



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL - MECS

**FATORES QUE INTERFEREM NA ADESÃO AO TRATAMENTO DE  
INDIVÍDUOS COM HEPATITE B E/OU D ATENDIDOS EM UMA  
UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**HEMESON LIRA DE MOURA**

RIO BRANCO – ACRE  
2018

HEMESON LIRA DE MOURA

**FATORES QUE INTERFEREM NA ADESÃO AO TRATAMENTO DE  
INDIVÍDUOS COM HEPATITE B E/OU D ATENDIDOS EM UMA  
UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Acre como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

**Orientador: Profa. Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso**

RIO BRANCO – ACRE  
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL - MECS

**FATORES QUE INTERFEREM NA ADESÃO AO TRATAMENTO DE  
INDIVÍDUOS COM HEPATITE B E/OU D ATENDIDOS EM UMA  
UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**Discente:** Hemeson Lira de Moura

**COMISSÃO EXAMINADORA**

**Presidente:** Profa. Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso (Orientadora)  
Universidade Federal do Acre – UFAC

**Examinadores:**

---

Profa. Dra. Andréia Fernandes Brilhante  
Membro Externo

---

Prof. Dr. Ricardo de Araújo Marques  
Membro Externo

**Data da Aprovação: 19/03/2018**

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas MECS para o formato da  
Dissertação foram contempladas

---

Profa. Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso

## Formato da Qualificação

<b>Projeto</b>	
<b>Projeto com Resultados Parciais</b>	
<b>Projeto com Resultados e Discussão Parciais</b>	
<b>Dissertação com Artigos Completo e Resultados Parciais</b>	
<b>Dissertação no Modelo Tradicional Com Capítulos Completos e Resultados Parciais</b>	
<b>Dissertação Completa no Modelo de Artigo</b>	
<b>Dissertação Completa no Modelo Tradicional</b>	<b>x</b>

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

---

M929f Moura, Hemeson Lira de, 1990-

Fatores que interferem na adesão ao tratamento de indivíduos com hepatite B e ou D atendidos em uma unidade de referência da Amazônia Ocidental / Hemeson Lira de Moura. – 2018.

74 f.: il.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Rio Branco, 2018.

Incluem referências bibliográficas, apêndices e anexos.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristiane de Oliveira Cardoso.

1. Hepatite. 2. Medicação. 3. Amazônia Ocidental brasileira. I. Título.

CDD: 616

---

Bibliotecária: Maria do Socorro de Oliveira Cordeiro CRB-11/667

*Dedico à minha família, especialmente ao meu Pai,  
Hamilton, para que, tendo como base meu esforço  
para conclusão deste trabalho, possa também  
superar os dias escuros que têm passado.*

## **AGRADECIMENTOS**

Foram longos e intermináveis dois anos de preparação, hoje estou encerrando mais um ciclo (ou talvez iniciando mais um) e realmente só tenho um sentimento no peito: Gratidão!

Agradeço inicialmente à Deus, mestre divino que permitiu que tudo isto acontecesse.

A todos os professores que serviram como alicerce para construção de conhecimento, em especial à minha orientadora Profa. Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso, por proporcionar momentos de desespero que foram fundamentais para meu crescimento científico, suas orientações, otimismo e percepções sobre a pesquisa me conduziram a chegar até aqui, por isso, meu agradecimento.

À minha família fonte inesgotável de amor, minha mãe, Dona Socorro, que apesar do meu pessimismo nunca deixou de me incentivar e acreditar que tudo acabaria bem, agradeço ainda pelas broncas quando eu exagerava na correria louca que vivia e pelo apoio incondicional, sou seu eterno fã. Ao meu Pai, que sempre esteve comigo a seu modo, me proporcionando segurança, me inspirando ser uma pessoa melhor mesmo com nossas conversas quase raras. Amo vocês!!

À minha cunhada, Daniele presente durante todo este período e ao meu irmão, Hailson, meu exemplo e companheiro eterno, meus sinceros agradecimentos.

À minha sobrinha Hayssa, a “nêga” que sempre foi minha alegria nos raros momentos de descontração quando estava em casa e que sempre me compreendia quando eu precisava de concentração, seu silêncio nessas horas foi fundamental.

Aos meus amigos da época da faculdade que se alegraram com a notícia do mestrado, em especial, Guaçara, minha eterna cabeça pensante, que detém meu carinho respeito e admiração. A “kenga” da minha vida, Laura san, que sempre me diverte com suas loucuras. O querido Nathan, responsável pelo pontapé inicial de tudo, aquele que sempre acreditou mais em mim do que em si próprio, que desde sempre quis meu bem e sempre foi um grande incentivador, estivemos juntos nessa e hoje vejo que está trilhando seu caminho, fico muito feliz!! Obrigado por tudo.

Aos colegas de curso, em especial a queridíssima Nathália Lima, que sempre compartilhava frustrações, os mesmos anseios e até o mesmo choro quando não via respostas para os questionamentos, vencemos! Obrigado pelo carinho e amizade. Agradeço ainda a médica infectologista e colega de pós-graduação: Irenilce Souza,

que mesmo sem perceber deu um novo rumo a minha pesquisa e nunca me negou uma mão amiga, minha gratidão.

Às componentes do grupo “clandestinos” presentes que o mestrado me deu, Ranna Neves e Paula Alessandra, peças fundamentais para que todo este caminho até aqui fosse menos árduo, nosso companheirismo foi fundamental para que nos mantivéssemos firmes e neste momento palavras não existem para expressar tudo que sinto. Mesmo sem entender nada do que eu falava, me diziam que tudo ia dar certo e nunca me deixaram na mão, por isso, meus eternos agradecimentos e se for da vontade de Deus continuaremos juntos no doutorado, mas com a certeza de que nossos laços já extravasaram o meio acadêmico.

À minha equipe de pesquisa, a quem eu devo muito neste trabalho, foram peças fundamentais para que este trabalho fosse consolidado, Luan Victor, Jhenkis Lima, Andressa Caroline, Kerolayne Lima, Wheliton Gadelha e a meu bem Diesa Kauane meu muito obrigado!

Agradeço ainda aos meus queridos alunos que se alegraram pela minha qualificação, arrepio quando lembro como fui recebido na sala de aula com salva de palmas... Acredito que a relação entre professor-aluno possa ir além das salas de aula e certamente irei torcer pelo sucesso de cada um assim como torceram por mim, muito obrigado.

À Lili e ao Max que juntos me proporcionaram conhecimentos adicionais sobre o meio científico e que serviram como válvula de escape, sempre incentivando e me apoiando, vossas amizades foram presentes que ganhei nos últimos tempos e espero cultivá-las para sempre. A vocês minha gratidão.

Aos meus colegas de trabalho no laboratório de patologia, que não entendiam minhas ausências no setor, mas em especial agradeço a Luciana Areal por toda paciência e compreensão e também o Dr. Rogério Baquette, meu chefe, aquele que também me incentivou desde o princípio e foi um verdadeiro líder, não colocando dificuldades para que tudo isso acontecesse, muito obrigado!

Agradeço a gerência do Hospital das Clínicas na pessoa da Enf<sup>a</sup> Juliana Quinteiro e aos funcionários do SAE: Dona Jane, Dona de Jesus, Dona Cleide, Seu Augusto, Dona Mariangela, a chefe, Dona Edna, as médicas Rita Uchoua e Cirley Lobato, pessoas que sempre me acolheram todos os dias, muito obrigado!

Por fim, agradeço aqueles que se sentirem parte deste trabalho. Obrigado!



*“Quem se senta no fundo do poço para  
contemplar o céu, há de achá-lo pequeno.”*

Hom Yu

## RESUMO

**Introdução:** O vírus da hepatite B (VHB) e/ou Delta (VHD) atinge um número considerável de indivíduos, sendo responsáveis por elevados índices de óbitos em todo o mundo. O tratamento que estes indivíduos realizam é fundamental para evitar a progressão da doença, por isso um dos princípios básicos de sucesso é a adesão à terapêutica antiviral. **Objetivo:** Identificar os principais fatores que interferem no tratamento de indivíduos que tem hepatite B e/ou Delta. **Método:** Trata-se de um estudo transversal com abordagem qualitativa, onde foram avaliados 225 indivíduos com diagnóstico de infecção crônica pelo VHB ou VHD, em tratamento há pelo menos três meses com adefovir, entecavir, lamivudina, tenofovir ou interferon no Serviço de Atendimento Especializado – SAE, entre o período de 2008 e 2017. Por meio de entrevista semi-estruturada foram coletados dados socioeconômicos permitindo a caracterização da população por uma análise com percentual simples de variáveis selecionadas e um instrumento de verificação de adesão foi aplicado. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para determinar se as variáveis categóricas do questionário estavam significativamente associadas à adesão. **Resultados:** O perfil epidemiológico identificado, revela indivíduos em sua maioria do sexo feminino (58,67%), residentes em área urbana (75,76%) e que apresentam baixa renda (74,24%), os homens prevaleceram quanto ao nível escolar fundamental (51,61%). O teste utilizado evidencia que a amplitude para as respostas esperadas do questionário foi muito elevada em relação a cada pergunta e isso demonstra que o teste não foi significativo. De acordo com o escore do questionário, 84% da população mostraram-se em adesão ao tratamento. **Conclusão:** É necessário fortalecer a relação afetiva entre paciente-médico mediante responsabilidade e confiança, bem como fornecer informação apropriada e objetiva, conscientizando-os de que embora o tratamento tenha tempo prolongado e que efeitos adversos surjam, o seu comprometimento trará resultados positivos frente a terapia escolhida.

