

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**DIEGO LUZ FELIPE DA SILVA**

**HEPATITE B E DELTA EM CINCO MUNICÍPIOS DO MARANHÃO:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

São Luís  
2018

**DIEGO LUZ FELIPE DA SILVA**

**HEPATITE B E DELTA EM CINCO MUNICÍPIOS DO MARANHÃO:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão, como  
requisito para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Adalgisa de Souza  
Paiva Ferreira

São Luís  
2018

Silva, Diego Luz Felipe da

Hepatite B e Delta em cinco municípios do Maranhão: prevalência e fatores associados B/ Diego Luz Felipe da Silva. 2018.  
xx f.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Artigo (Graduação) Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, 2018.

1. Hepatite B. 2. Hepatite Delta. 3. Fatores associados 4. Nordeste do Brasil 5. Maranhão I. Ferreira, Adalgisa de Souza Paiva.(Orient). II. Título

**DIEGO LUZ FELIPE DA SILVA**

**HEPATITE B E DELTA EM CINCO MUNICÍPIOS DO MARANHÃO:  
PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Federal do Maranhão, como  
requisito para obtenção do grau de Médico.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Adalgisa de Souza Paiva Ferreira (Orientadora)**  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Ana Cristina Rodrigues Saldanha**  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Rosângela Cipriano de Souza**  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Rogério Soares Castro**  
Hospital Universitário Presidente Dutra

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu forças. Sem Ele, nada disso seria possível. Também sou grato ao Senhor por ter tranquilizado o meu espírito nos momentos mais difíceis da minha trajetória acadêmica até então.

Agradeço a Universidade Federal do Maranhão e ao Hospital Universitário, por ter me acolhido e oferecido toda a estrutura necessária para a minha formação. Sou grato a todos os funcionários que participaram desta trajetória. Agradeço, também, a Universidade de Toronto, que me acolheu durante um ano da minha formação, oferecendo diversas oportunidades de pesquisa.

Agradeço aos meus pais, que me apoiaram incansavelmente, estando presentes nos melhores momentos, mas também nos mais difíceis. Também ao meu irmão, por me ensinar a ter dedicação com os estudos e me mostrar as recompensas que esta dedicação pode trazer. Aos meus mestres, em especial a professora Dra. Adalgisa, que muito me ensinou sobre ser médico e pesquisador. Aos amigos e colegas de turma, por compartilharem comigo as dificuldades e proporcionarem vários momentos de alegria. Por fim, agradeço a minha namorada Djanira, por ser companheira e me incentivar a ir mais longe.

“Se apenas houvesse uma única verdade, não poderiam pintar-se cem telas sobre o mesmo tema.”

**Pablo Picasso**

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2 MÉTODO.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 População de estudo.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Coleta de dados.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Testes laboratoriais.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 Análise estatística.....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 Comitê de ética.....</b>	<b>17</b>
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>42</b>

## TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Perfil das variáveis demográficas, sócioeconômicos e epidemiológicas da hepatite B.....	29
<b>Tabela 2</b>	Perfil dos marcadores sorológicos da hepatite pelo HBV.....	31
<b>Tabela 3</b>	Análise não ajustada de fatores associados com a infecção do vírus da Hepatite B (anti-HBc positivo) .....	32
<b>Tabela 4</b>	Fatores associados com a infecção do vírus da Hepatite B (anti-HBc positivo), análise multivariada.....	34



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do core do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno e do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
CEPEC	Centro de Pesquisa Clínica do HU-UFMA
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
LACEN	Laboratório Central do Estado
LGHT FM/USP	Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical da Faculdade de Medicina da USP
ML	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPSUS	Programa Pesquisa para o SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
UI/ml	Unidades Internacionais por mililitro
VHB	Vírus da Hepatite B

**ARTIGO**

**Hepatite B e Delta em cinco municípios do Maranhão: prevalência e fatores associados**

(Normalizado de acordo com World Journal of Hepatology)

**Hepatite B e Delta em cinco municípios do interior do Maranhão: prevalência e fatores associados**

**Hepatitis B and Delta in five municipalities of Northeastern Brazil: prevalence and associated factors**

Diego Luz Felipe da Silva<sup>1</sup>

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Maranhão, Professora Adjunta, Doutora da Disciplina de Gastroenterologia. São Luís, MA, Brasil.

Endereço para Correspondência: Diego Luz Felipe da Silva, Avenida Nina Rodrigues, número 918, Ponta D'Areia, 65077-300 São Luís, MA, Brasil. Telefone: (98) 99136-6267. E-mail: diegoluzfelipe@gmail.com.

## RESUMO

**Objetivos:** estimar as prevalências das hepatites B e Delta em cinco municípios do estado do Maranhão e identificar fatores associados.

**Métodos:** estudo transversal de prevalência do VHB e do VHD e fatores associados em cinco municípios do estado do Maranhão. A Amostragem selecionada foi feita por conglomerado, calculado pela prevalência estimada do HBsAg (0,5%), com erro absoluto de 0,3%, nível de confiança de 95% com uma amostra total de 3856 a 4000 indivíduos maiores de 1 ano de idade. Foram aplicados questionários para identificar características sócio-demográficas e fatores associados a transmissão. Os soros dos participantes foram testados para detecção dos marcadores HBsAg, anti-HBc, anti-HBs e anti-HDV (entre os HBsAg positivos) por ensaio imunoenzimático (ELISA). Análise multivariada de Poisson foi realizada para identificar fatores associados ao VHB.

**Resultados:** foram incluídos 3983 indivíduos. HBsAg foi positivo em 92 deles (2,30% IC 95%: 1,80-2,80) e o anti-HBc em 1535 (38,50% IC 95%: 37-40). Foram fatores associados à presença do anti-HBc: (1) Município (P<0,001) Axixá: IRR=1, Morros: IRR=2,54 (IC95%: 2,02-3,20), Humberto de Campos: IRR= 2,1 (IC95%: 1,52-2,90), Icatu: IRR= 1,6 (IC95%: 1,05-2,43), Urbano Santos: IRR= 1,66 (IC95%: 1,16-2,36); (2) Idade (P<0,001) 1-15 anos: IRR= 1, 16-30 anos: IRR= 2,04 (IC95%: 1,56-2,68), 31-60 anos: IRR= 3,04 (IC95%: 2,13-4,29), > 60 anos: IRR= 3,46 (IC95%: 2,45-4,88); (3) Escolaridade (P<0,001) Analfabeto: IRR= 1, 1 a 4 anos de estudo: IRR= 0,94 (IC95%: 0,86-1,04), 5 ou mais anos de estudo: IRR= 0,74 (IC95%: 0,65-0,84), Não se aplica: IRR= 0,53 (IC95%: 0,29-0,96); (4) Consumo de drogas ilícitas (P=0,001) Nunca usou: IRR=1, Usou no passado: IRR= 1,24 (IC95%: 1,05-1,45), Usa atualmente: IRR= 1,41 (IC95%: 1,16-1,71), Ignorado: IRR= 1,36 (IC95%: 1,15-1,60); (5) Vacinação para VHB (P=0,041) Três doses, IRR= 1, Duas doses: IRR= 1,31 (IC95%: 1,03-1,67), Uma dose: IRR= 1,39 (IC95%: 1,07-1,82), Zero doses: IRR= 1,19 (IC95%: 1,03-1,37), Não sabe: IRR= 1,23 (IC95%: 1,05-1,44). Entre os portadores do HBsAg, oito apresentaram positividade para o anti-HDV (8,69%; IC 95%=2,90-14,40).

**Conclusão:** Houve endemicidade intermediária do VHB na região. Fatores associados para contato com o vírus foram os tradicionais. Foi confirmada a presença do vírus Delta.

**Palavras-chave:** Hepatite B, Hepatite Delta, Fatores Associados, Nordeste Brasileiro, Maranhão

## ABSTRACT

**Aim:** to estimate the prevalence of Hepatitis B and Delta in five municipalities of Maranhão, Northeastern Brazil, identifying the associated factors.

**Methods:** transversal study of HBV and HDV, and associated factors in five municipalities of Maranhão State. Sample size was calculated, using a cluster sample, for a total of 3856 to 4000 persons, older than 1 year, considering a HBsAg prevalence of 0.5%, with absolute error of 0,3%, and confidence interval of 95%. A survey has been applied in order to identify socio-geographical and associated factors to transmission. Serum was tested for HBsAg, anti-HBc, anti-HBs and anti-HDV using immunoassay. The HBV-DNA was assessed on samples with positivity for HBsAg, and HDV-RNA was assessed among those with positivity for both HBsAg and anti-HDV, using polymerase chain reaction (PCR). Multivariate Poisson models was used to identify associated factors for HBV.

**Results:** 3983 persons were included in this study. HBsAg was positive on 92 individuals (2.30% CI 95%: 1.80-2.80), and 1535 were positive for anti-HBc (38.50% CI 95%: 37-40). Anti-HBc associated factors were: (1) Municipality (P<0.001) Axixá: RR=1, Morros: RR=2.54 (CI95%:2.02-3.20), Humberto de Campos: RR= 1.66 (CI95%: 1.52-2.90), Icatu: RR= 1.6 (CI95%:1.05-2.43), Urbano Santos: RR= 1.66 (CI95%:1.16-2.36); (2) Age (P<0.001) 1-15 years RR=1, 16-30 years: RR=2.04 (CI95%:1.56-2.68), 31-60 years: RR=3.04 (CI95%:2.13-4.29), > 60 years: RR=3.46 (CI95%:2.45-4.88), (3) Schooling (P<0.001) Illiterate RR=1, 1 to 4 years of study: RR=0.94 (CI95%0.86-1.04), 5 or more years of study: RR=0.74 (CI95%:0.65-0.84), Not applicable: RR=0.53 (CI95%: 0.29 – 0.96) e (4) Illicit drug intake (P=0.001) Never: RR=1, Used in the past: RR= 1.24 (CI95%:1.05-1.45), Currently using: RR=1.41 (CI95%:1.16-1.71), Ignored: IRR= 1.36 (CI95%: 1.15-1.60); (5) Vaccination for HBV (P=0.041) Three doses RR= 1, Two doses RR= 1.31 (CI95%: 1.03-1.67), One dose RR= 1.39 (CI95%: 1.07-1.82), Zero doses RR= 1.19 (CI95%: 1.03-1.37), Does not know RR= 1.23 (CI95%: 1.05-1.44). Among the 92 positive for HBsAg, 08 (8.7%) presented positivity for anti-HDV (8.69%; CI 95%: 2.90-14.40).

**Conclusion:** There was an intermediate prevalence of HBV, highlighting the presence of HDV. Associated factors were the traditional.

**Key Words:** Hepatitis B, Hepatitis Delta, Associated Factors, Northeastern Brazil, Maranhao

## 1 INTRODUÇÃO

Em 2015, a hepatite pelo vírus B (VHB) resultou em 887.000 óbitos, principalmente por complicações (incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular). Este é resultante do fato de 257 milhões de pessoas no mundo viverem com a infecção crônica [1]. É um DNA vírus transmitido principalmente por contato com sangue e secreções genitais contaminados, configurando-se nas vias parenteral, perinatal (da mãe para o recém-nascido), sexual e horizontal (intra-familiar) [2,3].

Segundo a OMS a endemicidade do VHB definida pela soro-positividade do HBsAg (antígeno de superfície do VHB) pode ser definida como sendo alta (mais de 7% da população), média ou intermediária (de 2 a 7%) e baixa (menos de 2%) [1]. Esta endemicidade depende da idade em que o indivíduo é infectado e do modo de transmissão predominante na população. Quanto menor a idade no momento da contaminação maior a possibilidade de se tornarem portadores crônicos, desse modo, a transmissão perinatal é a de maior risco para esta evolução [4].

Apesar de existir rastreamento da infecção em gestantes e vacinação efetiva contra o VHB desde o início dos anos 1980, estes serviços ainda estão disponíveis de forma muito heterogênea ao redor do mundo de modo que ainda existem regiões com endemicidade tão alta quanto 8.83% no continente africano e de 5.26% na Asia-pacífico [5].

No Brasil, país de dimensões continentais, inquérito nacional recente (2004-2009), envolvendo todas as capitais dos estados, identificou soro-prevalência do HBsAg de 0.63%, 0.48%, 0.37%, 0.31%, 0.31% e 0.26% respectivamente nas regiões Norte, Sul, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Distrito Federal [6,7]. Os resultados desse estudo foram incluídos na revisão de Ott et al (2012) e na revisão sistemática realizada por Schweitzer et al (2015), e foram fundamentais na definição do Brasil como um país de baixa endemicidade (< 2% de soro-prevalência do HBsAg) [8].

Um grande complicador da infecção crônica pelo VHB é a co-infecção com o vírus da hepatite Delta (HDV), causando pior evolução da doença hepática [9,10,11].

