prevalências de HBsAg superiores a 8% em diversas populações e, por fim, mesmo em populações em que a prevalência média encontrada foi inferior a 8%, a prevalência em homens foi sempre superior a prevalência nas mulheres, chegando a superar os 8%.

As prevalências de HBsAg na população de mulheres em idade fértil variam em África e no mundo, e diferem dos nossos resultados, de acordo com estudos realizados em mulheres grávidas em Uganda, leste de África (11,8%),⁽⁴⁹⁾ Egipto, nordeste de África (1,2%)⁽⁵⁰⁾ e China (7,5%).⁽⁵¹⁾

Em relação as características sócio-demográficas, consideramos que o critério de inclusão presença de filho menor de 2 meses, definido para a nossa população,

influenciou nos resultados sobre o estado civil, não tendo sido observado neste estudo nenhuma mulher divorciada ou viúva.

A maior parte das mulheres HBsAg positivas possui pelo menos o nível secundário e tem rendimento familiar superior ao salário mínimo nacional. Dados similares foram achados no Inquérito Demográfico e de Saúde (IDS) de 2011, ⁽⁴²⁾ em relação a população da cidade de Maputo, o que sugere que a nossa amostra é similar a população da cidade Maputo.

Por outro lado, o inquérito nacional de prevalência, riscos comportamentais e informação sobre o HIV e SIDA em Moçambique (INSIDA) de 2009, ⁽⁴⁵⁾ revelou que a população positiva para o HIV era maioritariamente letrada, com pelo menos nível de escolaridade secundário, dados semelhantes aos da nossa população de HBsAg positivas.

É possível que em relação ao comportamento sexual, a nossa população não represente com fidelidade o comportamento de risco da população de mulheres em idade fértil, porque estas mulheres estavam grávidas durante este período. A gravidez pode ter influenciado o seu comportamento sexual, quer por limitações e inconveniências inerentes a própria gravidez, quer por problemas de saúde relacionados a esta, ou por tabus. Pois, em Moçambique, são comuns tabus que difundem que relações sexuais durante a gravidez, com parceiro sexual que não seja o pai da criança, podem induzir o aborto, complicar o trabalho de parto ou causar problemas de saúde ao recém-nascido. ⁽⁵²⁾

Escarificação por médico tradicional foi o factor de risco mais observado na nossa população. Consideramos a possibilidade das mulheres terem procurado o médico tradicional para garantir uma gravidez saudável e um parto sem complicações, segundo algumas crenças tradicionais moçambicanas. ⁽⁵³⁾

O facto das mulheres HIV positivas não terem apresentado nenhum comportamento de risco, pode dever-se ao facto destas disporem de aconselhamento sobre vida segura, no âmbito das suas consultas de seguimento para o HIV, visto que 95% dessas mulheres já conheciam seu estado serológico e beneficiavam desses serviços, no momento da entrevista.

Os nossos resultados em relação ao comportamento de risco avaliados são similares aos encontrados nos Camarões em uma população de mulheres grávidas ⁽⁵⁴⁾. Um estudo feito na Etiópia, na mesma população, demonstrou associação entre transfusão sanguínea e outros factores não investigados por nós (história prévia de cirurgia, uso de injeções não seguras, tatuagem e história de aborto) com infecção pelo HBV. ⁽⁵⁵⁾

A prevalência de marcador HBeAg encontrada no nosso estudo (10%) é similar a descrita na literatura científica.^(3, 13, 21, 23) Embora nossos resultados não sejam extrapoláveis para escala nacional, ousamos considerar que 28.096 (3%) das 936.521 mulheres que teriam filhos vivos a partir do ano 2014 seriam HBsAg positivas (de acordo com a projecção da população para 2014, baseada no censo populacional realizado pelo Instituto Nacional de Estatística em 2007) ⁽⁵⁶⁾. Destas 28.096 mulheres, 2.810 (10%) seriam HBeAg positivas e 2.529 (90%) das mulheres transmitiriam o HBV aos seus filhos por ano, na ausência de imunização infantil contra hepatite B. Adicionalmente, 25.286 (90%) das mulheres HBsAg positivas seriam HBeAg negativas e 10.114 (40%), transmitiriam a infecção por HBV aos seus filhos. Assim, sem imunização, 12.643 crianças correriam o risco de contrair infecção por HBV, por ano, no nosso país. Pelo que, a imunização infantil contra o HBV desempenharia um papel importante na prevenção da transmissão vertical.