Palavras-chave: Adesão à medicação. Antivirais. Hepatite B. Hepatite D. Tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** The hepatitis B virus (VHB) and / or the Delta virus (VHB) affects a considerable number of individuals and is therefore responsible for high mortality rates worldwide. The treatment that these individuals do is essential to prevent disease progression, that is why one of the basic principles of success is adherence to antiviral therapy. **Objective:** Identify the main factors that interfere in the treatment of individuals with hepatitis B and / or Delta. **Methods:** This is a transversal study with a qualitative approach, in two hundred and twenty-five patients diagnosed with chronic HBV or HDV infection who were in treatment for at least three months with adefovir, entecavir, lamivudine, tenofovir or interferon in the Serviço de Atendimento Especializado - SAE, between 2008 and 2017. A semi-structured interview was used to collect socioeconomic data, allowing the characterization of the population by a simple percentage analysis of selected variables and a compliance verification instrument was applied. The chi-square test was used to determine if the categorical variables of the questionnaire were significantly associated with adherence. **Results:** The epidemiological profile revealed the majority of women (58,67%), urban residents (75,76%) and low income (74,24%), men prevailed at the primary level (51,61%). The test used shows that the amplitude for the expected responses of the questionnaire was very high in relation to each question and this shows that the test was not significant. According to the questionnaire score, 84% of the population presented adherence to the treatment. **Conclusion:** It is necessary to strengthen the affective relationship between patient-doctor through responsibility and trust, as well as to provide appropriate and objective information, making them aware that although the treatment has prolonged time and that adverse effects arise, its commitment will bring positive results to the chosen therapy..

Keywords: Adhesion to medication. Antiviral drugs. Hepatitis B. Hepatitis D. Treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Representação esquemática da partícula de Dane	19
Figura 2.	Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (VHB) nas infecções agudas e crônicas	25
Figura 3.	Seleção da amostra de estudo	40

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.	Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB	23
Tabela 1.	Perfil socioeconômico dos indivíduos do estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017	41
Tabela 2.	Perfil clínico dos indivíduos do estudo quanto ao diagnóstico, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017	44
Tabela 3.	Distribuição das medicações usadas pelos indivíduos do estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017	45
Tabela 4.	Distribuição da carga viral dos indivíduos nos últimos anos de estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017	46
Tabela 5.	Resultado das respostas ao questionário em relação ao aspecto físico	46
Tabela 6.	Resultado das respostas ao questionário em relação ao aspecto afetivo	47
Tabela 7.	Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto de adesão	47
Tabela 8.	Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto comportamental	49
Tabela 9.	Resultado das respostas ao item 20 do questionário: estratégia utilizada para lembrar da hora do remédio	49
Tabela 10.	Resultado das respostas ao item 19 do questionário: motivo da interrupção do medicamento	50
Tabela 11.	Resultado do escore total das respostas obtidos através da aplicação do CEAT-VHB/VHD	50

## LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1	Distribuição dos indivíduos de acordo com o ano de início do tratamento Rio Branco, Acre	44
-----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgHBc	antígeno <i>core</i> do VHB
AgHBe	antígeno e do VHB
AgHBs	antígeno de superfície do VHB
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	alanina aminotransferase
anti-HBc	anticorpos contra o antígeno <i>core</i> do VHB
anti-HBe	anticorpos contra o antígeno e do VHB
anti-HBs	anticorpos contra o antígeno e de superfície do VHB
AST	aspartato aminotransferase
CEAT-VIH	do espanhol, <i>Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral</i>
CEAT-VHB/VHD	Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em indivíduos portadores de hepatite B e/ou D crônica (versão do CEAT-VIH, adaptado)
CHC	carcinoma hepatocelular
DNA	ácido desoxirribonucleico
DST	Doenças Sexualmente Transmissível
ELISA	do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HIV	vírus da imunodeficiência humana
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolos Clínicas e Diretrizes Terapêuticas
PCR	reação em cadeia da polimerase
RNA	ácido ribonucleico
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SUS	Sistema Único de Saúde
SPSS	do inglês, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHB	vírus da hepatite B
VHD	vírus da hepatite D (delta)
WHO	do inglês, <i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1 O vírus da hepatite B.....	18
1.2 O vírus da hepatite D.....	19
1.3 Epidemiologia.....	20
1.4 Transmissão.....	22
1.5 Manifestações clínicas e diagnóstico.....	23
1.6 Tratamento.....	25
1.6 Arsenal terapêutico.....	26
1.7 Adesão ao tratamento.....	29
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
2.1 Geral.....	31
2.2 Específicos.....	31
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>32</b>
<b>4. MÉTODO.....</b>	<b>33</b>
4.1 Desenho de Estudo.....	33
4.2 Área de estudo e caracterização do serviço.....	33
4.3 Triagem dos indivíduos.....	35
4.4 População do estudo.....	35
4.5 Instrumento de pesquisa.....	36
4.6 Procedimento de coleta.....	37
4.6.1 Aspectos éticos.....	37
4.6.2 Entrevista.....	38
4.7 Processamento e análise dos dados.....	38
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>57</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO.....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICE B - CEAT-VHB/D: VERSÃO ADAPTADA DO QUESTIONÁRIO PARA A AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL (CEAT-VIH) PARA INDIVÍDUOS COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO VHB/VHD. ....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA.....</b>	<b>72</b>



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 O vírus da hepatite B

O agente etiológico da hepatite B pertencente a família *Hepadnaviridae* foi descoberto em 1965 por Baruch Blumberg<sup>1</sup>. Trata-se de um vírus envelopado que apresenta especificidade em relação ao tropismo por células hepáticas e configura uma importante doença infecciosa<sup>2</sup>.

Do ponto de vista estrutural, o vírus da hepatite B (VHB) é constituído por uma região central (o *core*) que é completamente envolvida por uma outra que apresenta a parte superficial. No *core* localiza-se o genoma, a matriz genética do vírus, formado por DNA de cadeia dupla, com disposição circular. É considerado um dos menores genomas de vírus que atuam sobre células animais com aproximadamente 3.200 nucleotídeos<sup>1 3</sup>.

O genoma do vírus B possui 4 genes com funções importantes: o gene S é responsável pela formação dos polipeptídeos da superfície viral; o gene P dá origem à DNA polimerase; o gene C possui o código para formar a proteína do capsídeo sendo precedido por uma curta região chamada Pré-C que codifica a proteína *core* cuja função está relacionada à formação do antígeno e codificada a partir de uma região pré-*core*; o gene P dá origem à DNA polimerase que é alvo de antivirais; O gene X é responsável pela codificação de HBx e está associado a processos de carcinogênese<sup>3 4</sup>.

O VHB pode apresentar-se sob duas maneiras no soro de indivíduos infectados: 1- Partículas esféricas com envoltório lipídico, 22 nm de diâmetro e cilíndricas, comprimento variável mas não infectantes<sup>5</sup>; 2- Partículas mais complexas com envoltório lipídico, também chamadas de partículas de Dane, apresentam-se com 42 nm de diâmetro e representam o *virion* completo da hepatite B, por isso, infectantes<sup>6</sup>.