O HDV é um RNA vírus, cujo principal mecanismo de transmissão é parenteral e necessita do HBsAg para sua infectividade e sobrevivência [12,13]. Sua distribuição também é heterogênea ao redor do mundo e apesar de estar vinculado ao HBV, nem sempre suas taxas de endemicidade coincidem [14]. O controle do HBV por vacinação também tem sido responsável pela diminuição da doença por HDV em países desenvolvidos (podendo ser um problema em

usuários de drogas injetáveis e imigrantes de regiões onde a prevalência é elevada), mas ainda é muito relevante em algumas regiões em desenvolvimento ao redor do mundo como a Amazônia brasileira e muitos países da África, onde a prevalência de anti-Delta em portadores do HBsAg pode ser tão elevadas quanto 40% [14,15].

Até recentemente, acreditava-se que, no Brasil, o HDV estava presente apenas na Amazônia Ocidental, entretanto ao se estudar uma amostra de portadores do HBV no Maranhão, foram identificados cinco casos de co-infecção HBV-HDV em pacientes provenientes de uma determinada região do estado e, de forma surpreendente, identificou o genótipo HDV-8 até então não descrito em indivíduos nascidos fora do continente africano [16]. Nessa mesma população o genótipo D4 do HBV (também africano) foi encontrado na co-infecção com HDV-8, sugerindo que o fluxo de escravos africanos tenha sido responsável pela propagação destes vírus para o estado do Maranhão [17]. Desse modo, realizou-se o presente estudo de base populacional envolvendo cinco municípios da referida região com o objetivo de estimar a prevalência das infecções pelos VHB e HDV e determinar fatores associados à infecção.

## **2 MÉTODO**

### **2.1. População de estudo.**

Trata-se de um estudo de prevalência de base populacional realizado na região Nordeste do Brasil, nos municípios maranhenses (figura 1) de Urbano Santos (24.573 habitantes), Axixá (11.407 habitantes), Morros (17.783 habitantes), Icatu (25.145 habitantes) e Humberto de Campos (26.189 habitantes), no período de março de 2012 a junho de 2016.

Foram incluídas pessoas com idade mínima de um ano que residiam há pelo menos seis meses nos municípios estudados. Para o cálculo da amostra foi adotada uma prevalência de 0,5% do HBsAg (considerando o resultado da prevalência do HBsAg, encontrado no inquérito nacional na região Nordeste [6], com erro absoluto de 0,3%, nível de confiança de 95% assumindo um efeito de desenho igual a 2 totalizando uma amostra total de 3.856 a 4.000 indivíduos

A seleção dos participantes da pesquisa ocorreu através de amostragem por conglomerado, no qual os municípios foram divididos em setores. De posse do mapa de cada setor foi sorteado o quarteirão inicial, em seguida o ponto de início do quarteirão e o lado do percurso. Caso nesse quarteirão sorteado não fosse alcançado o número de amostras para o setor, mais um quarteirão era sorteado até que o número das amostras para o setor fosse alcançado.

### **2.2. Coleta de dados.**

Dados individuais sobre variáveis socioeconômicas, demográficas, fatores de risco, consumo de álcool e situação vacinal para hepatite B (avaliados através da verificação do cartão de vacina) foram coletados por entrevistadores treinados usando um questionário estruturado durante as visitas domiciliares.

### **2.3. Testes laboratoriais.**

As amostras de sangue foram coletadas após a entrevista, sendo testadas através do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), através dos kits comerciais (Diasorin®, Itália) o HBsAg, anti-HBc e anti-HBs e anti-HDV entre aqueles com HBsAg positivos.



#### **2.4. Análise estatística.**

A análise dos dados foi realizada utilizando como variável dependente o anti-HBc. O risco relativo foi estimado em modelo de regressão de Poisson com ajuste robusto da variância e foram calculados os intervalos de confiança de 95%.

As variáveis foram selecionadas para entrar no modelo se apresentaram  $p < 0,2$  na análise não ajustada. Não houve critério para remoção de variáveis. Como mais de uma pessoa em cada domicílio foi entrevistada, as estimativas foram corrigidas para o efeito cluster ou de aglomerado. Os dados foram analisados pelo programa estatístico Stata® versão 12.0 (Stata Corp., College Station, USA). Adotou-se o nível de significância de 0,05.

#### **2.5. Comitê de ética.**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário, da Universidade Federal do Maranhão sob o número 448.731.

### 3 RESULTADOS

Um total de 3983 indivíduos foram incluídos no estudo: 1496 (37,6%) residiam em área urbana e 2487 (62,4%) em área rural. A tabela 1 apresenta a distribuição das frequências dos fatores demográficos (municípios), sócio-econômicos (sexo, cor, idade, escolaridade, situação conjugal e renda familiar) e epidemiológicos (história de transfusão de hemoderivados, consumo de álcool, consumo de drogas, compartilhamento de objetos perfuro-cortantes, tatuagens, piercing, acupuntura, vida sexual, uso de preservativo, número de parceiros, número de doses da vacina para Hepatite B) da amostra estudada.

Prevalência: As taxas de prevalência do HBsAg, anti-HBc e anti-HBs foram descritas nas tabelas 2. Entre os 92 portadores do HBsAg, três (3,26%) foram identificados com perfil sorológico atípico (coexistência de HBsAg e anti-HBs) e já foram descritos em publicação anterior [18]. A prevalência geral do anti-HBc foi de 38,5% (IC 95%: 37,0–40,0). Houve variação entre os municípios estudados: Axixá= 17,5% (IC 95%: 14,4 – 20,9), Morros= 44,8% (IC 95%: 41,4 – 48,3), Icatu= 40,3% (IC 95% 36,6 – 44,1) e Humberto de Campos = 43,1% (IC 95%: 40,2 – 46,1) e Urbano Santos= 38,8% (IC 95%: 35,1 – 42,6).

Entre os portadores do HBsAg, oito apresentaram positividade para o anti-HDV (8,69%; IC 95%= 2,90-14,40), sendo 4 portadores no município Humberto de Campos, 2 no município de Morros e 2 em Urbano Santos.

A tabela 3 demonstra os resultados da análise não ajustada entre as variáveis estudadas e a positividade do anti-HBc, com respectivos IRR e intervalo de confiança de 95%. A categoria de referência foi aquela com menor potencial de transmissão, sendo selecionadas para entrar no modelo ajustado as variáveis que apresentaram  $p < 0,2$ .

A tabela 4 apresenta os resultados da avaliação da análise multivariada. Quando comparado a Axixá, o município de Morros apresentou risco duas vezes maior de contato para anti-HBc (IRR= 2,54, IC95%= 2,02-3,20), seguido de Humberto de Campos (IRR= 2,1, IC95%= 1,52-2,90), Urbano Santos (IRR= 1,66, IC95%= 1,16-2,36) e Icatu (IRR= 1,6, IC95%= 1,05-2,43). A idade foi fator associado, observando-se que ter mais de 60 anos aumenta três vezes o risco (IRR=3,03, 95% IC=2,13-4,29). Escolaridade também esteve associada, constatando-se que mais de 5 anos de estudo apresentou maior proteção contra a infecção

(IRR=0,74, 95% IC=0,65-0,84). Uso de drogas ilícitas (IRR=1,36, 95% IC=1,15-1,60) e esquema vacinal incompleto também estiveram associados ao contato com VHB.

#### 4 DISCUSSÃO

Este estudo, envolvendo cinco municípios do Estado do Maranhão (Nordeste do Brasil) incluindo indivíduos com um ano de idade ou mais, identificou prevalência de 2,3% (IC 95% 1,8–2,7) de soro-positividade do HBsAg e entre os portadores do VHB, oito apresentaram positividade para o anti-HDV (8,69%) (IC 95% 2,90 -14,40). Estes resultados confirmaram a suspeita de que naquela região há endemicidade do VHB maior do que a esperada para a região Nordeste do Brasil (0,37%) e que de fato, há evidência de relevante presença do HDV.

A soro-prevalência do HBsAg aqui encontrada contraria o conceito atual de que o Brasil é um país de baixa endemicidade para o VHB (0,65%), segundo última revisão sistemática de estudos publicados entre 1965-2013 [5], mas confirma a informação de que o Brasil ainda apresenta regiões onde a endemicidade pode ser maior que 2%, mostrada por Souto (2016) em recente revisão sistemática de 100 estudos brasileiros publicados [19]. Esta realidade pode ser especialmente identificada em áreas rurais e de condições sócio-econômicas precárias, que é o caso da região aqui estudada. Especificamente no estado do Maranhão estudo envolvendo comunidade quilombola (descendentes de escravos vindo da África) mostrou taxa de soro-prevalência do HBsAg ainda mais elevada (12,5%) [20]. Estas variações dentro do Brasil, representam claramente as diferenças nos índices econômicos, demografia, fatores culturais e acesso a serviços de saúde identificados no país, situação também já descrita em regiões com condições sócio-econômicas semelhantes [3].

Quando se avaliou a soro-positividade do anti-HBc (indicador da taxa de infecção global pelo VHB), esta foi de 38,5% da amostra, também superior à média nacional e da região Nordeste, respectivamente estimadas em 11,6% e 11,7% [6,19], mas esteve alinhada com a encontrada em estudo realizado em outro município da zona rural do estado do Maranhão (40,7%) [21], situado em região diferente da aqui avaliada, sugerindo que o Maranhão, de fato, é um estado do Brasil, onde a infecção pelo VHB pode ser um agravo mais importante do que é considerado para a maioria das regiões do país, já que os resultados encontrados aqui são iguais ou superiores a estudos atuais brasileiros com populações de alto risco, tais como presidiários [22,23], portadores do HIV ou indivíduos com coagulopatias que tiveram necessidade frequente de transfusão sanguínea [24].

Entre os fatores associados a maiores taxas de infecção para o VHB foram identificados o município de residência, idade mais elevada, menor número de anos na escola, história de uso de drogas ilícitas, nenhuma vacina ou esquema incompleto de vacinação.

Residir nos municípios de Icatu, Humberto de Campos, Morros ou Urbano Santos foi independentemente associado com um maior risco de infecção pelo VHB quando comparado ao município de Axixá. Apesar de serem municípios contíguos, Axixá é classificado com índice de desenvolvimento humano (IDH) municipal médio, quando comparado aos outros quatro, que são considerados de IDH municipal baixo (IBGE). Menores índices socioeconômicos têm sido associados à maior prevalência de infecção pelo VHB, principalmente associado à possibilidade de transmissão horizontal devido à inadequados hábitos de higiene e de prevenção de doenças [25,26], o que poderiam justificar os resultados encontrados na região aqui estudada.

Consistentemente, seguindo a mesma lógica anterior, maior número de anos na escola, importante indicador indireto de desenvolvimento socioeconômico, foi identificado como fator independentemente associado ao menor risco de infecção pelo vírus B. Esses resultados já foram observados em outros estudos nacionais [7,27,28] e mesmo em países desenvolvidos como a Itália. [29] e reforça o conceito de que a educação é um fator de proteção para determinadas doenças infectocontagiosas por estar associada com melhor entendimento de comportamentos sexuais de risco, aprimorando a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis [30]. É relevante também ressaltar que indivíduos com um menor nível educacional estão diretamente associados com uma menor consciência de serem portadores crônicos do VHB [31] e uma menor taxa de vacinação [32], perpetuando a transmissão horizontal e vertical do vírus.

Idade mais elevada, identificada aqui e em outras regiões do mundo [6,7,29], tem sido associada à infecção pelo VHB, representando maior possibilidade de exposição ao vírus, atividade sexual e também ao fato de pessoas mais velhas não terem sido submetidas à vacinação, que, no Brasil, passou a fazer parte do calendário obrigatório em 1998.

Entre os fatores de risco clássicos para a infecção, como comportamento sexual, uso de material cortante não descartável, história de transfusões de sangue, etc., [33], apenas o uso de drogas ilícitas esteve claramente associado a presença do anti-HBc nessa população. Foi notável também, que a maioria dos indivíduos que informaram ter esse hábito, fizeram uso de marijuana ou crack e não drogas injetáveis, o que faz pensar que esse é um comportamento associado a

mecanismos de transmissão que não puderam ser claramente identificados aqui, mas sugerindo que estes indivíduos devam ser priorizados para prevenção.

Nesse estudo, onde participaram indivíduos a partir de um ano de idade (muitos com esquema vacinal completo), optou-se por incluir dados sobre vacina (sim ou não) e o número de doses registradas, devido à escassez de informações no país, sobre o efeito da vacina na prevenção da hepatite B na população geral. A vacinação universal iniciada no Brasil no primeiro ano de vida a partir de 1998 já incluía também populações de risco e foi progressivamente estendida, até que em 2015, todas as pessoas residentes no país estão contempladas [34]. Como esperado, foi aqui identificado que quanto maior o número de doses de vacina, a que o indivíduo foi submetido, menor a frequência do anti-HBc encontrada, mas entre os que tinham mais de 30 anos (1539 indivíduos), apenas 15% tinham o anti-HBs isoladamente positivo na época da coleta, evidenciando a baixa cobertura vacinal nessa faixa etária (paper com avaliação de resultados da vacina está sendo elaborado).