Para redução da taxa de transmissão vertical do HBV, a OMS recomenda a administração de HBIG e a primeira dose de vacina contra HBV nas primeiras 24 horas de vida de crianças nascidas de mulheres HBsAg positivas. No entanto, em Moçambique, não se faz o rastreio de HBsAg nas mulheres grávidas, no SNS e o esquema actual de vacinação consiste na administração da primeira dose da vacina de hepatite B aos 2 meses de idade, sem administração da HBIG. ⁽⁵⁷⁾ No entanto, é pertinente determinar o grau de eficácia do nosso esquema vacinal.

A prevalência de co-infecção HIV/HBV, encontrada no nosso estudo (28%), é maior do que a prevalência de HIV em mulheres grávidas a nível nacional (15,8%) e a nível da região sul do país, onde se localiza a cidade de Maputo (23, 6%). ⁽⁵⁸⁾

Por outro lado, estudos realizados na cidade de Maputo, em indivíduos HIV positivos, encontraram maior prevalência de HBsAg, quando comparadas com o resultado do

nosso estudo. No estudo realizado em 2007, no Centro de Saúde 1º de Maio, foi encontrada uma prevalência de HBsAg de 13%.⁽⁴⁶⁾ Segundo Lúcio J., 2014 (comunicação pessoal), em um outro estudo realizado no Centro de Saúde da Polana Caniço em indivíduos adultos HIV positivos, a prevalência de hepatite B activa foi de 7,1%.

No estudo realizado em mulheres grávidas na cidade de Maputo, segundo Molino, L. 2014 (comunicação pessoal), 17% das mulheres rastreadas foram simultaneamente positivas para HBV e HIV, o que demonstra uma alta prevalência de coinfeção HBV/HIV em mulheres grávidas na cidade de Maputo.

Estes resultados sustentam o conhecimento de que a coinfeção HBV/HIV não é rara, por estes vírus partilharem as vias de transmissão.^(24, 25)

As prevalências de coinfeção HBV/HIV encontradas em mulheres grávidas na Nigéria (0,24%)⁽⁵⁹⁾ e Índia (4,6%)⁽⁶⁰⁾ contrariam os nossos resultados.

O HBV é um predictor que leva ao decréscimo das células TCD4+ para valores inferiores a 350 cel/ μ l, em 3 meses após a primoinfecção por HIV.⁽⁴⁰⁾ No entanto, no nosso estudo, a mediana das células TCD4+ esteve acima de 350 cel/ μ l. Este valor de células TCD4+ pode estar relacionado ao facto de 21 (91,3%) mulheres, das 23 mulheres infectadas que responderam ao questionário, estarem em TARV para o HIV.

Os nossos valores de carga viral são inferiores do que os encontrados em um estudo realizado na África do sul em mulheres grávidas monoinfectadas ($1,19 \times 10^6$ UI/ml) e coinfectadas ($9,72 \times 10^7$).⁽⁶¹⁾ A presença do TARV na nossa população, com regime que contendo pelo menos um agente antiviral eficaz contra HBV (71,4%) ou com o esquema ideal para o tratamento de hepatite B (28,6%) pode ser a causa dos valores baixos ($\leq 10^4$ IU/ml) de carga viral de HBV encontrados.

7.1. Limitações e constrangimentos

A primeira limitação do nosso trabalho foi a definição da população do estudo em função da (1) idade mínima para consentimento e da (2) presença de filho de idade igual

ou inferior a 2 meses, não vacinado contra hepatite B (o segundo critério era necessário para o estudo que se pretendia realizar depois da testagem das mulheres para HBsAg). Este facto foi a causa da exclusão de mulheres em idade fértil entre os 15 e 18 anos e das que não tinham filhos com as características descritas. Adicionalmente, fez com que se tornasse necessário o recrutamento em unidades sanitárias, comprometendo a representatividade da nossa amostra em relação as mulheres em idade fértil da cidade de Maputo.