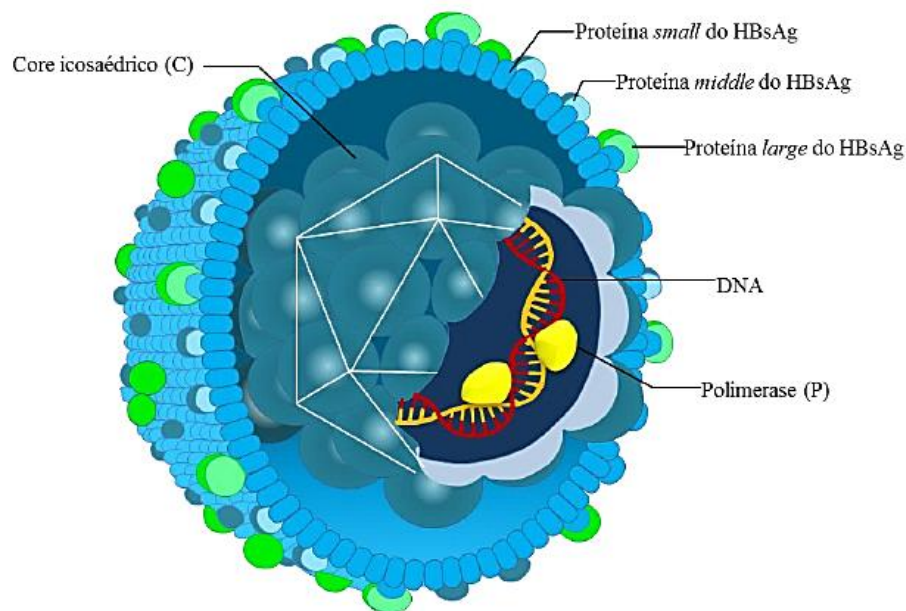
A partícula de Dane está organizada de modo a formar os antígenos do VHB. O invólucro externo constitui o antígeno de superfície (HBsAg) e o antígeno central (HBcAg) é formado pela região *core* do vírus (Figura 1). Entretanto, durante a infecção pelo vírus B uma forma não particulada do HBcAg, chamada de HBeAg é produzida e secretada induzindo à formação de um anticorpo distinto (anti-HBe)<sup>7</sup>.

É importante considerar que o HBeAg em níveis séricos funciona como marcador de infectividade com o VHB-DNA e como marcador de replicação viral. Esta

carga viral é detectada através da reação em cadeia da polimerase (PCR) e prediz a resposta à terapia antiviral<sup>8 9</sup>.

De acordo com a World Health Organization – WHO (2015) o portador do vírus B que apresenta no soro níveis detectáveis de HBsAg por um período de seis meses ou mais, estará no quadro de infecção crônica. Nesta fase, os indivíduos têm risco aumentado de desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) e podem transmitir a doença ainda que estejam assintomáticos<sup>10</sup>.

**Figura 1.** Representação esquemática da partícula de Dane



Fonte: <https://people.rit.edu/japfaa/index.html> (Adaptado)<sup>11</sup>

## 1.2 O vírus da hepatite D

O vírus da hepatite D (VHD), também conhecido como vírus delta, é um pequeno vírus que tem genoma de RNA defeituoso, um antígeno codificado para vírus D (HDAg) e que requer um envoltório lipoprotéico fornecido pelo vírus da hepatite B (VHB) para síntese de HBsAg<sup>12</sup>.

Descoberto por Rizzetto et al. (1977), trata-se de uma partícula esférica, organizada, medindo cerca de 36 nm, podendo ainda apresentar variações de 35 nm a 37 nm. Estruturalmente encontra-se formado pelo envelope do VHB que lhe oferece proteção e é composto por 3 proteínas: uma codificada pelo gene S do VHB-DNA,

outra constituída de 55 aminoácidos da região Pré-S<sub>2</sub> e por último outra composta por 108-119 aminoácidos da região Pré S<sub>1</sub><sup>13</sup>.

A replicação do vírus D está condicionada a função auxiliar de um vírus que seja constituído de DNA. Por isso, na ausência do vírus da hepatite B inexistente infecção, o que torna o vírus delta um vírus não autônomo. Dentre os vírus hepatotróficos, o vírus D é classificado como sendo o que apresenta maior grau de infectividade e patogenicidade<sup>14</sup>.

O mecanismo de infecção pelo vírus D é dado pela proteção que o antígeno de superfície do VHB (HBsAg) fornece ao gerar um invólucro que garante a integridade do patógeno, assim como a eficiência de ser infectante a humanos, estima-se que 5% das pessoas infectadas pelo VHB também são coinfetadas com vírus delta<sup>15 16</sup>.

Dentre as maneiras de infecção pelo vírus D, há aquela que progride para hepatite fulminante aguda, correspondendo a forma de coinfeção com o vírus B e há outra que gera hepatite crônica grave associada ao agravamento das lesões hepáticas que potencializam a rápida progressão patológica para cirrose hepática e hepatocarcinoma, correspondendo a forma de superinfecção<sup>12</sup>.

A gravidade da hepatite D crônica associada a falta de uma terapia eficaz continua tornando esta infecção um importante problema de saúde pública nos dias atuais<sup>17</sup>.

### **1.3 Epidemiologia**

Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, o vírus da hepatite B (VHB) causa uma infecção crônica<sup>18</sup> que, mundialmente, atinge cerca de 2 bilhões de pessoas e aproximadamente 350 milhões delas estão cronicamente infectadas<sup>19</sup>. Entre os indivíduos com infecção por VHB, cerca de 18 milhões encontram-se infectados pelo vírus da hepatite viral D<sup>14</sup>. Estimativas apontam que as hepatites causadas pelos vírus B e D têm gerado mais de 1 milhão de óbitos por ano devido a complicações hepáticas associadas a cirrose e câncer de fígado<sup>19</sup>.

Mesmo com a existência de campanhas de vacinação desde o início da década de 80 e a efetividade da vacina, não se pode garantir que o agente etiológico seja eliminado, tendo em vista o número expressivo de infectados e portadores que são assintomáticos<sup>9 20</sup>.

Apesar da sua menor importância em comparação com VHB e hepatite C, casos diagnosticados de hepatite D equivalem a cerca de 5 % dos portadores de VHB

no mundo chegando a, aproximadamente, 18 milhões de indivíduos. Além disso, a maioria possui danos hepáticos graves, tornando assim um impacto considerável sobre a morbimortalidade em todo o mundo<sup>19</sup>. Na superinfecção pelo vírus D em portadores do HBsAg sintomáticos ou assintomáticos, com sinais ou sem sinais sorológicos de replicação do VHB, o prognóstico revela-se mais grave<sup>14</sup>.

No Brasil, a infecção pelo VHB passou a compor o quadro de doenças de notificação compulsória em 1999. Dos 212.031 casos notificados entre os anos de 1999 e 2016 verificou-se que o grande percentual de casos confirmados estão nas regiões Sudeste (35,4%), Sul (31,6%) e Norte (14,2%), contrastando com as regiões Nordeste e Centro-Oeste que apresentam 9,4% e 9,3% respectivamente<sup>21</sup>.

Os locais que apresentam menor complexidade urbana são desproporcionalmente afetados porque o acesso aos serviços de saúde são precários ou inexistentes, por isso a distribuição epidemiológica da hepatite B em território nacional não é homogênea<sup>22</sup>.

Embora a hepatite D possa ser encontrada em praticamente todo o mundo, há prevalência em áreas tropicais da América do Sul e da África Subsaariana<sup>2</sup>.

De acordo com o Ministério da Saúde 3.791 casos entre o período de 1999 a 2016 foram confirmados para hepatite D sendo que a partir de 2011 houve uma considerável redução do percentual que só aumentava. A região Norte representa 76,8% de ocorrência do vírus D que concentra-se principalmente na região amazônica<sup>21</sup>.

A Amazônia é reconhecida por sua peculiaridade em relação a algumas doenças infecciosas, a exemplo da infecção pelo vírus da hepatite D que atinge prevalências de mais de 60% entre portadores de HBsAg em determinadas regiões. Essa coinfeção entre o VHB e o vírus D é predominante na porção ocidental da Amazônia Brasileira, por ser considerada a região que oferece condições sociais, culturais, ambientais e aspectos genéticos da população que contribuam para a circulação viral do vírus D, tanto na forma aguda grave, com manifestações hemorrágicas intensas (febre de Lábrea), quanto nas formas crônicas particularmente agressivas<sup>2</sup>.

## 1.4 Transmissão

A infecção pelo vírus da hepatite B pode ocorrer de maneira parenteral, horizontal, sexual e vertical<sup>23</sup>.

Entende-se parenteral como sendo o modo o qual o indivíduo adquire o vírus através de exposição percutânea ou de mucosas aos fluidos corpóreos ou ao sangue contaminado. Logo, as concentrações de vírus encontradas nestes componentes são elevadas e respondem por grande parte da efetividade da infecção<sup>24</sup>. Enquadra-se como fatores de risco o uso de drogas parentéricas, hemodiálise, acupuntura, tatuagens, piercing e acidentes com agulhas ou perfurocortante, principalmente em ambiente hospitalar<sup>25</sup>.