Uma informação das mais importantes resultantes desse estudo foi a confirmação de que a infecção pelo HDV é real no estado do Maranhão, porque entre os 92 portadores do HBsAg, 8 tinham o anti-HDV positivo. Em estudos já publicados, descrevendo os genótipos do HDV e HBV identificados nestes 92 portadores do HBV aqui estudados, foram confirmados ser HDV-8 e HBV-D4 [35,36], como era suspeitado. Como o número de casos de HDV foi pequeno, não foi possível definir fatores associados à infecção, mas observou-se que existiram casos nos municípios de Morros, Humberto de Campos e Urbano Santos. A prevalência de 8.6% encontrada foi ligeiramente superior a encontrada na Europa ocidental [37], mas não foi tão elevada quanto é descrita em alguns países da África e Ásia [15,38] e mesmo na Amazônia brasileira [39], contudo é um dos poucos estudos envolvendo um grande número de indivíduos na população geral no país fora da Amazônia. Este resultado demonstra que a hepatite Delta é um complicador que se associa a todos os outros já identificados no Brasil, justificando o esforço a que o país está engajado, usando a estratégia da OMS para o combate do grande problema de saúde mundial que são as hepatites virais [1], reafirmado no último World Hepatitis Summit [40].

Destaca-se que é um estudo com amostra bem representativa da população, mostrando endemicidade intermediária do VHB, relacionada com as condições de vida da população e com a deficiência de robustas medidas de prevenção.

Este estudo apresenta limitações e pontos fortes. O principal ponto forte foi a amostra representativa destes municípios, uma vez que a amostra principal foi calculada usando uma prevalência de 0,5% para o HBsAg, quase um quinto da prevalência real, permitindo uma segura análise da prevalência e dos fatores associados. Entre as limitações estão todas aquelas decorrentes de um estudo transversal, além de um possível viés de informação sobre o comportamento sexual e o uso de drogas, já que as informações foram coletadas em entrevista única durante visita domiciliar. Precauções como o treinamento dos entrevistadores e a realização de entrevistas individuais foram tomadas para tentar minimizar estas limitações, mas é possível que não tenham sido suficientes para evitar distorções.

Os achados apresentados neste estudo reforçam a heterogeneidade da prevalência fora das capitais brasileiras, sugerindo fatores associados com a transmissão do vírus B, mostrando a necessidade de melhorar o emprego de estratégias de grande impacto já regulamentadas no país, como a imunização de crianças, adolescentes e adultos, além das estratégias de rastreamento de infectados e prevenção de transmissão vertical, considerando a implementação de novas políticas para populações de risco, como os usuários de drogas ilícitas. Reforçam, também, a necessidade de novas pesquisas para determinar a real prevalência da infecção pelo vírus D no país

### **Conflito de interesses**

Não houve conflito de interesses (econômicos, pessoais, científicos, assistenciais, educacionais, religiosos e sociais) interferindo nos resultados da pesquisa.

### **Fontes de financiamento**

Este projeto foi contemplado nos seguintes programas: Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde – FAPEMA/MS/CNPQPPSUS, Edital N° 016/2013 – PPSUS, Ministério da Saúde Edital para Seleção de Subprojetos de Pesquisa em DST HIV/Aids e Hepatites Virais - Processo licitatório n ° 01/2013 projeto BRA/K57.

Como bolsista de iniciação científica do PIBIC/FAPEMA/UFMA, foi possível desenvolver a presente pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. **World Health Organization.** Global Hepatitis Report, 2017. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> Cited 12 February 2018
2. **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 661 [PMID: 19714720 10.1002/hep.23190: 10.1002/hep.23190]
3. **Specialist Panel on Chronic Hepatitis B in the Middle East.** A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. *J Viral Hepat*. 2012; 9 [PMID: 22187943 10.1111/j.1365-2893.2011.01511.x: 10.1111/j.1365-2893.2011.01511.x]
4. **MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC.** Estimating the global prevalence of hepatitis B. *Lancet*. 2015; 1515 [PMID: 26231458 10.1016/S0140-6736(15)61116-3: 10.1016/S0140-6736(15)61116-3]
5. **Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ.** Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 1546 [PMID: 26231459 10.1016/S0140-6736(15)61412-X: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X]
6. **Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Ximenes RA, Group HS.** Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 240 [PMID: 19635877]
7. **Ximenes RA, Figueiredo GM, Cardoso MR, Stein AT, Moreira RC, Coral G, Crespo D, Dos Santos AA, Montarroyos UR, Braga MC, Pereira LM, Group HS.** Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10-20 Years After the Beginning of Vaccination. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 1341 [PMID: 26503280 10.4269/ajtmh.15-0216: 10.4269/ajtmh.15-0216]
8. **Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST.** Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 2212 [PMID: 22273662 10.1016/j.vaccine.2011.12.116: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
9. **Rizzetto M, Alavian SM.** Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin Liver Dis*. 2013; 475 [PMID: 23905817 10.1016/j.cld.2013.05.007: 10.1016/j.cld.2013.05.007]
10. **Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G.** Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977; 997 [PMID: 75123]
11. **Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, Hardtke S, Deterding K, Port K, Westphal M, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H.** Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology*. 2017; 414 [PMID: 27770553 10.1002/hep.28876: 10.1002/hep.28876]

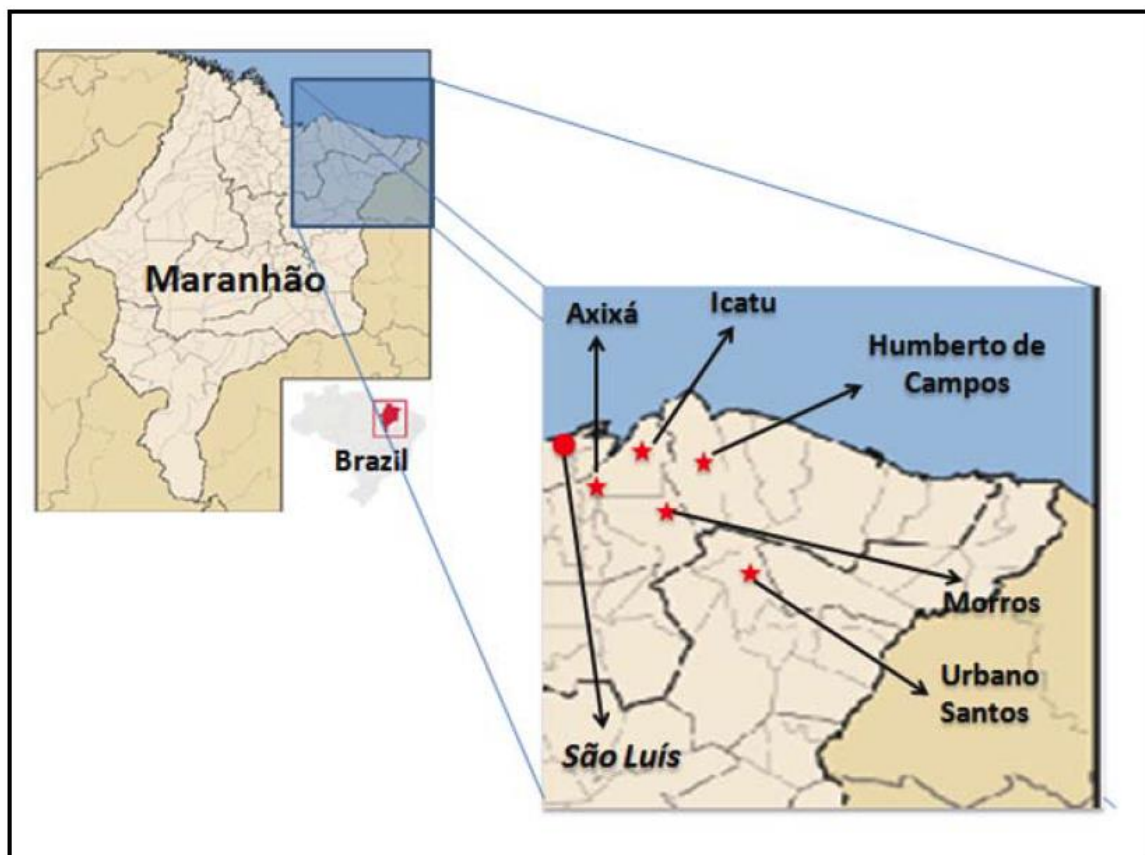


12. **Radjef N**, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anaïs P, Drugan T, Trinchet JC, Roulot D, Tamby M, Milinkovitch MC, Dény P. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol*. 2004: 2537 [PMID: 14963156]
13. **Abbas Z**, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol*. 2013: 666 [PMID: 24409335 10.4254/wjh.v5.i12.666: 10.4254/wjh.v5.i12.666]
14. **Rizzetto M**. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015: a021576 [PMID: 26134842 10.1101/cshperspect.a021576: 10.1101/cshperspect.a021576]
15. **Hughes SA**, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011: 73 [PMID: 21511329 10.1016/S0140-6736(10)61931-9: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9]
16. **Barros LM**, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JR, Alvarado-Mora MV, Dos Santos A, Mendes-Corrêa MC, Caldas AJ, Sousa MT, Santos MD, Ferreira AS. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: inheritance from African slaves? *Virus Res*. 2011: 333 [PMID: 21798297 10.1016/j.virusres.2011.07.006: 10.1016/j.virusres.2011.07.006]
17. **Barros LM**, Gomes-Gouvêa MS, Kramvis A, Mendes-Corrêa MC, dos Santos A, Souza LA, Santos MD, Carrilho FJ, de Jesus Domicini A, Pinho JR, de Souza Paiva Ferreira A. High prevalence of hepatitis B virus subgenotypes A1 and D4 in Maranhão state, Northeast Brazil. *Infect Genet Evol*. 2014: 68 [PMID: 24642137 10.1016/j.meegid.2014.03.007: 10.1016/j.meegid.2014.03.007]
18. **de Campos Albuquerque I**, Sousa MT, Santos MD, Nunes JD, Moraes MJ, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JR, Carrilho FJ, Fonseca LM, de Sousa Paiva Ferreira A. Mutation in the S gene a determinant of the hepatitis B virus associated with concomitant HBsAg and anti-HBs in a population in Northeastern Brazil. *J Med Virol*. 2017: 458 [PMID: 27486854 10.1002/jmv.24653: 10.1002/jmv.24653]
19. **Souto FJ**. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016: 11 [PMID: 26689276 10.1590/0037-8682-0176-2015: 10.1590/0037-8682-0176-2015]
20. **Alvarado-Mora MV**, Botelho L, Gomes-Gouvêa MS, de Souza VF, Nascimento MC, Pannuti CS, Carrilho FJ, Pinho JR. Detection of Hepatitis B virus subgenotype A1 in a Quilombo community from Maranhão, Brazil. *Virol J*. 2011: 415 [PMID: 21867526 10.1186/1743-422X-8-415: 10.1186/1743-422X-8-415]
21. **El Khouri M**, Cordeiro Q, Luz DABPd, Duarte LS, Gama MEA, Corbett CEP. Endemic hepatitis b and c virus infection in a Brazilian eastern amazon region. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2010. p. 35-41.
22. **Stief AC**, Martins RM, Andrade SM, Pompílio MA, Fernandes SM, Murat PG, Mousquer GJ, Teles SA, Camolez GR, Francisco RB, Motta-Castro AR. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and associated factors among prison inmates in state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010: 512 [PMID: 21085860]
23. **Iglecias LM**, Puga MA, Pompílio MA, Teles SA, Croda J, Lima LA, Lago BV, Martins RM, Motta-Castro AR. Epidemiological study of hepatitis B virus among prisoners with

- active tuberculosis in Central Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016: 1509 [PMID: 27776593 10.5588/ijtld.15.0743: 10.5588/ijtld.15.0743]
24. **Ribeiro Barbosa J**, Sousa Bezerra C, Carvalho-Costa FA, Pimentel de Azevedo C, Lopes Flores G, Baima Colares JK, Malta Lima D, Lampe E, Melo Villar L. Cross-Sectional Study to Determine the Prevalence of Hepatitis B and C Virus Infection in High Risk Groups in the Northeast Region of Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2017: [PMID: 28714924 10.3390/ijerph14070793: 10.3390/ijerph14070793]
  25. **Flores YN**, Yee HF, Leng M, Escarce JJ, Bastani R, Salmerón J, Morales LS. Risk factors for chronic liver disease in Blacks, Mexican Americans, and Whites in the United States: results from NHANES IV, 1999-2004. *Am J Gastroenterol.* 2008: 2231 [PMID: 18671818 10.1111/j.1572-0241.2008.02022.x: 10.1111/j.1572-0241.2008.02022.x]
  26. **Altay T**, Uskun E, Akcam FZ. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and its correlation with risk factors among new recruits in Turkey. *Braz J Infect Dis.* 2012: 339 [PMID: 22846121 10.1016/j.bjid.2012.06.003: 10.1016/j.bjid.2012.06.003]
  27. **Nascimento MC**, Mayaud P, Sabino EC, Torres KL, Franceschi S. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol.* 2008: 53 [PMID: 18041005 10.1002/jmv.21046: 10.1002/jmv.21046]
  28. **Santos MB**, Santos ADD, Silva PPD, Barreto AS, Santos EOD, França AVC, Barbosa CS, Araújo KCGM. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017: 383 [PMID: 28700058 10.1590/0037-8682-0411-2016: 10.1590/0037-8682-0411-2016]
  29. **Morisco F**, Stroffolini T, Lombardo FL, Guarino M, Camera S, Cossiga V, Donnarumma L, Loperto I, Caporaso N. Prevalence of and risk factors for HBV infection in a metropolitan Southern Italian area: Evidence for the effectiveness of universal Hepatitis B vaccination. *Dig Liver Dis.* 2017: 1257 [PMID: 28676420 10.1016/j.dld.2017.06.002: 10.1016/j.dld.2017.06.002]
  30. **Pettifor AE**, Levandowski BA, MacPhail C, Padian NS, Cohen MS, Rees HV. Keep them in school: the importance of education as a protective factor against HIV infection among young South African women. *Int J Epidemiol.* 2008: 1266 [PMID: 18614609 10.1093/ije/dyn131: 10.1093/ije/dyn131]
  31. **Wang Y**, Zhou H, Zhang L, Zhong Q, Wang Q, Shen H, Zhang M, Huang Y, Wang A, Nelson K, Zhang Y, Yan D, Peng Z, Xin X, Zhang H, Zhao J, Yang Y, He Y, Xu J, Liu X, Ma X. Prevalence of chronic hepatitis B and status of HBV care among rural women who planned to conceive in China. *Sci Rep.* 2017: 12090 [PMID: 28935971 10.1038/s41598-017-12005-2: 10.1038/s41598-017-12005-2]
  32. **Byrd KK**, Lu PJ, Murphy TV. Baseline hepatitis B vaccination coverage among persons with diabetes before implementing a U.S. recommendation for vaccination. *Vaccine.* 2012: 3376 [PMID: 22472793 10.1016/j.vaccine.2012.03.055: 10.1016/j.vaccine.2012.03.055]
  33. **Stasi C**, Silvestri C, Voller F. Emerging Trends in Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Transl Hepatol.* 2017: 272 [PMID: 28936408 10.14218/JCTH.2017.00010: 10.14218/JCTH.2017.00010]