A segunda limitação foi o facto de termos administrado o questionário padrão contendo informações sócio-demográficas, factores de risco e antecedentes pessoais relevantes para a transmissão de hepatite B, apenas às mulheres HBsAg positivas. Este facto impossibilitou a realização de análises estatísticas que pudessem comprovar associações ou correlações existentes entre os factores de risco e a presença de infecção pelo HBV, como também a descrição das características sócio-demográficas da população rastreada e comparação com o grupo infectado.

Por último, questões de ordem financeira e logística foram um grande constrangimento que impossibilitou a realização dos testes previstos na sua totalidade e em tempo útil. Este facto resultou em não realização dos testes específicos anti-HBc IgG e IgM (que teria sido útil para caracterização da infecção em aguda ou crónica) e em um número muito pequeno de amostras testadas para contagem de células TCD4+ e determinação da carga viral de HBV, o que tornou impossível uma análise aprofundada desses parâmetros.

8. CONCLUSÃO

- ✓ A prevalência de HBsAg em mulheres em idade fértil na cidade de Maputo é intermédia (2,9%).
- ✓ A maioria das mulheres HBsAg positivas tem pelo menos o nível primário, vive em casas melhoradas e tem rendimento familiar superior ao salário mínimo.
- ✓ 10 % Das mulheres infectadas pelo HBV estão em fase replicativa da infecção (HBeAg positivas).

- ✓ A carga viral do HBV (HBV-ADN) nas mulheres com serologia positiva para HBsAg é baixa.
- ✓ Escarificação por médico tradicional foi o factor de risco mais observado (10%).
- ✓ A prevalência de HIV na população de mulheres com hepatite B activa é alta (28%).
- ✓ As características sócio-demográficas, serológicas e virológicas das mulheres coinfectadas HBV/HIV não diferem das monoinfectadas.

9. RECOMENDAÇÕES

Recomendamos que sejam introduzidas no SNS as seguintes medidas para o controle da hepatite B:

- ✓ Rastreio de hepatite B em mulheres grávidas e adopção do esquema de imunização para hepatite B recomendado pela OMS.
- ✓ Rastreio de hepatite B em indivíduos HIV positivos, para que o diagnóstico possa ser feito atempadamente, de forma a garantir que os indivíduos coinfectados possam beneficiar do tratamento actualmente disponível para este grupo.

10. REFERÊNCIAS

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol.* 2005;34 Suppl 1:S1-3.
2. Shi WQ, Ni W, Yang YL. Investigation of clinical diagnosis and liver biopsy diagnosis in cases of patients with chronic HBV infection. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):2931-8.

3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1118-29.
4. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chem.* 1997;43(8 Pt 2):1500-6.
5. Lopes TGS. Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas.* 2011;10(3):337-44.
6. MariaKuttikan Jayalakshmi. Hepatitis B Virus Genetic Diversity: Disease Pathogenesis. In: Rosas-Acosta G, editor. *Immunology and Microbiology*2013. p. 69-82.
7. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5427-34.
8. Guettouche T, Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis B and viral genotype: the clinical significance of determining HBV genotypes. *Antivir Ther.* 2005;10(5):593-604.
9. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol.* 2007;13(1):48-64.
10. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol.* 2010;52(2):282-4.
11. Pei RJ, Chen XW, Lu MJ. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2014;20(33):11618-29.
12. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-404.
13. Fonseca JCFd. História natural da hepatite crônica B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2007;40(6):672-7.
14. Nunes TdSO. História natural da hepatite B crônica. *Rev Bras Clin Med.* 2009(7):124-31.

15. Krajdien M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(2):65-72.
16. WHO. Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics (Phase I). WHO, 2004.
17. Carey WD. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl 3:S2-5.
18. Keyvani H, Sohrabi M, Zamani F, Poustchi H, Ashrafi H, Saeedian F, et al. A population based study on hepatitis B virus in northern Iran, Amol. *Hepatitis monthly.* 2014;14(8):e20540.
19. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2007;37(s1):S9-S19.
20. Spina A, Eramova I, Lazarus JV. Policy responses to viral hepatitis B and C among people who inject drugs in Member States of the WHO European region: a sub-analysis of the WHO 2013 global hepatitis policy survey. *BMC infectious diseases.* 2014;14 Suppl 6:S15.
21. Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health.* 2014;6:605-11.
22. Kfutwah AK, Tejiokem MC, Njouom R. A low proportion of HBeAg among HBsAg-positive pregnant women with known HIV status could suggest low perinatal transmission of HBV in Cameroon. *Viol J.* 2012;9:62.
23. Fan L, Owusu-Edusei K, Jr., Schillie SF, Murphy TV. Antiviral Treatment among Pregnant Women with Chronic Hepatitis B. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:546165.
24. Jin H, Zhao Y, Tan Z, Zhang X, Zhao Y, Wang B, et al. Immunization interventions to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):307.