Ainda que a transmissão horizontal seja caracterizada como aquela que também decorre do contato com fluídos orgânicos, destaca-se o sêmen, os fluidos vaginais e a saliva como importantes fatores de infecção, mesmo apresentando o vírus em menor concentração<sup>23</sup>.<sup>9</sup> Estes relatos são apresentados na literatura, mas estudos recentes demonstram que o risco de transmissão horizontal ainda não está bem definido<sup>26</sup>.

Dentre os fluidos corpóreos, a saliva só será efetivamente um veículo de transmissão caso haja lesões orais que favoreçam o contato direto com o sangue contaminado. Desse modo, haverá susceptibilidade de igual forma, caso itens de higiene pessoal como escova de dentes estejam contaminados com sangue. Por isso, não existindo contato com sangue, não há relatos de transmissão por beijo ou outros tipos de exposição à saliva<sup>9</sup>.

A transmissão sexual em indivíduos com a forma aguda ou crônica da hepatite é uma fonte importante de infecção. Adultos tidos como “profissionais do sexo” que são HBsAg-positivos estão propensos a transmitirem o vírus e são potencialmente disseminadores<sup>2</sup>.

Por outro lado, a transmissão vertical, aquela onde o vírus é passado da mãe HBeAg-positiva diretamente pro recém-nascido, varia de 70% a 90% aos 6 meses da idade<sup>24</sup>. Sua importância advém da ameaça potencial de desenvolvimento de formas crônicas, ao passo que a idade do recém-nascido influenciará a aquisição da infecção de maneira inversamente proporcional<sup>23</sup>.

A região Amazônica brasileira é endêmica para o vírus da hepatite D e o seu mecanismo de transmissão é similar ao que ocorre para o vírus B, sobretudo de forma mais eficiente por via parenteral. Acredita-se que as campanhas de vacinação contra

febre amarela utilizando seringas e agulhas não-descartáveis nas décadas de 40 e 50 tenham favorecido a disseminação do VHB e vírus D. Associado a isso, observa-se que o uso de lancetas não descartáveis para diagnóstico de malária contribuiu para propagar o vírus D nesta região endêmica<sup>7</sup>.

Leva-se em consideração, também, que a difusão do vírus D é dada por meio das escassas condições higiênicas em estúdios de tatuagens ou de instalação de *piercings*, o que representa uma nova via de contágio entre os jovens<sup>24</sup>.

### 1.5 Manifestações clínicas e diagnóstico

O curso da infecção viral B é dada pela presença de antígenos HBs (HBsAg) que induzem uma resposta imune específica. Além disso, anticorpos contra o VHB e ácidos nucleicos virais servem como indicadores para estágios específicos da doença. Associado a isto, pode se dizer que a época de contato com o VHB poder determinar também a evolução clínica na fase aguda<sup>2 27 28</sup>.

O diagnóstico laboratorial é dado pela detecção de marcadores biológicos no soro através de testes sorológicos como ELISA (Ensaio Imunoenzimático), testes moleculares como o PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), pesquisa de antígeno no tecido hepático (quando se aplica), pela imuno-histoquímica e por meio da dosagem das aminotransferases (ALT/AST)<sup>9 29 30 31</sup>.

O quadro 1 apresenta vários marcadores sorológicos que podem surgir durante a infecção com hepatite B.

**Quadro 1:** Padrões sorológicos da infecção crônica pelo VHB

HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc Total	Anti-HBe	Anti-HBs	Interpretação
(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	HVB aguda (Fase Inicial)
(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	HBV aguda (Fase Tardia)
(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	HBV crônica (Ag e +)
(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	HBV crônica (Ag e -)
(-)	(-)	(-)	(+)	(+/-)	(-)	Janela Imunológica
(-)	(-)	(+)	(+)	(+/-)	(-)	HBV aguda (baixa antigenemia)
(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	HBV progressa imune
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	Vacinação Prévia
(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	HBV progressa ou Reação cruzada

Fonte: Neiva S. L. Gonçalves, 2006<sup>27</sup>

Os marcadores sorológicos apresentam comportamento importante para conduta médica, visto que a resposta imune frente aos antígenos gera anticorpos anti-HBc, anti-HBe e o anti-HBs que também são detectáveis para diagnóstico do curso da infecção<sup>27</sup>.

A hepatite B apresenta 2 fases distintas quanto a infecção aguda: A primeira é a fase pré-ictérica em que o indivíduo apresenta fraqueza, anorexia e mal-estar geral por vários dias; A elevação dos níveis séricos das bilirrubinas e surgimento de lesões hepatocíticas em decorrência das taxas muito elevadas de transaminases no soro caracterizam a fase ictérica que dura cerca de 20 dias<sup>32</sup>.

Ao passo que HBeAg é um importante marcador de replicação viral ativa, anti-HBe configura o anticorpo passível de soroconversão (em período variável) que está relacionado com a parada da replicação, diminuição na infectividade do soro e consequente normalização dos níveis de ALT e AST<sup>2 32</sup>.

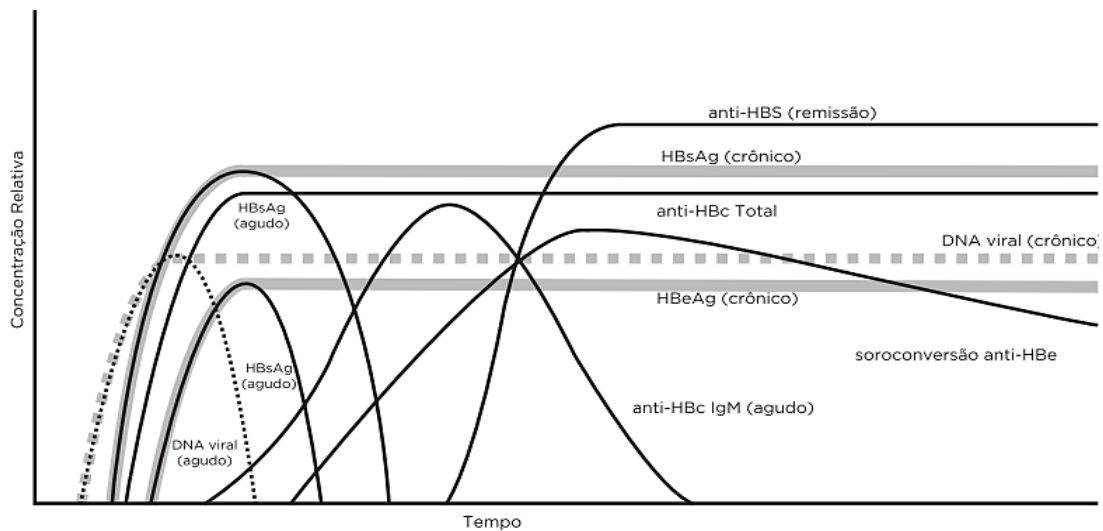
Por outro lado, o HBcAg também pode servir como indicador de replicação, mas não pode ser detectado no soro por se tratar de um antígeno intracelular. Sua detecção é dada no tecido hepático o que gera lesões hepatocíticas progressivas com consequente elevações de ALT e AST<sup>28</sup>.

Na Figura 2 consta o padrão sorológico típico da progressão da infecção crônica pelo VHB. Após o período de incubação do VHB é possível detectar no soro antes do aparecimento da icterícia os antígenos HBsAg e HBeAg, esse período varia de 50 a 180 dias e indica a presença do VHB selvagem replicante e infectante<sup>32</sup>. Caso haja persistência do HBsAg por um período maior ou igual a 6 meses, altos níveis de VHB-DNA e a presença do HBeAg no soro, o indivíduo encontrar-se-á sob a forma crônica da infecção<sup>27</sup>.

Não há aspectos clínicos que possibilitem distinguir a hepatite D aguda de outros tipos de hepatite viral. Em caso de coinfeção, alterações enzimáticas ou doença fulminante podem ocorrer. Do mesmo modo, em caso de superinfecção os quadros evidenciados são graves com icterícia e alterações funcionais do fígado<sup>2</sup>.

Os aspectos clínicos específicos de evolução da forma aguda à crônica para vírus D não estão ainda definidos, demonstra-se que a presença do vírus D-RNA e a soroconversão de imunoglobulinas IgG/IgM anti-HD enquadram-se como parâmetros de cronicidade<sup>28</sup>.

**Figura 2.** Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (VHB) nas infecções agudas e crônicas



Fonte: Adaptada de Sablon; Shapiro, 2005<sup>33</sup>

## 1.6 Tratamento

As orientações para o tratamento foram estabelecidas por várias diretrizes internacionais<sup>34 35</sup>. De maneira geral os indivíduos considerados candidatos ao tratamento são aqueles em que a terapêutica visa estimular a soroconversão, minimizar lesões hepáticas e evitar o óbito. No entanto, nem todos os indivíduos precisam ser tratados, mas evidencia-se a importância de serem monitorados a fim de detectar quaisquer alterações no curso da infecção que venham a exigir a iniciação de tratamento<sup>36</sup>.