34. **Ministério da Saúde.** Programa Nacional de Imunização, 2017. Available from <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao> Cited 25 February 2018
35. **Santos MD,** Gomes-Gouvêa MS, Nunes JD, Barros LM, Carrilho FJ, Ferreira AeS, Pinho JR. The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. *Virus Res.* 2016; 6 [PMID: 27515509 10.1016/j.virusres.2016.08.003: 10.1016/j.virusres.2016.08.003]
36. **Cruz-Santos MD,** Gomes-Gouvêa MS, Costa-Nunes JD, Malta-Romano C, Teles-Sousa M, Fonseca-Barros LM, Carrilho FJ, Paiva-Ferreira AS, Rebello-Pinho JR. High Prevalence of Hepatitis B Subgenotype D4 in Northeast Brazil: an Ancient Relic from African Continent? *Ann Hepatol.* 2018; 54 [PMID: 29311410 10.5604/01.3001.0010.7535: 10.5604/01.3001.0010.7535]
37. **Ordieres C,** Navascués CA, González-Diéguez ML, Rodríguez M, Cadahía V, Varela M, Rodrigo L. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 277 [PMID: 27902514 10.1097/MEG.0000000000000795: 10.1097/MEG.0000000000000795]
38. **Stockdale AJ,** Chaponda M, Beloukas A, Phillips RO, Matthews PC, Papadimitropoulos A, King S, Bonnett L, Geretti AM. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; e992 [PMID: 28911765 10.1016/S2214-109X(17)30298-X: 10.1016/S2214-109X(17)30298-X]
39. **Braga WS,** Castilho MaC, Borges FG, Leão JR, Martinho AC, Rodrigues IS, Azevedo EP, Barros Júnior GM, Paraná R. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 691 [PMID: 23295870]
40. **The Lancet.** Eliminating viral hepatitis: time to match visions with action. *Lancet.* 2017; 2121 [PMID: 29143741 10.1016/S0140-6736(17)32856-8: 10.1016/S0140-6736(17)32856-8]

Figura 1. Localização geográfica dos cinco municípios no nordeste do Maranhão.  
*O círculo vermelho marca a capital do estado, São Luís.*



Fonte: Wikimedia Commons ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Maranhao\\_MesoMicroMunicip.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Maranhao_MesoMicroMunicip.svg))

Tabela 1. Perfil das variáveis demográficas, sócioeconômicos e epidemiológicas da hepatite B. Maranhão, Brasil, 2012-2016 (n=3983).

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Municípios</b>		
Axixá	532	13,4
Morros	802	20,1
Humberto de Campos	1064	26,7
Icatu	654	16,4
Urbano Santos	931	23,4
<b>Sexo</b>		
Masculino	1680	42,2
Feminino	2303	57,8
<b>Cor</b>		
Branca	474	11,9
Preta	651	16,3
Parda	2858	71,8
<b>Idade (anos)</b>		
1 a 15	1381	34,7
16 a 30	1063	26,7
31 a 60	1195	30,0
Mais de 60	344	8,6
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	326	8,3
1 a 4 anos de estudo	2391	60,8
5 ou mais anos de estudo	963	24,5
Não se aplica	253	6,4
<b>Situação Conjugal</b>		
Sem companheiro	2455	62,4
Casado	744	18,9
União Consensual	738	18,7
<b>Renda Familiar (salário mínimo)</b>		
Mais de 1	1712	43,0
Menos de 1	2119	53,2
Ignorado	152	3,8
<b>Transusão Sanguínea</b>		
Não	3762	95,4
Sim	180	4,6
<b>Consumo de Álcool</b>		
Não	2762	69,3
Sim	1221	30,7
<b>Consumo de Drogas Ilícitas</b>		
Nunca usou	2378	59,7
Já usou	299	7,5

*Continua*

*Continuação*

Usa	332	8,3
Ignorado	974	24,5
<b>Comp. Perfuro Cortantes</b>		
Não	1596	40,1
Sim	2387	59,9
<b>Tatuagem</b>		
Não tem	3852	96,7
Tem	131	3,3
<b>Piercing</b>		
Não tem	3952	99,2
Tem	31	0,8
<b>Acupuntura</b>		
Não	3974	99,8
Sim	9	0,2
<b>Vida Sexual</b>		
Nunca teve	1607	40,3
Ativa	1887	47,4
Inativa	489	12,3
<b>Uso de Preservativo</b>		
Sempre	459	11,5
Às vezes	743	18,7
Nunca	933	23,4
Ignorado	241	6,0
Não se aplica	1607	40,3
<b>Número de parceiros</b>		
Apenas 1	1752	44
Mais de 1	243	6,1
Ignorado	381	9,6
Não se aplica	1607	40,3
<b>Promiscuidade (mais que dois parceiros em seis meses)</b>		
Não	1638	41,1
Sim	209	5,2
Ignorado	170	4,3
Não se aplica	1966	49,4
<b>Número de doses da vacina para Hepatite B</b>		
3 doses	1047	26,3
2 doses	147	3,7
1 dose	117	2,9
0 doses	1338	33,6
Não sabe	1334	33,5

---

Tabela 2. Perfil dos marcadores sorológicos da hepatite pelo HBV. Maranhão, Brasil, 2012-2016 (n=3983).

<b>Sorologias para o HBV</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>IC (95%)</b>
HBsAg(+) anti-HBc (+)	92	2,3	1.8 – 2.7
anti-HBc(+) anti-HBs(+)	882	22,1	20.8 – 23.4
anti-HBc (+) isolado	561	14,1	13.0 – 15.2
anti-HBs (+) isolado	800	20,0	18.8 – 21.3
Marcadores negativos	1648	41,5	39.8 – 42.9
<b>Total</b>	<b>3983</b>	<b>100%</b>	

Tabela 3: Análise não ajustada de fatores associados com a infecção do vírus da Hepatite B (anti-HBc positivo). Maranhão, Brasil, 2012-2016 (n=3983).

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>IRR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p valor</b>
<b><u>Município</u></b>				<0,001
Axixá	532	1	-	
Morros	802	2,56	1,90 - 3,46	
Humberto	1064	2,47	1,61 - 3,79	
Icatu	654	2,30	1,47 - 3,62	
Urbano	931	2,18	1,45 - 3,28	
<b>Sexo</b>				0,319
Masculino	1343	1	-	
Feminino	2108	0,94	0,87 - 1,02	
<b>Cor</b>				0,008
Branca	474	1	-	
Preta	651	0,86	0,71 - 1,04	
Parda	2858	0,83	0,73 - 0,94	
<b><u>Idade</u></b>				<0,001
1 a 15 anos	1381	1	-	
16 a 30 anos	1063	2,97	2,31 - 3,82	
31 a 60 anos	1195	5,22	3,66 - 7,45	
Mais de 60 anos	344	6,40	4,35 - 9,41	
<b><u>Escolaridade</u></b>				<0,001
Analfabeto	326	1	-	
1 a 4 anos de estudo	2391	0,52	0,46 - 0,59	
5 ou mais anos de estudo	963	0,47	0,40 - 0,56	
Não se aplica	253	0,09	0,04 - 0,18	
<b><u>Situação Conjugal</u></b>				<0,001
Sem companheiro	2455	1	-	
Casado	744	2,48	2,16 - 2,86	
União Consensual	738	2,23	2,01 - 2,48	
<b><u>Renda Familiar</u></b>				0,818
Mais de 1 SM	1712	1	-	
Menos de SM	2119	1,04	0,90 - 1,21	
Ignorado	152	0,94	0,68 - 1,30	
<b><u>Transfusão Sanguínea</u></b>				0,016
Não	3762	1	-	
Sim	180	1,31	1,05 - 1,64	
<b><u>Consumo de Álcool</u></b>				<0,001
Não	2762	1	-	
Sim	1221	1,70	1,57 - 1,84	
<b><u>Consumo de Drogas</u></b>				<0,001
<b><u>Ilícitas</u></b>				<0,001
Nunca usou	2378	1	-	

*Continua*



*Continuação*

Já usou	299	1,23	1,01 - 1,50	
Usa	332	1,51	1,25 - 1,83	
Ignorado	974	1,30	1,06 - 1,58	
<b>Comp. Perfuro Cortantes</b>				0,004
Não	1596	1	-	
Sim	2387	1,19	1,05 - 1,35	
<b>Tatuagem</b>				0,512
Não tem	3852	1	-	
Tem	131	0,88	0,62 - 1,26	
<b>Piercing</b>				0,207
Não tem	3952	1	-	
Tem	31	0,58	0,25 - 1,34	
<b>Acupuntura</b>				0,778
Não	3974	1	-	
Sim	9	0,86	0,31 - 2,36	
<b>Vida Sexual</b>				<0,001
Nunca teve	1607	1	-	
Ativa	1887	3,83	3,11 - 4,71	
Inativa	489	3,91	3,04 - 5,04	
<b>Uso de Preservativo</b>				<0,001
Sempre	459	1	-	
Às vezes	743	1,19	1,02 - 1,39	
Nunca	933	1,52	1,32 - 1,76	
Ignorado	241	1,41	1,22 - 1,64	
Não se aplica	1607	0,34	0,27 - 0,41	
<b>Número de parceiros</b>				<0,001
Apenas 1	1752	1	-	
Mais de 1	243	0,93	0,86 - 1,01	
Ignorado	381	1,01	0,91 - 1,10	
Não se aplica	1607	0,26	0,21 - 0,32	
<b>Promiscuidade</b>				<0,001
Não	1638	1	-	
Sim	209	0,96	0,83 - 1,11	
Ignorado	170	0,86	0,66 - 1,12	
Não se aplica	1966	0,40	0,34 - 0,46	
<b>Número de doses da vacina para Hepatite B</b>				<0,001
3 doses	1047	1	-	
2 doses	147	1,99	1,46 - 2,69	
1 dose	117	2,69	1,95 - 3,70	
0 doses	1338	2,76	1,99 - 3,83	
Não sabe	1334	2,45	1,80 - 3,32	

Tabela 4: Fatores associados com a infecção do vírus da Hepatite B (anti-HBc positivo), análise multivariada. Maranhão, Brasil, 2012-2016 (n=3983).