25. Bai H, Zhang L, Ma L, Dou XG, Feng GH, Zhao GZ. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3625-30.
26. Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2010;9(2):120-32.
27. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol.* 2014;6(12):860-9.
28. Makvandi M, Neisi N, Khalafkhany D, Makvandi K, Hajiani E, Shayesteh AA, et al. Occult hepatitis B virus among the patients with abnormal alanine transaminase. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(8):e11648.
29. Tillmann HL. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver International.* 2014:544-53.
30. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alessandrelli F, Mazzella G. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *International journal of medical sciences.* 2008;5(6):309-12.
31. Ministério da Saúde. Guia da tratamento antiretroviral e infecções oportunistas no adulto, adolescente, grávida e criança. In: Ministério da Saúde, editor. 2014.
32. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
33. Xue M, Fan F, Ding L, Liu J, Su S, Yin P, et al. An autophagosome-based therapeutic vaccine for HBV infection: a preclinical evaluation. *J Transl Med.* 2014;12(1):361.
34. WHO. Weekly epidemiological record. WHO, 2009 Contract No.: 40.
35. Lemoine M, Eholie S, Lacombe K. Reducing the neglected burden of viral hepatitis in Africa: Strategies for a global approach. *Journal of hepatology.* 2015;62(2):469-76.

36. WHO. Number of people (all ages) living with HIV 2015 [cited 2015 January 17]. Available from: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all_text/en/.
37. Haes WD. “Wrapped Up” Vaccines in the Context of HIV-1 Immunotherapy. In: Metodiev K, editor. Immunology and Microbiology 2012. p. 27-76.
38. WHO. The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO, 2013.
39. Martins S, Livramento A, Andrigueti M, Kretzer IF, Machado MJ, Spada C, et al. The prevalence of hepatitis B virus infection markers and socio-demographic risk factors in HIV-infected patients in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(5):552-8.
40. Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, Lee KY, Chang SY, Hung CC. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14598-614.
41. Secretaria de Vigilância em Saúde DdD, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. In: Saúde Md, editor. 2009.
42. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Demográfico e de Saúde 2011. 2013.
43. Cunha L, Plouzeau C, Ingrand P, Gudo JP, Ingrand I, Mondlane J, et al. Use of replacement blood donors to study the epidemiology of major blood-borne viruses in the general population of Maputo, Mozambique. *J Med Virol.* 2007;79(12):1832-40.
44. Viegas EO, Tembe N, Macovela E, Goncalves E, Augusto O, Ismael N, et al. Incidence of HIV and the prevalence of HIV, hepatitis B and syphilis among youths in Maputo, Mozambique: a cohort study. *PloS one.* 2015;10(3):e0121452.
45. Ministério da Saúde INdSeMde. Inquérito nacional de prevalência, riscos comportamentais e informação sobre HIV e SIDA em Moçambique. Ministério da Saúde, 2010.

46. Ramanlal NA. Serological markers of Hepatitis B and C virus among HIV infected and high risk uninfected individuals attending the Voluntary Counselling and Testing centre for HIV in Maputo, Mozambique: The School of Public Health University of Sydney; 2017.
47. Semá CA. Estudo dos aspectos soropidemiológicos e imunológicos da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana atendidos no Centro de saúde do Alto-maé, Maputo, Moçambique: Instituto Oswaldo Cruz; 2011.
48. Conselho Municipal de Maputo. Perfil Estatístico do Município. 2010.
49. Bayo P, Ochola E, Oleo C, Mwaka AD. High prevalence of hepatitis B virus infection among pregnant women attending antenatal care: a cross-sectional study in two hospitals in northern Uganda. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005889.
50. El-Karaksy HM, Mohsen LM, Saleh DA, Hamdy MS, Yassin NA, Farouk M, et al. Applicability and efficacy of a model for prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection: Single center study in Egypt. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):17075-83.
51. Lao TT, Sahota DS, Law LW, Cheng YK, Leung TY. Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hong Kong Special Administrative Region of China. *Bull World Health Organ*. 2014;92(11):782-9.
52. Matsinhe C. Pesquisa Etnográfica sobre Práticas Culturais e Comunitárias de Promoção de Saúde Sexual e Reprodutiva. Kula: Estudos e pesquisas aplicadas, 2010.
53. Matsinhe C. Crenças, atitudes e práticas sócio-culturais relacionados com cuidados de recém-nascido. Kula: Estudos e pesquisas aplicadas, 2007.
54. Frambo AA, Atashili J, Fon PN, Ndumbe PM. Prevalence of HBsAg and knowledge about hepatitis B in pregnancy in the Buea Health District, Cameroon: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7:394.