Usualmente, para que o indivíduo portador do vírus seja tratado é necessário investigar sua história clínica e avaliar a necessidade medicamentosa. Para auxiliar a conduta médica é imprescindível que todas as provas de função hepáticas estejam à disposição quer seja aminotransferases (ALT, AST), provas de coagulação, albumina sérica, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, bem como os marcadores sorológicos HBsAg, HBeAg/anti-Hbe, anti Hbc (total e IgM) e anti-Hbs, para investigação, sobretudo de possíveis coinfeções, cabendo mencionar que o exame físico é também de grande valia<sup>37</sup>.

Além disso, a quantificação do DNA-VHB sérico deve estar incluída nas provas laboratoriais, visto que existe relação entre a carga viral do VHB, a progressão da doença e a avaliação da eficácia do tratamento antiviral<sup>20 28 38</sup>. Associado a isto, há o



fato de que a supressão da replicação viral protege o indivíduo contra a cirrose e o hepatocarcinoma<sup>18</sup>.

Vale ressaltar que biópsias hepáticas podem ser realizadas, mas não são exigidas para que se possa tomar decisões quanto ao tratamento<sup>10</sup>. Por outro lado, há um crescente interesse no uso de métodos não invasivos no sentido de evitar a biópsia de fígado. Neste caso, aplica-se a elastografia hepática transitória que é uma técnica usada para avaliar o grau de rigidez do fígado, sendo um método não-invasivo amplamente usado na Europa<sup>10 39 40</sup>.

Assim, o objetivo da terapia de VHB é prevenir a morbidade e mortalidade relacionadas ao fígado, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos indivíduos<sup>41</sup>. Este objetivo pode ser alcançado caso haja supressão de maneira sustentada da replicação do VHB, o que levará à remissão bioquímica, à melhoria histológica e à prevenção de complicações<sup>42</sup>.

No entanto, a infecção crônica por VHB não pode ser integralmente eliminada devido ao fato de o DNA estar presente circulando covalentemente fechado (cccDNA) no núcleo das células hepáticas infectadas, mesmo que o DNA do VHB não seja detectável no soro<sup>43</sup>, isso pode gerar quadros de reativação do vírus. Outrossim, o fato de o genoma do VHB estar ligado ao genoma do indivíduo pode possibilitar o desenvolvimento de câncer hepático<sup>44 45</sup>.

O resultado ideal após a terapia antiviral é a perda sustentada do HBsAg, com ou sem soroconversão para anti-HBs, raramente alcançável com os agentes anti-VHB atualmente disponíveis<sup>40</sup>. Ao contrário do HBe-Ag-negativo, o HBe-Ag-positivo está associado a melhores prognósticos por se tratar de um importante marcador que apresenta soroconversão durável de HBeAg para anti-HBe<sup>46 47</sup>.

Geralmente na maioria dos indivíduos elegíveis o tratamento é vitalício<sup>48</sup>, consequência de não terem conseguido resposta viral sustentada. O tratamento medicamentoso ideal está diretamente ligado a adesão à terapia antiviral. O fato de o tratamento poder durar muitos anos eleva a probabilidade de selecionar cepas virais resistentes resultando na não efetividade das opções terapêuticas disponíveis<sup>49 50</sup>.

## **1.6 Arsenal terapêutico**

Diante do grande número de casos existentes diagnosticados de VHB, o Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais e a Política Nacional

de Assistência Farmacêutica garantiram aos indivíduos com hepatite B e D direito ao acesso gratuito e universal aos medicamentos e à assistência médica<sup>51 52</sup>.

Tendo em vista a diversidade medicamentosa existente, não se deve administrar medicações sem antes conhecer a história clínica do indivíduo pois a seleção de variantes resistentes à terapia antiviral relaciona-se entre outras coisas com a resposta ou supressão viral rápida, com o uso de análogos de nucleotídeos / nucleosídeos ou outro antiviral, com os níveis de DNA do vírus durante o pré-tratamento, bem como a duração do tratamento<sup>53 54</sup>.

Com isso, linhas de cuidado são definidas por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas pelo Ministério da Saúde, como estratégia para apresentar as recomendações de abordagem clínica e terapêutica, garantir a integralidade do tratamento e a prescrição de medicamentos seguros e eficazes incorporando os medicamentos alfaferona, entecavir e tenofovir na conduta clínica, sendo que alfaferona, lamivudina e adefovir, ainda podem estar sendo utilizados pois estão licenciadas e são oferecidos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>42</sup>.

As recomendações de PCDT anteriores traziam o uso de adefovir, entecavir, lamivudina, tenofovir e interferon-alfa para Hepatite viral crônica B sem agente delta<sup>18</sup>. Entretanto, de acordo com avanços na medicina e conseqüentemente a efetividade dos tratamentos, não se recomenda, nos dias de hoje, a utilização de interferon-alfa, lamivudina e adefovir devido à maior frequência de efeitos adversos e barreira genética inferior<sup>42</sup>.

Dentre as estratégias de tratamento, destaca-se o uso de tenofovir que é um análogo de nucleotídeo aprovado nos Estados Unidos e na Europa desde 2009<sup>43</sup>, ele bloqueia a ação da enzima transcriptase reversa, por esta razão todos os indivíduos elegíveis ao tratamento são candidatos à terapia com este nucleotídeo. Seu uso é contraindicado àqueles indivíduos que apresentam doenças ósseas, doença renal crônica e coinfeção com HIV/VHC<sup>55</sup>.

Caso o indivíduo tenha algum impedimento em relação ao uso de tenofovir, indica-se que o tratamento seja alterado por um análogo de nucleosídeo chamado entecavir, comercialmente disponível desde 2005, é a medicação de primeira linha para tratamento de imunossupressão e quimioterapia<sup>43 56</sup>.

Entretanto, o uso de entecavir pode ser contra-indicado caso haja mutações virais decorrentes do uso de nucleosídeos anteriores como telbivudina e lamivudina,

além disso, estas medicações estão sujeitas a manifestar *flares* associados à resistência a fármacos antivirais, ao interrompimento da terapia ou à não conformidade de conduta, reafirmando o motivo ao qual não se recomenda utilizar estes análogos no tratamento<sup>57 58 59</sup>.

Tenofovir e entecavir apresentam-se sob a forma de comprimidos. No caso do primeiro deve ser administrado 300mg/dia, já o segundo apresenta duas condições: para indivíduos virgens de tratamento / com Child-Pugh A ou indivíduos portadores de cirrose Child-Pugh B/C aconselha-se 0,5 ou 1,0 mg/dia respectivamente, ambos por tempo indeterminado ou conforme conversão sorológica<sup>18</sup>.

Do mesmo modo, a alfainterferona também utilizada para tratamento é um grupo de proteínas e glicoproteínas que apresenta propriedades que inibem a síntese de DNA viral, através de ação imunomoduladora<sup>50 60</sup>. Esta modalidade terapêutica é recomendada a indivíduos que tem exame HBeAg reagente e seu tempo de uso é de 48 semanas sendo administrado 180 mcg de forma subcutânea semanalmente<sup>42</sup>.

De acordo com Steven-Huy, et al. (2015) os tratamentos monoterápicos precisam ser revistos para que o indivíduo tenha maior benefício quanto a supressão viral e soroconversão. Neste sentido, a análise de interferon combinado com entecavir em indivíduos que apresentavam DNA de VHB indetectável demonstrou que houve maiores taxas de soroconversão de HBeAg e claridade de HBsAg do que em monoterapia com entecavir<sup>61</sup>. Por outro lado, Tacke (2016), apesar de reconhecer a importância de um segundo antiviral com perfil de resistência complementar reforça a ideia de que não há dados claros a longo prazo que favoreçam adicionar um segundo complemento invés da monoterapia<sup>53</sup>.

Em situações onde há coinfeção com o vírus D os indivíduos não devem ser tratados iguais aqueles que tem apenas o vírus B. Os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos não funcionam bem na coinfeção VHB-vírus D, por isso o tratamento de primeira linha, ainda que antigo, dá-se com interferon<sup>48</sup>.

Embora não haja muitos estudos a respeito do vírus D, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais construiu uma proposta terapêutica utilizando alfapeguinterferona e um análogo de nucleos(t)ídeo, a ser administrado durante 48 semanas não podendo ultrapassar 96 semanas e após o fim da última semana de tratamento os indivíduos deverão continuar apenas com os medicamentos de

administração oral. Caso haja contra-indicação para o uso de alfapecuinterferona o indivíduo recorre a monoterapia com nucleos(t)ídeo<sup>42</sup>.