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>IRR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p valor</b>
<b><u>Município</u></b>				<b>&lt;0,001</b>
Axixá	532	1	-	
Morros	802	2,54	2,02 - 3,20	
Humberto	1064	2,1	1,52 - 2,90	
Icatu	654	1,60	1,05 - 2,43	
Urbano	931	1,66	1,16 - 2,36	
<b>Sexo</b>				0,478
Masculino	1496	1	-	
Feminino	2487	0,96	0,88 - 1,05	
<b>Cor</b>				0,062
Branca	474	1	-	
Preta	651	0,90	0,77 - 1,06	
Outra	2858	0,89	0,81 - 0,99	
<b><u>Idade</u></b>				<b>&lt;0,001</b>
1 a 15 anos	1381	1	-	
16 a 30 anos	1063	2,04	1,56 - 2,68	
31 a 60 anos	1195	3,03	2,13 - 4,29	
Mais de 60 anos	344	3,46	2,45 - 4,88	
<b><u>Escolaridade</u></b>				<b>&lt;0,001</b>
Analfabeto	326	1	-	
1 a 4 anos de estudo	2391	0,94	0,86 - 1,04	
5 ou mais anos de estudo	963	0,74	0,65 - 0,84	
Não se aplica	253	0,53	0,29 - 0,96	
<b>Situação Conjugal</b>				0,383
Sem companheiro	2455	1	-	
Casado	744	1,06	0,96 - 1,17	
União Consensual	738	1,07	0,97 - 1,17	
<b>Transfusão Sanguínea</b>				0,970
Não	3762	1	-	
Sim	180	1,01	0,87 - 1,14	
<b>Consumo de Álcool</b>				0,310
Não	2762	1	-	
Sim	1221	1,05	0,95 - 1,16	
<b><u>Consumo de Drogas</u></b>				<b>0,001</b>
<b><u>Ilícitas</u></b>				
Nunca usou	2378	1	-	
Já usou	299	1,24	1,05 - 1,45	
Usa	332	1,41	1,16 - 1,71	

*Continua*

Continuação

Ignorado	974	1,36	1,15 - 1,60	
<b>Comp. Perfuro Cortantes</b>				0,979
Não	1596	1	-	
Sim	2387	1,01	0,91 - 1,10	
<b>Vida Sexual</b>				0,372
Nunca teve	1607	1	-	
Ativa	1887	1,37	0,87 - 2,15	
Inativa	489	1,29	0,84 - 2,01	
<b>Uso de Preservativo</b>				0,150
Sempre	459	1	-	
Às vezes	743	1,04	0,91 - 1,20	
Nunca	933	1,13	0,99 - 1,30	
Ignorado	241	1,12	0,90 - 1,39	
Não se aplica	1607	*	*	
<b>Número de parceiros</b>				0,767
Apenas 1	1752	1	-	
Mais de 1	243	1,04	0,94 - 1,14	
Ignorado	381	1,06	0,89 - 1,25	
Não se aplica	1607	1,10	0,75 - 1,61	
<b>Promiscuidade</b>				0,613
Não	1638	1	-	
Sim	209	1,01	0,89 - 1,15	
Ignorado	170	0,94	0,80 - 1,12	
Não se aplica	1966	0,94	0,82 - 1,07	
<b><u>No. de doses da vacina para Hepatite B</u></b>				<b>0,041</b>
3 doses	1047	1	-	
2 doses	147	1,31	1,03 - 1,67	
1 dose	117	1,39	1,07 - 1,82	
0 doses	1338	1,19	1,03 - 1,37	
Não sabe	1334	1,23	1,05 - 1,44	

## **APÊNDICES**

APÊNDICE A. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.

ESTUDO DAS HEPATITES B, C E D NOS MUNICÍPIOS DE URBANO SANTOS, HUMBERTO DE CAMPOS E DA REGIÃO DO BAIXO MUNIM, MARANHÃO, BRASIL.

Ficha n.º \_\_\_\_\_ Data do preenchimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Município \_\_\_\_\_ Zona \_\_\_\_\_ Nº setor censitário \_\_\_\_\_

<b>I. IDENTIFICAÇÃO</b>		
Nome:		
Apelido:		
2. Data de nascimento ___/___/___ Idade:		Idade:
3. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino		Sexo:
4. Grau de instrução (0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental Incompleto (2) Ensino Fundamental Completo (3) Ensino Médio Incompleto (4) Ensino Médio Completo	(6) Ensino Superior Incompleto (7) Ensino Superior Completo (8) Não se aplica (9) Não quer responder	Grau de instrução:
5. Local de nascimento:		Lnascimento:
6. Residência atual:		Resdatural:
Mora há quanto tempo:		Moratempo;
Ponto de referência:		
7. Última procedência:		Utimaproa;
8. Outros locais onde morou/trabalhou:		Loctrabalhou:
9. Há quanto tempo morou/trabalhou		Tempotrabalhou:
10. Cor (impressão do entrevistador (1) Preta (2) Branca (3) Marrom 4) Vermelha (5) Amarela (6) Outra:		Cor:
11. Religião (0) Nenhuma (1) Católico (2) Evangélica (3) Outra:		Religião:
12. Estado civil (1) Solteiro (2) Casado (4) Divorciado (5) Viúvo (3) Separado judicialmente (6) União estável/mora junto		Estado civil:
<b>II – OCUPAÇÃO</b>		
13. Atual:		Atualocupação:
14. Pgressa:		Pgressocupação:
<b>III - RENDA FAMILIAR</b>		
15. Renda familiar em salários mínimos: menos de 1 salário mínimo; 1 a 3 salários mínimos; 4 a 6 salários mínimos; (0) 7 a 11 salários mínimos; mais de 11 salários mínimos		Rendafam:
<b>IV - IMUNIZAÇÃO</b>		
16. Cartão de vacina: (1) Sim (2) Não (3) Não sabe		Cartvacina:
17. Vacinação para hepatite B (1) Sim (2) Não (3) Não sabe Quantas doses? 1 dose 2 doses 3 doses		VacinaHB: VacHBdose:
18. Fez anti-Hbs (Teste para Hepatite pós-vacina)? (1) Sim. Se sim, há quanto tempo? ( ). (2) Não		AntiHbs: tempAntiHBS:
19. Doador* (1) Sim. Se sim, nº doações por ano: ( ). (2) Não (3) Não se aplica		Doador: Anodoador:
20. Última aceita: ___/___/___		Ultimaaceita:
21. Transfusão sanguínea (1) Sim (2) Não		Transfussangue:
22. Se sim, data da última transfusão:		Datatransfussangue:
23. Local da ultima transfusão:		Localultimasangue:
<b>VI – DROGAS</b>		
24. Álcool: (1) Sim (2) Não (3) Não se aplica		Alcool:
Tempo de Consumo (anos): Freqüência: diariamente (2) semanalmente (3) esporadicamente		Alcooltemp: Alcoolfreq:

Quantidade (fechar em número exato/copos):_____	Alcoolquant:
Tipo de bebida:_____Abstinência há meses):_____	Alcooltipo:
	Alcoolabst:
25. Drogas Ilícitas (1) Usa 2) Já usou (3) Nunca usou (4) Não respondeu (8) não se aplica	Drogailic:
26. Via: (1) Inalatória (2) Endovenosa	Dorgavia:
27. Seringa própria: (1) Sim (2) Não	Drogaseringaprop:
28. Tipo de droga:	Drogatipo:
<b>VII – ATIVIDADE SEXUAL</b>	
29. Vida sexual:(0) Nunca teve (1) Ativa (2) Inativa (9) Não quer responder (3) Não se aplica	Vidasex:
30. Prática sexual (pregressa e atual) (1) Homem/Mulher (2) Homem/Homem (3) Mulher/Mulher (4) Mulher e Homem (bissexual)	Pratsex:
31. Relação sexual estável: 1) 1 parceiro (2) Mais de 01 parceiro (9) Não quer responder	Sexestavel:
32. Numero de parceiros (+ 2 parceiros em 6 meses): (1) Sim (2) Não (9) Não quis responder	Sexparceirnumero:
33. Preservativo: (1) Sempre (2) Às vezes (3) Nunca (9) Não quer responder	Sexpreserv:
Em caso positivo, usa preservativo para : (1) Proteção contra DST (2) Contraceptivo (3) Não sabe	Sexpreservpara:
<b>VIII-PACIENTE SUBMETIDO A:</b>	
Endoscopia: (1) Sim (2) Não Qts vezes: Local:	Endoscopia: Endoscopiavezes: Endoscopiaocal:
Cirurgia: (1) Sim (2) Não Qual_____	Cirurgia: Cirurgiaqual:
Há quanto tempo (anos):	Cirurgiatemp:
Tratamento Odontológico: (1) extração (2) extração + canal (3) Canal 4) Nunca fez (5) Outro: _____ Há quanto tempo fez o tratamento (anos): _____ Foi com odontólogo (1) Sim Qnd?:_____ Local _____ Foi com protético (1) Sim Qnd?:_____ Local _____	Tratodonto: Tratodontotemp: Odontologo: Odontologoqnd: Odontologoloc: Protetico: Proteticoqnd: Proteticoloc:
Tatuagem (1) Sim. Qnd?:_____ Local _____ (2) Não	Tatuagem: Tatuagemqnd: Tatuagemloc:
Piercing (1) Sim. Qnd?:_____ Local _____ (2) Não	Piercing Piercingqnd: Piercingloc:
Acupuntura (1) Sim. Qnd?:_____ Local _____ (2) Não	Acump: Acumpqnd: Acumploc:
Injeções com seringa de vidro e agulha de metal no passado antes 1993? (1) Sim (2) Não (3) não lembra	Seringavidro:
<b>IX-PERFURO-CORTANTES (Materiais usados)</b>	
Alicate: (1) No salão (4) Salão-individual (2) Salão-compartilhada (5) Casa-individual (3) Casa-compartilhada. (6) Outros materiais: Barbeadores (1)No salão (3) Casa-individual (2) Casa-compartilhada Navalha (1) No salão (3) Casa-individual (2) Casa-compartilhada Pinça depilatória (1)No salão (2) Casa-individual (3) Casa-compartilhada	Alicate:  Barb:  Navalha:  Pinça:

<b>X- EXPOSIÇÃO A MATERIAL BIOLÓGICO</b>		
Lesão de pele (ferimento, perfuração) em acidente, no trabalho, etc. (1)Sim (2)Não (3) Não lembra Qdo Qts vezes?		Lesão: Lesãoqnd: Lesãovezes:
<b>XI-ANTECEDENTES PESSOAIS</b>		
HIV (1)Sim (2)Não (3) Não sabe DST'S (1)Sim (2)Não (3) Não sabe Icterícia (1)Sim (2)Não (3) Não sabe	IRC (1)Sim (2)Não (3) Não sabe Hepatite B (1)Sim (2)Não (3) Não sabe Hepatite C (1)Sim (2)Não (3) Não sabe Outros:	Hiv: Dst: Icter: Irc: HpB: HpC: Outroantecp:
<b>XII – ANTECEDENTES FAMILIARES</b>		
Contato com portadores de Hepatite B-C (1)Sim (2)Não Quem era o portador (1) pai (4) mãe (2) Filhos (5) irmãos (3) esposo(a)/companheiro(a). (6) não domiciliar O portador apresentou (1) Icterícia (2) IRC-Diálise (3) Outros _____		ContatoHpBC: PortHpBC:  Portapresent: Outroantfam:
<b>XIII – ADULTO/ADOLESCENTE (SE SEXO FEMININO)</b>		
Gestante: (1)Sim (2)NãoSe sim, mês de gestação: Realiza pré-natal? (1)Sim (2)Não Nutriz: (1)Sim (2)Não GESTA: _____ PARA: _____ ABORTO: _____ Quando ocorreu o último parto? _____ Onde?Tipo de parto? (1) Vaginal (2) cesárea		Gest: Gestmes Prenatal Nutriz: Gesta: Para: Aborto: Ultimopart: Ondeparto: Tipoparto:
<b>XIV – DE QUAL RAÇA VOCÊ SE CONSIDERA?</b>		
(1) Negra (2) Branca (3) Parda (4) Outra. Qual? _____ Possui parentesco estrangeira conhecida? 1)Sim (2)Não <b>De que origem você se considera?</b> (1) Européia (2) Africana (3) Ameríndia (4) outra		Raça: Outraraça:  Origem:

## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As hepatites virais são doenças que afetam o fígado e que possuem grande importância na saúde pública. Estas doenças na maioria das vezes não têm sintomas e quando apresentam podem ser fatais. Por esta razão convidamos o Senhor (a), a participar da pesquisa **"Estudo das Hepatites B, C e D nos municípios de Urbano Santos, Humberto de Campos e da Região do Baixo Muni, Maranhão, Brasil,"** a ser realizada, nos municípios de Urbano Santos, Arixá, Morros, Icatu e Humberto de Campos, coordenada pela Professora Doutora Adalgisa de Sousa Paiva Ferreira, residente à rua, Mitra, Ed. Maison Lafite Ap 1101, Renascença II, São Luis – MA. Telefone: (98) 3227-39.08; Fax -(98)3227 0131; e-mail [adalgisa@terra.com.br](mailto:adalgisa@terra.com.br). Este projeto tem como objetivo verificar o número de pessoas contaminadas com os vírus das Hepatites B (HBV), C (HCV) e D (HDV) na população dos municípios já citados. Também serão feitos exames de sangue para mostrar se há uma maior facilidade ou dificuldade para o aparecimento e desenvolvimentos dessas hepatites, de onde ela vem, (da África, Europa ou América) e se algum desses vírus tem alguma relação com as raças (branca, negra, indígena). Serão coletadas amostras de 15 mL de sangue. A coleta de sangue poderá causar um leve desconforto local, ou mesmo sensibilização e escurecimento do local de coleta, porém se o senhor (a) pressionar com algodão à parte puncionada, mantendo o braço estendido, sem dobrá-lo, a possibilidade de ficar roxo ou dolorido é muito pequena.

O material utilizado para coleta de sangue será descartado em recipientes apropriados para materiais perfuro-cortante e todos os tubos de sangue serão mantidos em caixas térmicas com gelo. Todas as amostras de sangue serão utilizadas exclusivamente para este projeto. Ao término desta pesquisa o restante do material será descartado.