55. Zenebe Y, Mulu W, Yimer M, Abera B. Sero-prevalence and risk factors of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection among pregnant women in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:118.
56. Estatística INd. Indicadores demográficos. Moçambique, 2007-2014. Instituto Naciona de Estatística, 2009.
57. Ministério da Saúde. Manual do Programa Alargado de Vacinações. In: Saúde Md, editor. 2009.
58. Moçambique GtmdaalcoHSe. Ronda de vigilância epidemiológica do HIV e Sílis em 2011. Maputo: Ministério da Saúde, 2013.
59. Ikeako L. Seroprevalence of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis, and Co-infections among Antenatal Women in a Tertiary Institution in South East, Nigeria. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2014;4(6):954–8.
60. Mave V, Kadam D, Kinikar A, Gupte N, Bhattacharya D, Bharadwaj R, et al. Impact of maternal hepatitis B virus coinfection on mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med.* 2014;15(6):347-54.
61. Andersson MI, Maponga TG, Ijaz S, Barnes J, Theron GB, Meredith SA, et al. The epidemiology of hepatitis B virus infection in HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women in the Western Cape, South Africa. *Vaccine.* 2013;31(47):5579-84.

Anexos

Anexo 1. Aprovação do Comité Nacional de Bioética para Saúde de Moçambique



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA PARA A SAÚDE IRB00002657

Exma Senhora
dr^a Dorlim António M. Uetela
INS

Ref: 138/CNBS/12

Data 16 de Abril de 2012

Assunto: *Aprovação do protocolo "Estudo sobre os factores de risco e a prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em crianças no período pré-vacinal (0-8 semanas de idade) nascidas de mulheres infectadas com o vírus da hepatite na Cidade de Maputo."*

O Comité Nacional de Bioética para a Saúde (CNBS) analisou as correcções efectuadas no protocolo intitulado: "***Estudo sobre os factores de risco e a prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em crianças no período pré-vacinal (0-8 semanas de idade) nascidas de mulheres infectadas com o vírus da hepatite na Cidade de Maputo.***" Sobre o mesmo chegou a seguinte conclusão:

O CNBS não vê nenhum inconveniente de ordem ética que impeça a realização do estudo pelo que, dá a sua devida aprovação.

Contudo recomenda aos investigadores que o mantenham informado do decurso do estudo.

Faz notar que a aprovação ética não substitui a autorização administrativa.

Sem mais de momento as nossas cordiais saudações.

O Presidente



Dr. João Manuel de Carvalho Fumane

ENDEREÇO:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
C. POSTAL 264
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende
MAPUTO – MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814/427131(4)
Telex: 6-239 MISAU MO
FAX: 258 (1) 426547
258 (1) 33320

Anexo 2. Autorização do Ministro de Saúde de Moçambique

CISPOC



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE

Dr. Nelson M...
Dr. Nelson M...
Dr. F. ...

Exmo Senhor,
Dr. Alexandre Manguete
Ministro da Saúde
Maputo

N. Ref. 66/102/2012

Maputo, aos 16 de Maio de 2012

Assunto: Pedido de autorização para a realização do estudo intitulado "*Estudo sobre factores de risco e prevalência do antígeno de superfície do vírus de Hepatite B em crianças no período pré-vacinal (0-8 semanas de idade) nascidas de mulheres infectadas com o vírus da Hepatite B na cidade de Maputo*".