Por isso o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 47, de 7 de dezembro de 2016 regula o uso de entecavir para o tratamento da hepatite viral crônica B com agente delta<sup>62</sup>.

Todos os nucleos(t)ídeos apresentam um perfil favorável de satisfação<sup>63</sup>. No entanto, o indivíduo pode apresentar reações adversas extra-hepáticos indesejáveis como disfunção renal, diminuição da densidade mineral óssea e algumas alterações neurológicas. Estes efeitos extra-hepáticos podem ser resultado do metabolismo mitocondrial ao produzir conteúdo tóxico<sup>64 65 66</sup>.

Dos efeitos colaterais graves observados, destaca-se aqueles associados ao interferon como agravamento da cirrose descompensada e doenças auto-imunes, além disso pode ocorrer depressão, suicídio, mielossupressão e sintomas semelhantes a um resfriado forte (*flu-like*)<sup>2 66</sup>.

Ainda que existam fatores que dificultem a adesão ao tratamento, é necessário que o indivíduo entenda a complexidade da infecção, seja disciplinado e que profissionais da saúde possam avaliar a situação de cada um deles no sentido de dar continuidade ao tratamento ou suspendê-lo.

Para isso, é necessário realizar acompanhamento afim de se obter resultados satisfatórios. Salvo situações especiais como período gestacional, o tratamento pode ser suspenso caso ocorra a não detecção do VHB-DNA durante os seis meses após a soroconversão, mesmo assim, deve-se monitorar trimestralmente as aminotransferases e semestralmente o HBsAg após a parada<sup>67</sup>.

## 1.7 Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento configura um importante fator para diminuir a carga viral plasmática e, por conseguinte, a minimização dos avanços da infecção<sup>68</sup>. Entretanto, para que isto ocorra é necessário que os medicamentos sejam tomados conforme são prescritos, mas mesmo em países desenvolvidos apenas 50% dos indivíduos seguem as recomendações de tratamento<sup>69</sup>.

Por isso, é fundamental que estratégias sejam implementadas para que o indivíduo não sofra com o agravamento da doença. O monitoramento do indivíduo pode ser uma opção efetiva a longo prazo, visto que a cada visita à clínica é uma oportunidade para avaliá-lo, outra alternativa considerável é o auto-relato onde o

próprio indivíduo informa como está tomando a medicação. Vale ressaltar que é importante que ele registre as dosagens de antivirais para se ter um acervo honesto e eficaz de adesão<sup>10</sup>.

O indivíduo que não é acompanhado tende a não aderir ao tratamento, ao passo que aqueles que são encaminhados por um especialista, como um gastroenterologista por exemplo, têm uma alta probabilidade de aderência ao tratamento da hepatite<sup>70 71</sup>.

Aderir ao tratamento antiviral ainda tem sido um desafio para o portador devido a causas multifatoriais como o acesso ao serviço de saúde e aos medicamentos, os profissionais de saúde despreparados e a ineficácia dos fármacos<sup>72 73 74</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Identificar os principais fatores que interferem na adesão ao tratamento de indivíduos que tem hepatite B e/ou D.

### **2.2 Específicos**

Caracterizar o perfil epidemiológico da população de estudo.

Avaliar o grau de comprometimento e de adesão ao tratamento antiviral.

Identificar as expectativas e o otimismo frente aos resultados do tratamento.

Descrever as dificuldades e problemas na adesão ao tratamento.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Em todo o mundo, as hepatites virais são consideradas a causa principal de cirrose e carcinoma hepatocelular. Devido ao impacto econômico e social, as infecções de caráter crônico, como a hepatite B e D, merecem atenção especial na adoção de medidas de prevenção e no tratamento adequado dos indivíduos<sup>75</sup>.

Diante disso, as causas da não adesão são complexas e, provavelmente, variam entre as pessoas. Deste modo, como forma de otimizar a adesão terapêutica, torna-se imprescindível a realização de um estudo aprofundado nos critérios que levam a ações que dificultam a não continuidade ou favorecem o interrompimento do tratamento.

## **4. MÉTODO**

### **4.1 Desenho de Estudo**

Trata-se de estudo transversal com abordagem qualitativa realizado no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) unidade anexa ao Hospital das Clínicas de Rio Branco – Acre durante o período de 2008 a 2017 e tem como população-alvo os indivíduos diagnosticados com hepatite B ou D crônica, que iniciaram o tratamento medicamentoso ou aqueles que tenham interrompido em algum momento.

A triagem prévia dos indivíduos ocorreu em duas etapas: 1- observando-se a agenda ambulatorial da unidade para que no momento da consulta médica fosse possível identificar os indivíduos que estavam em tratamento antiviral; 2- estabelecendo contato via telefone através de cadastro interno para saber o dia que o indivíduo estaria na unidade, ou o dia que ele poderia receber os pesquisadores em sua casa. Em ambas situações, os indivíduos foram inicialmente convidados a participar do estudo.

Após triagem e considerando o término da consulta, o indivíduo foi submetido aos seguintes procedimentos: assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aplicação de um questionário socioeconômico e execução do instrumento da pesquisa.

As informações coletadas do questionário socioeconômico vão desde variáveis nominais a variáveis ordinais, coletou-se também os antivirais utilizados assim como o tempo de tratamento (ano início/fim), os quais foram informados durante a entrevista e confirmados via prontuário eletrônico ou físico.

Em relação ao perfil clínico dos indivíduos, coletou-se o nível da carga viral plasmática de VHB entre os anos de 2015 e 2016 que correspondem aos últimos anos do período em estudo. Esta verificação ajudou a correlacionar o processo de aderência aos resultados do teste de PCR que podem evidenciar níveis detectáveis ou não detectáveis do vírus.

### **4.2 Área de estudo e caracterização do serviço**

A área de estudo foi o município de Rio Branco, capital do Estado do Acre, localizado na Amazônia Ocidental Brasileira a 152,5 m acima do nível do mar. Geograficamente, o Estado do Acre possui duas mesorregiões: mesorregião do Vale do Juruá e mesorregião do Vale do Acre, esta última é composta pela microrregião



que dá nome a capital estando ao nordeste do Estado, entre os paralelos 9° 30'S e entre os meridianos 67°30' e 69°30' W<sup>76 77</sup>.

A área do município é de 8.834 km<sup>2</sup> limitando-se com os municípios de Bujari, Porto Acre e o Estado do Amazonas ao norte, ao sul com os municípios de Xapuri e Capixaba, ao leste com município de Senador Guiomard e, por fim, a oeste com o município de Sena Madureira<sup>78</sup>.

De acordo com o IBGE (2017), Rio Branco é o município mais populoso do Estado do Acre. Estimativas apontam que há cerca de 383.443 habitantes na capital acreana<sup>79</sup>. Por se tratar da capital e por possuir um número expressivo de indivíduos o Serviço de Atendimento Especializado (SAE), também conhecido como Unidade do Fígado e Doenças Tropicais, foi instalado em 2001 e passou a funcionar como unidade anexa ao complexo Hospital das Clínicas do Acre (situado à BR 364 km 02, Distrito Industrial) desde o ano de 2011.

O SAE é o local de referência em todo o Estado do Acre para o atendimento a indivíduos portadores de doenças sexualmente transmissíveis - DST, HIV/AIDS, leishmaniose, tuberculose e outras doenças infectocontagiosas, além principalmente, de hepatites que nesta pesquisa são “objetos” de estudo.

A equipe que compõe o SAE é formada por profissionais multidisciplinares: médicos infectologistas, pediatras, clínicos gerais, gastroenterologistas, assistentes sociais, equipe de enfermagem, odontólogos, nutricionistas, pedagogos, psicólogos e pessoal administrativo.

Os indivíduos que procuram o serviço advêm de unidades básicas de saúde mediante confirmação de diagnóstico. Por se tratar da única unidade especializada no Estado, são realizadas, em média, cerca de 1.600 consultas ambulatoriais mensalmente.

Além de consultas ambulatoriais, testes rápidos, palestras educativas, e acompanhamento social, os indivíduos contam com o “hospital dia” que é, dentro do SAE, um setor que funciona de segunda a segunda para atender aqueles que apresentarem alguma intercorrência durante o tratamento. Outrossim, é realizado Atendimento Domiciliar Terapêutico (ADT) e dispensação de medicação gratuitamente.

O fornecimento gratuito de medicamentos é direito assegurado aos portadores de hepatite B como consta no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o

Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções” publicado pelo Ministério da Saúde<sup>18</sup>.

Nos últimos anos houve implementação dos serviços voltados ao tratamento de hepatites, visto que o Estado do Acre apresenta grande incidência da doença<sup>21</sup>. O marco dos avanços voltados neste seguimento iniciou-se em 2014 com o primeiro transplante hepático, hoje já foram realizados 190 transplantes.