Em caso de dúvidas e/ou questionamentos relacionados com a ética da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Universidade Federal do Maranhão-HUUFMA, situado na Rua Barão de Itapary, 227, Centro, CEP 65020-070, São Luis-MA, telefone: (98) 2109 1250, email:



cep@huufma.br. Quaisquer outras dúvidas a respeito da pesquisa, entrar em contato com a Prof. Dra. Adalgisa de Sousa Paiva Ferreira pelo telefone (98) 2109 1294.

Para realizar esta pesquisa, contamos com sua colaboração no sentido de responder as perguntas do formulário. Informamos que a pesquisa não lhe trará nenhum prejuízo, não afetará em nada se você tiver fazendo algum tratamento. Não haverá nenhum gasto com sua participação como também não receberá nenhum pagamento. Os exames serão totalmente gratuitos. Será garantido sigilo sobre as informações pessoais, tais como nome e RG. Sua participação não é obrigatória, mas é importante e, a qualquer momento poderá desistir de participar e retirar seu consentimento, como também poderá se recusar a responder quaisquer das questões que lhes causar constrangimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a instituição.

Caso o exame seja positivo para algum dos vírus das hepatites, entraremos em contato para devida orientação. O resultado será de fundamental importância para melhorar o atendimento à população acometida da Hepatite B, C e D como também será usado para fins científicos e será publicado para uso da comunidade acadêmico-científica. Se concordar em participar, favor assinar as duas vias desse documento no final página sendo uma sua e outra do pesquisador. Agradecemos pela sua participação e nos colocamos à sua disposição para quaisquer esclarecimentos.

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL (menor de 18 anos):

São Luís (MA) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Assinatura)

\_\_\_\_\_  
(Nome por extenso)

**ANEXOS**

## ANEXO A. PARECER CONSUBSTANCIADO CEP.

	<b>Universidade Federal do Maranhão</b> <b>Hospital Universitário</b> <b>Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão</b> <b>Comitê de Ética em Pesquisa</b>
<b>PARECER</b> <b>CONSUBSTANCIADO</b>  <b>Tese de Doutorado em Biotecnologia</b>	<b>Nº. do Parecer: 487/2007</b> <b>Nº do Protocolo: 33104-1065/2007</b> <b>Data de Entrada no CEP: 18/07/2007</b> <b>Data da Assembléia: 17/08/2007</b>

**I - Identificação:**

Título do projeto: Genotipagem do vírus da hepatite B em São Luís-Ma.		
Identificação do Pesquisador Responsável: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira		
Identificação da Equipe executora: Lena Maria Barros Fonseca e Adalgisa de Souza Paiva Ferreira		
Instituição onde será realizado: Núcleo de Fígado do Hospital Universitário-UFMA		
Area temática: III	Multicêntrico: NÃO	Cooperação estrangeira: NÃO

**II – Objetivos:**

O presente projeto tem como objetivo principal caracterizar os genótipos do vírus da Hepatite B de portadores crônicos atendidos no núcleo de Fígado do Hospital Universitário-UFMA.

**III- Sumário do projeto:**

O protocolo de pesquisa é um projeto de tese de doutorado, estando estruturado da seguinte forma: resumo do projeto, justificativa do projeto, objetivos, metodologia e estratégias de ação, considerações éticas, agência financiadora, resultados esperados, avaliação crítica e risco em relação ao objetivo final.

No projeto, é apresentada uma exposição conceitual de Hepatite B, como também uma justificativa para o estudo do tema.

Conforme descrito na metodologia, a população em estudo será constituída por todos os indivíduos atendidos no núcleo de Fígado do Hospital Universitário-UFMA, no período da pesquisa. Posteriormente, será calculado o tamanho da amostra, assumindo um erro amostral de 5% e prevalência de infecção crônica de 1%. Não é apresentada a análise estatística dos dados.

No item FINANCIAMENTO E EXECUÇÃO consta que todas as despesas serão subsidiadas pela UFMA, por meio do Laboratório de Estudo Genômicos e de histocompatibilidade Hospital Universitário-UFMA.

**IV- Comentários frente à resolução 196/96 CNS e complementares:**

Levando-se em consideração o que preconiza a resolução 196/96 do CNS, pode-se dizer que o projeto possui relevância científica, que visa assegurar benefícios para a melhoria das condições de saúde da população alvo (III.3, n.o, Lei 8080/90); conta com os recursos humanos necessários, bem como há competência do pesquisador com o projeto proposto (III.3, h).

No cronograma, não é especificado o mês que a coleta de dados será iniciada. Também não foi especificada a equipe executora do projeto. Falta o currículo Lattes da co-orientadora.

No termo de consentimento Livre e Esclarecido, observa-se alguns termos técnicos, não foram especificados os benefícios diretos da participação da pesquisa e a forma de seguro que cobrirá os danos previstos, o endereço do CEP-HUUFMA. É necessário assegurar explicitamente o retorno dos benefícios para os sujeitos envolvidos, conforme preconiza a resolução 196/96-III.3.m.n, seja na forma de assistência, seja na posse dos resultados dos exames, etc, bem como, que os resultados da pesquisa serão usados unicamente para fins científicos (Res 196/96-IV.3.f).



**V - Pendências:**

As pendências foram supridas, tendo importância social e atendendo aos princípios da ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

**VI - Recomendações:**


Não há recomendações a serem feitas para esse protocolo.

**VII - Parecer Consubstanciado do CEP:**

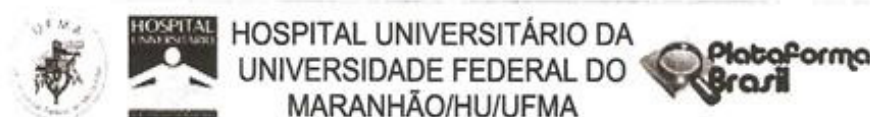
Diante do exposto, o protocolo 33104-1065/07, referente a tese de doutorado sob o título influência da Genotipagem do vírus da hepatite B em São Luis-Ma. é considerado: **APROVADO**

Relatórios parciais (um por ano) devem ser apresentados ao CEP-HUUFMA, sendo o primeiro para 09/10/2008, ou se houver algum evento adverso, emenda ou alteração no protocolo. O relatório final deve ser entregue, acompanhado de cópia do trabalho final gravado em CD RO

São Luís, MA, 09 de outubro de 2007.

  
Wildoberto Batista Gurgel  
Filósofo  
Coordenador do CEP-HUUFMA  
*Ethica homini habitat est*

## ANEXO B. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo das Hepatites B, C e D nos Municípios de Urbanos Santos, Humberto de Campos, e da Região do Baixo Munim, Maranhão, Brasil.

**Pesquisador:** Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 1

**CAAE:** 20935413.5.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 448.731

**Data da Relatoria:** 01/11/2013

**Apresentação do Projeto:**

A hepatite viral é uma doença provocada por diferentes agentes etiológicos que apresentam particularidades importantes em suas características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 350 milhões e 170 milhões de pessoas estejam infectadas com os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV), respectivamente. A infecção pelo vírus da hepatite D (HDV) tem distribuição geográfica heterogênea, estimando-se cerca de 18 milhões de infectados pelo HDV entre os 350 milhões de portadores crônicos do HBV. Estudo transversal com 4000 participantes para conhecer a prevalência de hepatites virais e caracterizar os genótipos e subgenótipos desses vírus nos municípios de Urbano Santos, Humberto de Campos e de municípios da região do Baixo Munim (Axixá, Morros e Icatú)-MA. Serão submetidos à coleta de 15 ml de sangue periférico para realização dos seguintes marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBc e anti-HBs, anti-HDV e anti-HCV que serão realizados no Laboratório Central do Estado do Maranhão (LACEN), através da técnica do ensaio imunoenzimático (ELISA) sendo os testes de biologia molecular no CEPEC (Com a orientação do Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical da Faculdade de Medicina da USP LGHT-FM/USP). O DNA e RNA viral serão extraídos de soro ou plasma. Os dados serão analisados utilizando o programa EPI-INFO (2000) do CDC de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227  
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070  
 UF: MA Município: SAO LUIS  
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 448.731

Protocolo com temática relevante com proposta de diagnóstico precoce e conhecimento da prevalência das hepatites na região estudada trazendo impacto social de grande relevância. Estudo aprovado anterior à plataforma Brasil e inserido com emenda solicitando inclusão de novos participantes, prorrogação de execução e substituição da palavra "prevalência para Estudo" do título do estudo, sendo justificado que a alteração não reflete na metodologia. A inclusão de novos pesquisadores e prorrogação do tempo está associada ao número da amostra (4.000 participantes.)

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo cumpre com as exigências em relação aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) orçamento e currículo do(s) pesquisador(es). Apresenta justificativa para solicitação de emenda. Atende, portanto às exigências da Resolução CNS/MS nº 466/12.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Protocolo aprovado antes da plataforma Brasil com inserção de emenda com solicitações referente à prorrogação do tempo de coleta, inclusão de novos pesquisadores e modificações no título original. Documentos apresentados para justificativa da solicitação foram analisados sendo a emenda considerada aprovada.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PROTOCOLO APROVADO por atender aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12). Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas à plataforma encaminhada ao CEP-HUUFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227  
Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070  
UF: MA Município: SAO LUIS  
Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br

## ANEXO C: NORMAS DE SUBMISSÃO



7901 Stoneridge Drive, Suite  
501,  
Pleasanton, CA 94588, USA  
**Telephone:** +1-925-223-8242  
**Fax:** +1-925-223-8243  
**E-mail:** bpgoffice@wjgnet.com  
**https://www.wjgnet.com**

**First published:** June 30, 2015

**Last updated:** December 20, 2017

**Guidelines for Manuscript Preparation and Submission: Retrospective Study**

You can use the following checklist to help you fulfill the requirements for manuscript submission.

**1 FIRST SECTION OF WRITING REQUIREMENTS YES or NO**

- 1.1 Title [ ]
- 1.2 Authorship [ ]
- 1.3 Institution [ ]
- 1.4 ORCID number [ ]
- 1.5 Supportive foundations [ ]
- 1.6 Correspondence to [ ]
- 1.7 Abstract [ ]
- 1.8 Key words [ ]
- 1.9 Core tip [ ]

**2 SECOND SECTION OF WRITING REQUIREMENTS YES or NO**

- 2.1 Main text [ ]
- 2.2 Biostatistics [ ]
- 2.3 Units [ ]
- 2.4 Illustrations [ ]
- 2.5 Tables [ ]
- 2.6 Notes in illustrations and tables [ ]

- 2.7 Abbreviations [ ]
- 2.8 Italics [ ]
- 2.9 Acknowledgments [ ]
- 2.10 References [ ]

### 3 ETHICS POLICIES/STATEMENTS YES or NO

- 3.1 Institutional review board [ ]
- 3.2 Informed consent [ ]
- 3.3 Conflict-of-interest [ ]

### 4 LANGUAGE EDITING FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED BY NON-NATIVE SPEAKERS OF ENGLISH YES or NO

### 5 COPYRIGHT LICENSE AGREEMENT YES or NO

### 6 STEPS FOR SUBMITTING MANUSCRIPTS YES or NO

#### 1 FIRST SECTION OF WRITING REQUIREMENTS

All contributions should be written in English; the authors may use either UK or US English language, but the chosen English language usage must be consistent throughout the document. All articles must be prepared with Word-processing Software, using 12 pt Book Antiqua font and 1.5 line spacing with ample margins. Required information for each of the manuscript sections is as follows:

**1.1 Title.** The title should summarize the core content of the manuscript, so that the reader may readily understand the key concepts and important findings presented within. This type of succinct and impactful statement will serve to catch readers' attention and stimulate their interest in reading the abstract and/or downloading the full paper. It is also strongly recommended that the title include one or two of the key words associated with the manuscript's topical content, to facilitate the paper being readily found by electronic searches of public databases, such as Google or PubMed. Finally, a succinct and impactful title will include minimal nonfunctional words, such as "a", "an", "the", and "roles of", and will avoid non-standard abbreviations.

**1.2 Authorship.** Authorship credit should be given in accordance with the standard proposed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (<http://www.icmje.org/>). Specifically, authorship is merited by (1) substantial contributions to conception and design of the study, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (2) drafting the article or making critical revisions related to important intellectual content of the manuscript; and (3) final approval of the version of the article to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.



Designation of co-first authors and co-corresponding authors is not permitted. Author names (unabbreviated) should be given as first name, middle name (acronym, with no period), and family (sur)name, and typed in bold with the first letter capitalized; a hyphen should be included between the syllables of Chinese names. For example, **Jason Lamontagne, Laura F Steel, Paul V Harper Jr, Bo Yuan, and Wei-Hong Tang.**

**1.3 Institution.** Author names (unabbreviated) should be given first as first name, middle name (acronym, with no period), and family (sur)name, and typed in bold with the first letter capitalized, with a hyphen included between the syllables of Chinese names, followed by the complete name of the affiliated institution, city, province/state, postcode, and country typed in non-bold. For example, **Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei**, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China. In the case that multiple authors represent a single institution, the authors will be listed together for that institution; for example, **Giuseppe Losurdo, Domenico Piscitelli, Antonio Giangaspero, Mariabatrice Principi, Francesca Buffelli, Floriana Giorgio, Lucia Montenegro, Claudia Sorrentino, Annacinzia Amoruso, Enzo Ierardi, Alfredo**

**Di Leo**, Gastroenterology Section, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, 70124 Bari, Italy. In the case that one author represents multiple institutions, the institutions will be listed separately; for example, **Jun Wen**, Department of Liver Surgery and Liver Transplantation Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

**Jun Wen**, Department of General Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan Province, China

**1.4 ORCID number.** ORCID provides a persistent digital identifier that distinguishes you from every other researcher and, through integration in key research workflows such as manuscript and grant submissions, supports automated linkages between you and your professional activities, thereby ensuring that your work is recognized. Please visit the ORCID website at <https://orcid.org/> for more information. All authors must provide their personal ORCID registration number. For example, Marcos Pasarín (0000-0002-4122-1235); Juan G Abalde (0000-0002-4392-660X); Eleonora Liguori (0000-0002-0244-927X); Beverley Kok (0000-0002-1727-5030); Vincenzo La Mura (0000-0003-4685-7184).