Excelência,

No âmbito das actividades de pesquisa sobre Hepatite B que o Instituto Nacional de Saúde tem vindo a realizar, vimos por meio desta, solicitar a autorização para a realização do estudo supracitado que já obteve a aprovação do Comité Nacional de Bioética para a Saúde no dia 16 de abril de 2012.

Atenciosamente,

O Director do Instituto Nacional de Saúde

Tesh Jemi, MD PhD

Em anexo:

Protocolo do estudo, versão 2.0 de 20 de dezembro de 2011
Aprovação do CNBS

ENDEREÇO:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
C. POSTAL 264
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende
MAPUTO - MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814-42713164
Telex: 6-239 MISAU MO
FAX: 258 (1) 426547
258 (1) 33320

Anexo 3. Autorização da Direcção de Saúde da Cidade de Maputo



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

GOVERNO DA CIDADE DE MAPUTO
DIRECÇÃO DE SAÚDE DA CIDADE DE MAPUTO
GABINETE DO DIRECTOR

Exmo Senhor
Director do Instituto Nacional de Saúde
Dr. Ilesh Jani

MAPUTO

N/Ref. *2256* /DSCM-GD/024.1/12

DATA: 06.06.2012

ASSUNTO: Pedido de autorização de recolha de dados.

A Direcção de Saúde da Cidade de Maputo, apresenta os seus melhores cumprimentos e, aproveita a ocasião para acusar a recepção da vossa nota v/nº 650/003 de 29.05.2012, na qual pedem autorização para realização de estudo cm o título "Estudo sobre factores de risco e prevalência do antígeno de superfície de vírus de Hepatite B em crianças no período pré-vacinal (0-8 semanas de idade) nascidas de mulheres infectadas com o vírus da Hepatite B na Cidade de Maputo".

A Direcção de Saúde da Cidade de Maputo, autoriza a realização do estudo nas Unidades Sanitárias da Cidade de Maputo.

Sem mais de momento, queira V.Excia aceitar os nossos melhores cumprimentos.



A Directora

Páscoa Zualo Wate

(Médica Generalista Assistente, MIH)

Cc. Direcção Distrital de Saúde KaMaxakeni – CS. 1º de Maio
Direcção Distrital de Saúde kaMavota – CS. 1 de Junho

PZW/fnm

Endereço:
Direcção de Saúde da Cidade de Maputo
C.P. 2217
Av. Maguiguana nº 1240

Telefone: 21-360276/7
Telefax : 21-430212
MAPUTO-República de Moçambique.

Anexo 4. Formulário de consentimento informado

Senhora,

É convidada a participar em um estudo. Antes de decidir deve ler com cuidado este consentimento informado, que lhe vai dar toda informação necessária sobre o estudo. O estudo foi aprovado pelo Comité Nacional de Bioética para a Saúde (CNBS) de Moçambique. Se tiver alguma dúvida não tenha receio de perguntar.

1. Título do estudo:

Estudo sobre factores de risco e prevalência do antígeno de superfície do vírus de Hepatite B em crianças no período pré-vacinal (0-8 semanas de idade) nascidas de mulheres infectadas com o vírus da Hepatite B na cidade de Maputo.

2. Objectivos do Estudo:

Investigar os factores de risco e a prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B em crianças no período pré-vacinal (0-8 semanas de idade) nascidas de mulheres infectadas com o vírus da hepatite B em Moçambique, o perfil serológico dos marcadores da hepatite B nessas mulheres e determinar a correlação entre o perfil de resistência do vírus da hepatite B à lamivudina (3TC) nas mulheres identificadas com coinfeção HBV/HIV em tratamento antirretroviral e prevalência de HBsAg nas crianças.

3. Porquê participar neste estudo:

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) afecta a saúde da população em geral porque pode provocar doenças crónicas que prejudicam a qualidade de vida das pessoas e levam a morte.

Em África a infecção por HBV atinge mais de 80 milhões de pessoas e é a principal causa de uma doença grave e sem cura chamada carcinoma hepatocelular.

Vacinar as crianças contra hepatite B ajuda a prevenir novas infecções principalmente em países com muitos casos onde a transmissão ocorre geralmente de mãe para filho.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que se vacinem as crianças com a primeira dose nas primeiras horas de vida dos recém-nascidos.

Moçambique introduziu a vacina contra hepatite B em 2001 e dá a primeira dose de vacina quando a criança tem 2 meses, mas ninguém sabe quantas crianças são infectadas antes de serem vacinadas.