Neste sentido, o SAE busca oferecer um atendimento que garanta aos indivíduos uma compreensão ampla de seu problema e, a partir disso, promover intervenções articuladas entre si para minimizar os efeitos das infecções e melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

### **4.3 Triagem dos indivíduos**

Os indivíduos que fazem acompanhamento na unidade possuem registro eletrônico e/ou físico. Para triagem, utilizou-se inicialmente o livro, o qual há o registro dos indivíduos que tomam Interferon semanalmente e uma relação digital dos que tomam ou tomaram adefovir, entecavir, lamivudina ou tenofovir. A partir desta relação, obteve-se o telefone destes indivíduos por meio de um programa inicial de registro chamado HOSPUB.

### **4.4 População do estudo**

Durante o período de 2008 a 2017 foram identificados 3.186 indivíduos sendo 2.740 com diagnóstico para hepatite B e 446 para hepatite D. Uma amostra aleatória simples sobre variáveis categóricas foi calculada a partir da quantidade total de indivíduos utilizando 90 % de nível de confiança com erro amostral de 5 %. Logo, 250 indivíduos compuseram a população do estudo.

#### **4.4.1 Critérios de inclusão**

No momento da triagem considerou-se os seguintes critérios:

Indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, ausentes de transtorno ou doença mental (previamente descritos em prontuário) ou incapacidade de decisão.

Indivíduos com diagnóstico de infecção crônica pelos vírus B ou D.

Indivíduos em tratamento durante o período de estudo que tenham feito uso de antivirais como adefovir, entecavir, lamivudina, tenofovir ou interferon por pelo menos 3 meses.

Comparecimento ao SAE na data em que a consulta médica foi agendada.

Indivíduos que aceitem participar do estudo fornecendo o consentimento livre e esclarecido.

#### **4.4.2 Critérios de exclusão**

No momento da triagem considerou-se os seguintes critérios:

Indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Indivíduos com alterações neurológicas que impeçam a comunicação oral e comprometam a conversação.

Histórico de comorbidade pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

Indivíduos que não queriam participar do estudo.

Não comparecimento na data em que a consulta estava agendada.

Diagnóstico de infecção pelo vírus B ou D fora do período do estudo.

#### **4.5 Instrumento de pesquisa**

Utilizou-se a versão em português do instrumento denominado “Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral (CEAT-VIH) de Remor et al. (2007), trata-se de um questionário de 20 perguntas que avaliam a adesão ao tratamento antiviral<sup>49 80 81</sup>. Por se tratar de um estudo voltado aos portadores de Hepatite B e/ou D, o instrumento recebeu uma versão adaptada chamada de “Questionário para a Avaliação da Adesão ao Tratamento Antiretroviral” (CEAT-VHB/VHD).

Para que o instrumento pudesse ser aplicado, modificou-se o CEAT-VHI substituindo a palavra “HIV” por hepatite B/D nos itens 8, 10, 15 e 17, sendo que os demais itens e opções permaneceram conforme o original<sup>9</sup>. No APÊNDICE B, encontra-se a versão adaptada onde é possível notar as modificações realizadas em relação ao original (CEAT-VIH) destacadas em negrito e itálico.

A versão adaptada, denominada CEAT-VHB/VHD compreende 20 itens, e foi subdividido em dois domínios. O primeiro domínio contempla perguntas que questionam o grau de cumprimento ao tratamento antiviral, e é composto de cinco

perguntas (1, 2, 3, 4 e 12), e o segundo está relacionado a variáveis para não adesão, compreendendo as demais quinze perguntas do questionário (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20).

A quantificação das respostas é realizada mediante a escala Likert de cinco pontos, exceto nos itens 5, 19 e 20 do questionário, e maior pontuação indica maior grau de adesão ao tratamento.

Na questão 5, a pontuação varia de zero a dois pontos, sendo caracterizado de zero quem não sabe o nome e dose do antiviral utilizado no momento, um ponto quando o indivíduo sabe apenas uma das informações e dois pontos quando a resposta é completa. Nas questões 19 e 20, a pontuação varia de zero a um ponto por pergunta, sendo que respostas negativas na questão 19 e afirmativas na questão 20 recebem pontuações. O escore mínimo é de 17 e o máximo, 89 pontos.

Os escores da versão adaptada, CEAT-VHB/VHD, podem ser calculados tanto para os dois domínios ('observância' e 'barreiras para a adesão ao tratamento'), como para a pontuação total (adesão global). O domínio chamado "observância" inclui cinco perguntas (1 a 4 e 12), e o domínio chamado "barreiras para a adesão ao tratamento" com as outras quinze questões (5 a 11 e 13 a 20). A soma de todos os itens representa o escore global de adesão ao tratamento (maior escore indica maior grau de adesão).

Além do CEAT-VHB/VHD, foi aplicado um questionário visando coletar informações socioeconômicas como gênero, idade, raça, escolaridade, situação conjugal, nível sócio econômico, profissão, endereço, telefone e município de procedência (APÊNDICE A).

## **4.6 Procedimento de coleta**

### **4.6.1 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas do Acre – HCA/FUNDHACRE e obteve parecer favorável para a sua execução, sendo registrado sob o número 1.940.009 (ANEXO A).

Os indivíduos abordados que preenchiam os critérios de inclusão e nenhum de exclusão receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C) e foram orientados quanto a importância de sua participação de acordo com o que consta no termo.

Antes de iniciar os procedimentos do protocolo, foi solicitado que o participante assinasse o termo, respeitando desse modo, as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012, da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde, foi orientado ainda, que ele poderia retirar seu consentimento em qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer quaisquer tipos de coação ou penalidade.

Os questionários respondidos foram transferidos a um banco de dados eletrônico de posse do pesquisador responsável e o sigilo de informações do indivíduo foi preservado.

#### **4.6.2 Entrevista**

Uma equipe com 4 pessoas foi previamente treinada e calibrada pelo pesquisador responsável para que durante a entrevista fosse explicado o objetivo do estudo e as características a serem abordadas.

No SAE, uma sala foi reservada aos pesquisadores para que executassem sem interrupções os procedimentos necessários à obtenção de dados. Logo, os indivíduos eram convidados a participar do estudo e esclarecidos quanto a sua importância.

As entrevistas tinham modelo semiestruturado e foram realizadas por meio da aplicação do questionário socioeconômico e do CEAT-VHB/VHD e duravam em torno de 15 minutos, algumas vezes na casa do indivíduo, mas na sua grande maioria, no próprio SAE.

Durante o processo de aplicação do questionário, nenhum dos aplicadores tinha conhecimento a respeito da condição de tratamento do indivíduo, apenas seus dados pessoais e diagnóstico, visando não gerar uma análise tendenciosa no momento da conversa. Logo após a entrevista, todos os questionários foram avaliados pelo pesquisador principal para garantir o controle de qualidade do preenchimento.

#### **4.7 Processamento e análise dos dados**

Os dados dos indivíduos foram coletados através de entrevistas semiestruturadas, além de análise documental a partir dos prontuários clínicos.

A análise documental visa identificar, verificar e apreciar os documentos com um objetivo específico, utiliza-se uma fonte paralela e simultânea de informação para

complementar os dados e permitir a contextualização das informações contidas nos documentos. A análise documental busca extrair um reflexo objetivo da fonte original, permitir a localização, identificação, organização e avaliação das informações presentes no documento<sup>82</sup>.

O seu propósito terá caráter explicativo que visa registrar, analisar, interpretar e identificar os fatos e suas causas. Essa prática busca ampliar generalizações, estruturar e definir modelos teóricos, relacionar hipóteses em uma visão mais específica e gerar hipóteses por força de dedução lógica<sup>83</sup>.

Foi realizado a análise descritiva da amostra: frequência, média e desvio-padrão das variáveis socioeconômicas. O teste do Qui-quadrado ( $X^2$ ) foi utilizado para determinar se as variáveis estavam significativamente associadas à adesão.

Foram utilizados os programas Microsoft® Excel 2013 e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para análise e processamento dos dados. O nível de significância considerado foi de 5 %.