**1.5 Supportive foundations.** The approved grant application form(s) will be released online, together with the manuscript in order for readers to obtain more information about the study and to increase the likelihood of subsequent citation. Our purpose of publishing the approved grant application form(s) is to promote efficient academic communication, accelerate scientific progress in the related field, and improve productive sharing of research ideas.

**Supportive foundation acknowledgment:** The complete name(s) of supportive foundation(s) and identification number(s) of grants or other financial support will be provided on the title page of all submitted manuscripts using the following format:

**Supported by** the National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

**1.6 Correspondence to.** Only one corresponding author is allowed. Designation of co-corresponding authors is not permitted. The corresponding author's contact information should be provided in the following format: Author names (unabbreviated) should be followed by the author's title in bold, and the affiliation, complete name of institution, present address, city, province/state, postcode, country, and E-mail typed in non-bold. All the letters in the E-mail address should be typed in lowercase, and separated from the country by a period and a space. For example, **Andrzej S Tarnawski, MD, PhD, DSc (Med), Professor of Medicine, Chief,** Gastroenterology, VA Long Beach

Health Care System, University of California, Irvine, 5901 E Seventh St, Long Beach, CA 90822, United States.  
[astarnaw@uci.edu](mailto:astarnaw@uci.edu)

**1.7 Abstract.** An informative, structured abstract of no less than 246 words should accompany each manuscript. The Abstract will be structured into the following sections, adhering to the word count thresholds indicated in parentheses:

**AIM** (no more than 20 words)

The purpose of the study should be stated clearly, with no or minimal background information, following the format of: "To investigate/study/determine..."

**METHODS** (no less than 80 words)

You should present the materials and methods used for all of the data presented in the proceeding Results section of the abstract.

**RESULTS** (no less than 120 words)

You should present *P* values where appropriate. You must provide relevant data to illustrate how the statistical values were obtained, e.g.,  $6.92 \pm 3.86$  vs  $3.61 \pm 1.67$ ,  $P <$

0.001.

**CONCLUSION** (no more than 26 words)

You should present your findings and implications that are within the scope of the data you have presented in the preceding Results section. The conclusion should be written in the present tense.

**1.8 Key words.** Please list 5-10 key words for each paper, which reflect the content of the study and are selected mainly from the meSH Tree. Each key word is to be typed with the first letter capitalized, and separated by a semicolon, with no period at the end; for example, Colorectal cancer; Epigenetic analysis

**1.9 Core tip.** Please write a summary of no more than 100 words to present the core content of your manuscript, highlighting the most innovative and important findings and/or arguments. The purpose of the Core

Tip is to attract readers' interest for reading the full version of your article and increasing the impact of your article in your field of study.

## 2 SECOND SECTION OF WRITING REQUIREMENTS

**2.1 Main text.** The main text contains Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Acknowledgments, and References.

**2.2 Biostatistics.** Any manuscript describing a study (basic research and clinical research) that used biostatistics must include a statement in the Materials and Methods section affirming that the statistical review of the study was performed by a biomedical statistician. Statistical review is performed before the submission or after peer-review. The author invites an expert in Biomedical Statistics to evaluate the statistical method(s) used in the study, including but not limited to the *t*-test (group or paired comparisons), chi-square test, riddit, probit, logit and regression (linear, curvilinear, or stepwise) modeling, correlation, analysis of variance, and analysis of covariance. The review by the biomedical statistician is conducted with respect to the following points: (1) Statistical methods are adequately and appropriately described when they are used to verify the results; (2) Statistical techniques are suitable or correct, and compliant with the following Baishideng Publishing Group (BPG) directives; (3) Only homogeneous data can be averaged. Standard deviations are preferred to standard errors. The number of observations and subjects (*n*) is given. Losses in observations, such as drop-outs from the study, are reported; (4) Values, such as ED50, LD50, and IC50, have the 95% confidence limits calculated and have been compared by weighted probit modeling (using the functions described by Bliss and Finney); and (5) The word "significantly" is replaced by its synonyms (if it indicates extent) or the *P* value (if it indicates statistical significance). Statistical data should be expressed as mean  $\pm$  SD or mean  $\pm$  SE. Common statistical expressions are identified as: *t*-test as *t*; *F*-test as *F*; chi-square test as  $\chi^2$ ; relative coefficient as *r*; degree of freedom as *df*; number of samples as *n*; and probability as *P*.

**Sample wording:** The statistical methods of this study were reviewed by [name(s) of individual(s)] from [name(s) of organization(s)]...

If a biostatistics editor is employed by the authors, the person's name (first name and family (sur)name), qualifications, and contact information must be submitted to the editorial office in the form of a letter of confirmation of service. If the biostatistics editing was performed by a commercial service provider, the company's name and contact information, including URL and E-mail or phone number, must be submitted to the editorial office in the form of a letter of confirmation of service. The letters of confirmation of service must include the corresponding author's name (first name and family (sur)name) and contact information (E-mail and phone number), and the manuscript title.

**2.3 Units.** Use SI units. For example: body mass, *m* (B) = 78 kg; blood pressure, *p* (B) = 16.2/12.3 kPa; incubation time, *t* (incubation) = 96 h; blood glucose concentration, *c*

(glucose) =  $6.4 \pm 2.1$  mmol/L; blood CEA mass concentration, p (CEA) = 8.6-24.5 g/L; CO<sub>2</sub> volume fraction, 50 mL/L CO<sub>2</sub>, not 5% CO<sub>2</sub>; likewise, for 40 g/L formaldehyde, not 10% formalin; and mass fraction, 8 ng/g, *etc.* Arabic numerals such as 23,243,641 (*i.e.*, 23 million, 243 thousand, and 641) should be written as 23243641, with no commas or spaces. The format for how to accurately write common units and quantities can be found at: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/189>.

**2.4 Illustrations.** Figures must be presented in the order that they appear in the main text of the manuscript (numbered as 1, 2, 3, *etc.*). All figures must have a detailed figure legend that provides a clear and comprehensive description of the information presented in the figure, so that the reader can understand without having to refer back to any other portion of the manuscript.

It is necessary to keep all elements compiled in a line-art image. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined in the legend text rather than on the bar itself. Figure file names should identify the figure and panel. Avoid layering type directly over shaded or textured areas in the figure. Uniform presentation should be used for figures showing the same or similar contents; for

example, “**Figure 1 Pathological changes of atrophic gastritis after treatment.** A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...”.

**2.5 Tables.** Tables must be presented in the order that they appear in the main text of the manuscript (numbered as 1, 2, 3, *etc.*). A brief, one-line title must be provided for each table. Detailed legends should not be included under tables, instead having the information presented in the main text where applicable; the information should complement, but not duplicate the text. Use one horizontal line under the title, a second under the column headings, and a third below the last row of the Table (being above any footnotes). Vertical lines and italics should be omitted.

Please note that tables embedded as Excel files within the manuscript are NOT acceptable. Tables made in Excel should be copied and pasted into the manuscript Word file. All tables will be located at the very end of your article document, following the figures. Any tables submitted that are longer/larger than two pages will be published as online-only supplementary material.

Tables must be primarily cell-based and fully editable. Do not use the following to organize data or structure the table: (1) Returns (“Enter” key); (2) Tabs; (3) Spaces; (4)

Colored text; (5) Cell shading; and (6) Cells within cells. The software used should be Word (preferred) or Excel. BPG does not allow for graphics, boxes or embedded tables to appear in the main body of the manuscript.

**2.6 Notes in illustrations and tables.** Data with statistical significance in a figure or table should be denoted using superscripted alphabetical lettering, such as <sup>a</sup>*P* < 0.05 and <sup>b</sup>*P* < 0.01. If there are other series of *P* values, the alphabetical subscripted denotation format is continued, such as <sup>c</sup>*P* < 0.05 vs control, <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs control, <sup>e</sup>*P* < 0.05 vs group A, and <sup>f</sup>*P* < 0.01 vs group B. Data that are not statistically significant should not be denoted, *i.e.*, *P* >

0.05 is not an allowed denotation.

Other notes in tables or under illustrations should be expressed as F<sup>1</sup>, F<sup>2</sup>, F<sup>3</sup>, or sometimes as other superscripted symbols (Arabic numerals). In a multi-curve illustration, each curve should be labeled with ●, ○, ■, □, ▲, △, *etc.*, in a specified sequence.

**2.7 Abbreviations.** Standard abbreviations should be defined in the abstract and in the main body of the manuscript upon first mention in the text. In general, terms should not be abbreviated unless they are used three times or more and the abbreviation is helpful to the reader. Permissible abbreviations are listed in Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Biological and Medical Editors and Authors (Ed. Baron DN, 1988) published by The Royal Society of Medicine, London. Certain commonly used abbreviations, such as DNA, RNA, HIV, LD50, PCR, HBV, ECG, WBC, RBC, CT, ESR, CSF, IgG, ELISA, PBS, ATP, EDTA, and mAb, do not need to be defined and can be used directly.

**2.8 Italics.** Quantities: *t*, time or temperature; *c*, concentration; *A*, area; *l*, length; *m*, mass; *V*, volume. Genotypes: *gyrA*, *arg 1*, *c myc*, *c fos*, *etc.* Restriction enzymes: *EcoRI*, *HindI*, *BamHI*, *Kbo I*, *Kpn I*, *etc.* Biological nomenclature: *H. pylori*, *E. coli*, *etc.* Latin terms: *i.e.*, *e.g.*, *via*, *etc.*

**2.9 Acknowledgments.** Brief acknowledgments of persons who have made genuine contributions to the manuscript and who endorse the data and conclusions should be included. Authors are responsible for obtaining written permission to use any copyrighted text and/or illustrations.

**2.10 References.** Retrospective study should be composed of detailed contents, comparisons, and evaluations in relation to other published relevant articles, and an in-depth discussion. Please don't use informal publications. For seminal references, however, the publication date is not strictly limited. You should always cite references that are relevant to your article. Citing more than five references in a single citation, even when separated by a hyphen, should be avoided; for example <sup>[1-6]</sup>, <sup>[2-14]</sup>, and <sup>[1,3,4-10,22]</sup> are all considered inappropriate reference citations. Moreover, authors should not cite their own unrelated published articles. Citation of references not indexed on PubMed is discouraged, but if a reference that is not indexed by PubMed is necessary, you must provide BPG with a printed copy of the first page of the full article. Please update the format of all the references according to the Format for references guidelines. The accuracy of the information of journal citations is very important. We will interlink all references with DOIs in an XML file, so that readers can immediately access the abstracts of cited articles online.

This section includes Coding system, PMID and DOI, Style for journal references, Style for book references, and Format for references (Examples). Specific requirements are as follows: (1) **Coding system**

The author should number the references in Arabic numerals according to the citation order in the text. The reference numbers will be superscripted in square brackets at the end of the sentence with the citation content or after the cited author's name, with no spaces. For example, "Crohn's disease (CD) is associated with increased intestinal permeability<sup>[1,2]</sup>." If references are cited directly in the text, they should be included with the direct citation content within the text; for example, "From references<sup>[19,22-24]</sup>, we know that..." Before submitting your manuscript, please ensure that the order of citations in the text is the same as in the references section,

and also ensure the spelling accuracy of the authors' names. Do not list the same citation twice (*i.e.*, with two different numbers).

### (2) PMID and DOI

Please provide the PMID number, which is the serial number that roots the abstract for that publication into the PubMed index, and the CrossRef DOI® (Digital Object Identifier) name, which is a unique string created to identify a piece of scholarly content in the online environment for each reference in the References section. The PMID number at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> and the DOI name can be found at <http://www.crossref.org/SimpleTextQuery/>. The numbers will be used in the electronic (E)-version of the manuscript.

### (3) Style for journal references

For authors' names, the name of the first author should be typed in bold letters; the family (sur)name of all authors should be typed with the first letter capitalized, followed by their abbreviated first and middle initials. For example, an article by Lian-Sheng Ma and Bo-Rong Pan will be written as Ma LS and Pan BR. The title of the cited article will be written in sentence case. The journal title will be written in its abbreviated form (as shown in PubMed) in italics and followed by the article publication information (not italicized), including the publication date, volume number (in bold numbers), and start page through end page (separated by a hyphen, with no space). The PMID and DOI will follow this information and be written as [PMID: 11819634 DOI: 10.3748/wjg.13.5396].