Com a sua participação, queremos saber quantas crianças filhas de mulheres com hepatite B, que ainda não foram vacinadas, estão infectadas com o vírus da hepatite B na cidade de Maputo e o que contribuiu para essa infecção. Queremos também estudar mais essa doença nas mulheres infectadas e saber qual é o efeito do tratamento antirretroviral para HIV, no vírus da hepatite B, naquelas mulheres que tiverem infecção pelos dois vírus.

4. Selecção das participantes:

Um total de 4.000 mulheres farão parte do estudo. Essas mulheres serão convidadas nas consultas pós-parto e de criança sadia dos Centros de Saúde da Polana Caniço, 1º de Maio, 1 de Junho e Mavalane na cidade de Maputo.

Para participar é necessário:

- Ter idade igual ou superior a 18 anos
- Ter filho/a ou filhos/as com idade igual ou inferior a 8 semanas que ainda não tenham sido vacinados contra Hepatite B.

5. Procedimentos do estudo

Se concordar em participar no estudo e assinar o consentimento será colhida uma gota de sangue do seu dedo para fazer o teste para saber se tem infecção pelo vírus da hepatite B no local do estudo. Se o resultado do teste for positivo iremos fazer-lhe algumas perguntas como por exemplo onde vive, o tipo de casa, onde e como foi o parto do último filho, qual é o tipo de aleitamento e a sua história de saúde.

De seguida, serão colhidos 10 ml do seu sangue. Desses 10 ml, uma gota será usada para fazer o teste rápido de HIV no local do estudo (centro de saúde onde estiver) e o restante será enviado ao Laboratório de Imunologia do Instituto Nacional de Saúde onde serão realizadas as outras análises.

6. Vantagens em participar no estudo:

- Esta é uma oportunidade de fazer o teste para saber se tem infecção pelo vírus de Hepatite B, um teste normalmente não oferecido no sistema nacional de saúde.
- Ter oportunidade de diagnóstico precoce e seguimento na consulta médica.
- Se tiver infecção por HBV e HIV, o seu tratamento antirretroviral poderá ser iniciado ou ajustado de acordo com as normas do sistema nacional de saúde.

7. Riscos associados à sua participação

Não esperamos nenhum risco para a sua saúde ao participar no estudo para além de possível desconforto ou dor ligeira no momento da colheita de sangue.

8. Os seus direitos durante o ensaio e confidencialidade

- Todos os registos relativos à sua participação serão usados apenas para efeitos deste estudo.
- O seu nome não será usado em formulários, rótulos das amostras laboratoriais ou em qualquer relatório resultante deste estudo. No início do estudo será dado a si um número de identificação, que será usado em todos os formulários e amostras laboratoriais. Apenas os membros do estudo e do comité de ética nacional terão acesso a informação ligando o seu nome com o seu número do estudo. Todos dados que forem introduzidos no computador não terão nome.
- Poderá ter acesso à sua informação em qualquer altura e o seu direito a rectificá-la ou opôr-se a ela é garantido durante o estudo. Este direito pode ser exercido contactando a coordenadora do estudo pelo telefone mencionado abaixo.

- A sua participação no estudo é completamente voluntária e não lhe custará nada. Os testes feitos durante o estudo serão gratuitos
- Pode sair do estudo quando quiser e isso não vai prejudicar o seu atendimento em nenhuma unidade sanitária do Sistema Nacional de saúde.

9. Quem pode contactar em caso de dúvidas ou problemas?

- Dra. Dorlim Moiana Uetela (coordenadora do estudo) pelo telefone 82 5513183.
- Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço pelos telefones 821403868 e 840136900.
- Comité Nacional Bioética de Moçambique, Ministério da Saúde, 2º andar, Telefone
(+258) 21 306620 EXT 267

Declaração do participante:

Fui informado verbalmente e por escrito sobre este estudo e compreendo do que se trata. Sei quem contactar se necessitar mais informação. Compreendo que a confidencialidade será mantida e que sou livre de me retirar do estudo em qualquer altura sem que isso afecte os cuidados normalmente recebidos no Sistema Nacional de Saúde. Concordo em participar neste estudo como sujeito voluntário.

Data e hora:

Nome do participante

Assinatura do participante (ou impressão do polegar)

Declaração do investigador:


Eu, defini e expliquei ao voluntário numa linguagem que ele compreende, os procedimentos do estudo, os seus objectivos e o risco e benefícios associados com a sua participação. Informei o voluntário que a confidencialidade será mantida e que este é livre de se retirar do estudo em qualquer altura sem que isto afecte os cuidados que recebe no sistema nacional de saúde. Seguindo as minhas definições e explicações o voluntário concorda em participar no estudo.

Data e hora

Nome do investigador

Assinatura

Anexo 5. Questionário para colheita de dados sócio-demográficos e antecedentes pessoais relevantes a transmissão do HBV

	INSTITUTO NACIONAL DE SAUDE Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço (CISPOC)
	ESTUDO SOBRE FACTORES DE RISCO E PREVALÊNCIA DO ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE DO VÍRUS DA HEPATITE B EM CRIANÇAS NO PERÍODO PRÉ-VACINAL (0-8 SEMANAS DE IDADE) NASCIDAS DE MULHERES INFECTADAS COM O VÍRUS DA HEPATITE B NA CIDADE DE MAPUTO

QUESTIONÁRIO

Unidade sanitária		NID (se possível)	
Participante N°		Data: - - dd/mm/aaaa	
Nome do investigador: _____		Assinatura: _____	
Características sociodemográficas			
Iniciais			
Data de nascimento: - - dd/mm/aaaa		Idade anos	
Estado Civil	<input type="checkbox"/> Solteira	<input type="checkbox"/> Casada	<input type="checkbox"/> Divorciada <input type="checkbox"/> Viúva
Nível de escolaridade	<input type="checkbox"/> Nenhum	<input type="checkbox"/> Primário	<input type="checkbox"/> Secundário <input type="checkbox"/> Pré-universitário <input type="checkbox"/> Superior
Profissão	<input type="checkbox"/> Domestica	<input type="checkbox"/> _____	
Morada	Bairro _____	Casa N°	
	Rua/Av. _____	Quarteirão N°	
Tipo de residência	<input type="checkbox"/> Precária	<input type="checkbox"/> Melhorada	<input type="checkbox"/> Alvenaria
Rendimento familiar	<input type="checkbox"/> 1000-2500	<input type="checkbox"/> 2500-5000	<input type="checkbox"/> + 5000
Contacto	Fixo -	Móvel	-
Ponto de referência		_____	
Pessoa de referência	_____	Contacto	-
Nos últimos 6 meses teve algum dos seguintes comportamentos			
Mais de um parceiro sexual	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Troca de sexo por dinheiro, bens ou serviço	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Relação sexual ocasional desprotegida	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Escarificação por médico tradicional	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Uso de drogas injectáveis	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Nos últimos 6 meses teve alguns dos seguintes antecedentes?			
Transusão de sangue	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Doença de transmissão sexual	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Sintomas sugestivos de hepatite			
Febre	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Dor no hipocôndrio direito	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Olhos e/ ou pele amarelos	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Líquido livre no abdómen	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	



INSTITUTO NACIONAL DE SAUDE
 Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço
 (CISPOC)

ESTUDO SOBRE FACTORES DE RISCO E PREVALÊNCIA DO ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE DO VÍRUS DA HEPATITE B EM CRIANÇAS NO PERÍODO PRÉ-VACINAL (0-8 SEMANAS DE IDADE) NASCIDAS DE MULHERES INFECTADAS COM O VÍRUS DA HEPATITE B NA CIDADE DE MAPUTO

QUESTIONÁRIO

Estado serológico e tratamentos feitos?		
Alguma vez fez o teste de HBV?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim qual foi o resultado	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
Se positivo fez algum tratamento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim qual e desde quando?	_____	Data: ____-____-____ dd/mm/aaaa
Alguma vez fez teste de HIV?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim qual foi o resultado?	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
Se positivo faz algum tratamento?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim qual e desde quando?	_____	Data: ____-____-____ dd/mm/aaaa
Alguma vez interrompeu o tratamento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim quando ou por quanto tempo?	Data: ____-____-____	Data: ____-____-____ dd/mm/aaaa
Alguma vez trocou de esquema de tratamento	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim qual foi o esquema anterior e a data da troca?	_____	Data: ____-____-____ dd/mm/aaaa