### (4) Style for book references

For the authors' names, the name of the first author should be typed in bold letters. The family (sur)name of all authors should be typed with the initial letter capitalized, followed by their abbreviated middle and first initials. The book title will follow the authors' names and not be italicized. The publication information will follow, written as punctuated here: publication number, publication place: publication press, year: start page-end page.

BPG uses the reference style outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), also referred to as the "Vancouver" style. Example formats are listed below. Additional examples are in the [ICMJE sample references](#).

Journal name abbreviations should be those found in the [National Center for Biotechnology Information databases](#).

## PRINT JOURNALS

### English-language journal articles (list all authors and include the PMID and DOI, where applicable):

- 1 Ma L**, Chua MS, Andrisani O, So S. Epigenetics in hepatocellular carcinoma: An update and future therapy perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 333-345 [PMID: 24574704 PMID: PMC3923010 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.333]

### Chinese-language journal articles (list all authors and include the PMID and DOI, where applicable):

- 2 Zhang ZM**, Deng H, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Liu LM, Wan BJ, Zhu MW. Strategies for diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25: 2597-2604 [DOI: 10.11569/wcj.v25.i29.2597]

**In press articles:**

- 3 **Sipos F**, Constantinovits M, Valcz G, Tulassay Z, Múzes G. Association of hepatocyte-derived growth factor receptor/caudal type homeobox 2 co-expression with mucosal regeneration in active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015; In press

**Organization as author:**

- 4 **Diabetes Prevention Program Research Group**. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002; **40**: 679-686 [PMID: 12411462]

**Both individual authors and an organization as author:**

- 5 **Vallancien G**, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1, 274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003; **169**: 2257-2261 [PMID: 12771764]

**No author given:**

- 6 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; **325**: 184 [PMID: 12142303]

**Volume with supplement:**

- 7 **Geraud G**, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 2002; **42** Suppl 2: S93-99 [PMID: 12028325]

**Issue with no volume:**

- 8 **Banit DM**, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (**401**): 230-238 [PMID: 12151900]

**No volume or issue:**

- 9 Outreach: Bringing HIV-positive individuals into care. *HRSA Careaction* 2002; 1-6 [PMID: 12154804]

**BOOKS****Individual author(s):**

- 10 **Sherlock S**, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell Sci Pub, 1993: 258-296

**Chapter in a book (list all authors):**

- 11 **Lam SK**. Academic investigator's perspectives of medical treatment for peptic ulcer. In: Swabb EA, Azabo S. Ulcer disease: investigation and basis for therapy. New York: Marcel Dekker, 1991: 431-450

**Author(s) and editor(s):**

- 12 Breedlove GK**, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wieczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services, 2001: 20-34

#### CONFERENCE-RELATED ARTICLES

##### Conference proceedings:

- 13 Harnden P**, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ cell tumours Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer, 2002: 30-56

##### Conference papers:

- 14 Christensen S**, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002: 182-191

#### ELECTRONIC JOURNALS

##### Electronic journals (list all authors):

- 15 Huynen MMTE**, Martens P, Hilderink HBM. The health impacts of globalisation: a conceptual framework. Global Health. 2005; 1: 14. Available from:  
<https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-8603-1-14> doi.org/10.1186/1744-8603-1-14 [PMID: 21501219 DOI: 10.1186/1744-8603-1-14]

#### PATENTS

##### Patents (list all authors):

- 16 Pagedas AC**, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1

#### CLINICAL TRIAL

- 17 Cannon R**. Riloncept to improve artery function in patients with atherosclerosis. [accessed 2015 Apr 25]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00417417>  
 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00417417

#### DEPOSITED ARTICLES (preprints, e-prints, or arXiv)

- 18 Krick T**, Shub DA, Verstraete N, Ferreiro DU, Alonso LG, Shub M, et al. Amino acid metabolism conflicts with protein diversity; 1991. Preprint. Available from: arXiv:1403.3301v1. Cited 17 March 2014.

#### PUBLISHED MEDIA (print or online newspapers and magazine articles)

- 19 Fountain H**. For Already Vulnerable Penguins, Study Finds Climate Change Is Another Danger. The New York Times. 29 Jan 2014. Available from:  
<http://www.nytimes.com/2014/01/30/science/earth/climate-change-taking-toll-on-penguins-study-finds.html>  
 Cited 17 March 2014.



**NEW MEDIA** (blogs, web sites, or other written works)

**20 Allen L.** Announcing PLOS Blogs. 2010 Sep 1 [cited 17 March 2014]. In: PLOS Blogs [Internet]. San Francisco: PLOS 2006 - . [about 2 screens]. Available from: <http://blogs.plos.org/plos/2010/09/announcing-plos-blogs/>.

**MASTERS' THESES OR DOCTORAL DISSERTATIONS**

**21 Wells A.** Exploring the development of the independent, electronic, scholarly journal.

M.Sc. Thesis, The University of Sheffield. 1999. Available from: <http://cumincad.scix.net/cgi-bin/works/Show?2e09>

**DATABASES AND REPOSITORIES** (Figshare or arXiv)

**22 Roberts SB.** QPX Genome Browser Feature Tracks; 2013 [cited 2013 Oct 5]. Database:

figshare [Internet]. Available from: [http://figshare.com/articles/QPX\\_Genome\\_Browser\\_Feature\\_Tracks/701214](http://figshare.com/articles/QPX_Genome_Browser_Feature_Tracks/701214) **MULTIMEDIA** (videos, movies, or TV shows)

**23 Hitchcock A,** producer and director. Rear Window [Film]; 1954. Los Angeles: MGM.

**3 ETHICS POLICIES/STATEMENTS**

**3.1 Institutional review board.** Any article describing a study (basic research and clinical research) involving human and/or animal subjects is required to have the institutional review board (IRB) name, whether institutional (part of the author(s)' academic/medical institution, such as the Oak Grove Children's Hospital Institutional Review Board) or commercial/independent/private (contracted for-profit organizations, such as the ClinicCare Coalition for Human Rights Institutional Review Board), stated explicitly on the title page.

**3.2 Informed consent.** Any research article describing a study (clinical research and case report) involving humans should contain a statement in the title page clearly stating that all involved persons (subjects or legally authorized representative) gave their informed consent (written or verbal, as appropriate) prior to study inclusion. In general, the BPG requires that any and all details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted or anonymized. In the rare situation that a study participant's identifiable information is crucial to the case presentation, the statement of informed consent is absolutely necessary, unless the participant is deceased.

**3.3 Conflict-of-interest.** A conflict-of-interest statement is required for all article and study types. In the interests of transparency and helping reviewers to assess any potential bias in a study's design, interpretation of its results, or presentation of its scientific/medical content, the BPG requires all authors of each paper to declare on the title page any conflicting interests (including but not limited to commercial, personal, political, intellectual, or religious interests) that are related to the work submitted for consideration of publication.

#### **4 LANGUAGE EDITING FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED BY NON-NATIVE SPEAKERS OF ENGLISH**

We will, with the right attitude and approach, cooperate with authors who are not native speakers of English so that they may successfully complete the final publication of their manuscripts. Quality control of a manuscript's language is not negotiable with the BPG or any of its journals. The language of the manuscript must meet the requirements of academic publishing.

For manuscripts submitted by non-native speakers of English, the authors are required to provide a language editing certificate which will serve to verify that the language of the manuscript has reached grade A. Before the manuscript is finally published, the language of the manuscript must also pass the proofreading test by an English language editor (native or non-native) who will be designated at the discretion of the journal's editorial office.

We strongly recommend that authors use language editing services provided by the following biomedical editing companies, based on their good reputation and reliable quality:

**Filipodia Publishing, LLC:** <http://www.filipodia.com/>

**MedE Editing Group:** <http://meditorexpert.com>

**American Journal Experts:** <http://www.aje.com>

**Nature Publishing Group Language Editing:** <http://languageediting.nature.com> These companies often provide several different types of language editing services, typically including proofreading, standard editing, extensive editing, and rewriting. We strongly recommend that authors use the extensive editing service so as to completely address the language problems of the manuscript. For example, extensive editing will involve editing the manuscript for proper grammar and spelling and the correct usage of articles, prepositions, conjunctions, abbreviations, punctuation, italic font of Latin words, biomedical terms, tenses, active voice and passive voice, and sentence structure, as well as checking of the academic rules and norms, and for scientific misconduct, details of the materials and methods, manuscript integrity, manuscript title appropriateness, logical organization of the Introduction, Results and Discussion sections, and image features. After authors confirm the revisions made during the professional editing process, the companies listed above should provide authors with an official manuscript language editing certificate, through which the company guarantees that the language of the manuscript has reached grade A.

#### **5 COPYRIGHT LICENSE AGREEMENT**

Application for copyright license agreement will be made by written declaration of and attestation to the following:

- (1) The copyright on any open access article in a journal published by BPG is retained by the author(s).
- (2) Author(s) grant BPG the license to publish the article and identify itself as the original publisher.
- (3) Author(s) grant any third party the right to use the article freely as long as its integrity is maintained and its original authors, citation details, and publisher are identified.

#### **6 STEPS FOR SUBMITTING MANUSCRIPTS**

**Step 1: Create an account for correspondence.** Please open the F6Publishing page (<https://www.f6publishing.com/Forms/Main/Login.aspx>) and click 'Corresponding

Author Register' to provide the corresponding author's Personal Information and Institution-Related Information. When the complete information has been typed in, please click the Submit button, and the system will automatically send you a user name and password *via* e-mail.

**Note:** All authors' ORCID numbers need to be submitted when creating an account for correspondence. To obtain an ORCID number, please visit: <https://orcid.org/>.

**Step 2: Login to F6Publishing.** After receipt of the user name and password for the corresponding author, please login to F6Publishing by clicking 'Author Login'. After login, click 'Start New Submission' and find the Manuscript General Information zone, in which the corresponding author should fill in the information for the fields of Journal, Manuscript Title, Country of Manuscript Source, Manuscript Source, Invited Manuscript ID, Funding Agency and Grant Number, Manuscript Scope, Specialty, Manuscript Type, Abstract, Keywords, Core Tip, and Cover Letter. After information in all fields is completed, click either 'Save & Continue' or 'Skip & Continue'. If you want to modify the information at this step, please click 'Go Back'.

**Note:** In the F6Publishing system, the \* denotes Required Fields.

**Step 3: All author list.** The corresponding author submits the information for all authors in an order based on their contributions to the manuscript. Co-first authors and co-corresponding authors are not allowed. Personal Information and Institution-Related Information should be submitted for each author. The corresponding author should ensure that all information provided for the Institution-Related Information and Correspondence To fields is correct.

**Note:** Please check the box in front of 'Is Corresponding Author' to confirm and formally attest to the corresponding author status for the person providing the information.

**Step 4: Upload manuscript and relevant files.** First, for all manuscripts involving human studies and/or animal experiments, author(s) must submit the related formal ethics documents that were reviewed and approved by their local ethical review committee. This is mandatory and is one of the determining factors for whether or not the manuscript will be sent for peer review. If human and animal studies received waiver of the approval requirement from the ethics committee, the author(s) must provide an official statement to this effect generated by the ethics committee. The ethics and relevant document(s) required for the Retrospective Study and the methods for uploading these documents are described below:

Manuscript Type	Name(s) of ethics and relevant documents required	Sample

<b>Retrospective Study</b>	(1 of 5) <b>Institutional Review Board Approval Form or Document</b> Please upload the PDF version of the Institutional Review Board's official approval to the system.	<a href="#">Download</a>
	(2 of 5) <b>Signed Informed Consent Form(s) or Document(s)</b> Please upload the PDF version of the Informed Consent Form that has been signed by all subjects and investigators of the study.	<a href="#">Download</a>
	(3 of 5) <b>Conflict-of-Interest Disclosure Form</b>	<a href="#">Download</a>
	Please download the fillable ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest (PDF), fill it in, and then upload the completed PDF version to the system. <b>Note:</b> The Corresponding Author is responsible for filling out a Conflict-of-Interest Disclosure Form.	
	(4 of 5) <b>Copyright License Agreement</b> Please upload the PDF version of the Copyright License Agreement Form that has been signed by all authors.	<a href="#">Download</a>
	(5 of 5) <b>Biostatistics Review Certificate</b> Please upload the PDF version of a statement affirming that the statistical review of the study was performed by a biomedical statistician to the system.	<a href="#">Download</a>

Click the radio button (left screen) for the file type you will upload. Then, select the corresponding file(s) you will upload by clicking the 'Browse' button (right screen) and choosing the file from your computer system. The file(s) you have selected for uploading will appear in the 'Uploaded Files' box. The file uploading will be initiated by clicking the 'Submit' button (right screen). All tables and images (figures) MUST be EMBEDDED in the manuscript file; there is not a separate submission step for the tables and figures. **Note:** After the manuscript and related documents are uploaded, click the 'Submit' button to submit all documents. Once the documents are submitted, no further changes are allowed.

After the submission, all authors will receive an e-mail notification of receipt of the manuscript. If authors have not received the manuscript receipt or if they encountered technical problems when uploading the manuscript, please contact the F6Publishing team via the Help Desk (<https://www.f6publishing.com/Helpdesk>) or by sending an e-mail to [submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com).