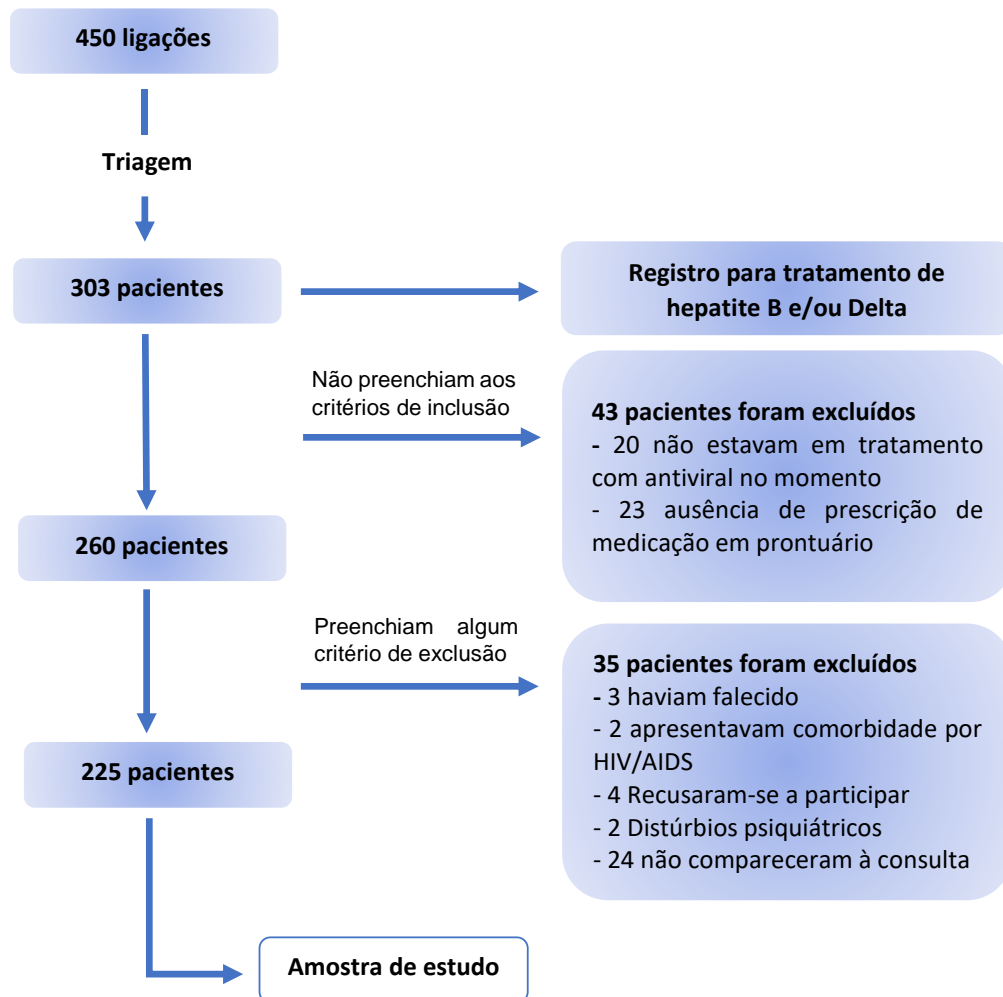
## 5. RESULTADOS

Conforme descrito na seção 4.4, dos 3.186 indivíduos do universo amostral, buscou-se 250, sendo esse quantitativo justificado com base em um nível de confiança de 90% e 5% de erro amostral<sup>84</sup>.

Para alcançar este quantitativo foi necessário realizar 450 ligações. Mas não foram contatados 450 indivíduos, pois problemas relacionados com número desatualizado ou sem resposta à chamada ocorreram.

Após triagem realizada no período de 2008 a 2017, selecionou-se 303 indivíduos que apresentavam registro de uso de algum medicamento para tratamento da hepatite B e/ou D. Entretanto, não foi possível alcançar os 250 indivíduos, pois após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se 225 indivíduos para amostra do estudo (Figura 3).

**Figura 3.** Seleção da amostra de estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

Inicialmente, dos 303 indivíduos com registro de tratamento, 78 foram excluídos: 43 indivíduos não preenchiam aos critérios de inclusão – 20 não estavam em tratamento com antiviral no momento e 23 não possuíam prescrição alguma de medicação em seus prontuários; 35 indivíduos preenchiam aos critérios de exclusão – 3 haviam falecido, 2 apresentavam comorbidade por HIV/AIDS, 4 recusaram-se a participar da pesquisa, 2 apresentava distúrbios psiquiátricos e 24 não compareceram à consulta na data que estava marcada (vide Figura 3).

Em relação à distribuição de acordo com a escolaridade dos indivíduos, os dados estão apresentados na Tabela 1. A média de escolaridade foi de 28,12 ( $\pm$  16,54) sendo que entre homens e mulheres houve predomínio de nível fundamental, com 51,61% e 40,91% respectivamente.

**Tabela 1.** Perfil socioeconômico dos indivíduos do estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017 (continua)

Variáveis	Masculino		Feminino		TOTAL
	N	F%	N	F%	
<b>ESCOLARIDADE</b>					
$\bar{X}$ 28,12 $\pm$ 16,54					
Não alfabetizado	20	21,51	22	16,67	42
Fundamental	48	51,61	54	40,91	102
Médio	18	19,35	38	28,79	56
Superior	7	7,53	18	13,64	25
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	225
<b>RENDA</b>					
$\bar{X}$ 75 $\pm$ 32,60					
Baixo	66	70,97	98	74,24	164
Médio	27	29,03	34	25,76	61
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	225
<b>RESIDÊNCIA</b>					
$\bar{X}$ 75 $\pm$ 37,93					
Rural	18	19,35	32	24,24	50
Urbana	75	80,65	100	75,76	175
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	255



**Tabela 1.** Perfil socioeconômico dos indivíduos do estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017 (continuação)

VARIÁVEL	Masculino		Feminino		TOTAL
	N	F%	N	F%	
<b>IDADE</b>					
$\bar{X}$ 16,07±13,52					
18-27	6	6,45	5	3,79	11
28-37	19	20,43	26	19,70	45
38-47	26	27,96	38	28,79	64
48-57	25	26,88	39	29,55	64
58-67	16	17,20	19	14,39	35
68-77	1	1,08	2	1,52	3
78-87	0	0,00	3	2,27	3
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	225
<b>RAÇA</b>					
$\bar{X}$ 22,5±27,41					
Amarelo	3	3,23	6	4,55	9
Branco	13	13,98	20	15,15	33
Negro	24	25,81	19	14,39	43
Pardo	52	55,91	87	65,91	139
Outra	1	1,08	0	0,00	1
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	225
<b>ESTADO CIVIL</b>					
$\bar{X}$ 19,37±19,95					
Casado	64	68,82	81	61,36	145
Solteiro	21	22,58	28	21,21	49
Separado	7	7,53	12	9,09	19
Viúvo	1	1,08	11	8,33	12
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	225

**Tabela 1.** Perfil socioeconômico dos indivíduos do estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017 (continuação)

Variáveis	Masculino		Feminino		Total
	N	F%	N	F%	
<b>PROFISSÃO</b>					
$\bar{X}$ 14,06±14,71					
Serviço braçal	35	37,10	12	9,09	47
Outros	29	29,03	26	19,70	55
Profiss. Saúde	3	3,23	4	3,03	7
Dona de casa	0	0,00	52	39,39	52
Autônomo	7	7,53	4	3,03	11
Professor	3	3,23	4	3,03	7
Aposentado	9	9,68	23	17,42	32
Sem ocupação	7	7,53	7	5,30	14
<b>TOTAL</b>	93	100	132	100	225

Fonte: SAE, 2018.

(conclusão)

Conforme demonstrado na Tabela 1, a baixa renda teve predominância em ambos os sexos, sendo que 74,24% dos indivíduos eram do sexo feminino. Na distribuição segundo a residência há predomínio de indivíduos que moram em zona urbana, sendo que 80,65 % deles eram do sexo masculino.

A média de idade foi de 16,07 ( $\pm$  13.52) anos e houve predomínio do gênero feminino, com 29,55% dos indivíduos na faixa etária entre 48 e 57 anos. Além disso, a média de 22,5 dos indivíduos eram pardos com percentual de 65,91% para o sexo feminino e 55,91 para o sexo masculino.

A amostra apresenta distribuição homogênea quando comparada ao estado civil, sendo aproximadamente 75% casados. Quanto à profissão dos indivíduos houve predomínio de “donas de casa” com percentual de 39,39% entre as mulheres ao passo que os serviços de lavoura, agricultura ou mão-de-obra pesada (serviço braçal) ocuparam 37,10% do percentual dos indivíduos do gênero masculino.

No que se refere ao diagnóstico dos indivíduos, os dados estão demonstrados na Tabela 2. Nota-se que a coinfeção VHB e vírus D predominou entre o gênero masculino (40,86%), enquanto que a infecção pelo VHB para o sexo feminino foi superior ao masculino por apresentar um percentual de 68,94%.

**Tabela 2.** Perfil clínico dos indivíduos do estudo quanto ao diagnóstico, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017

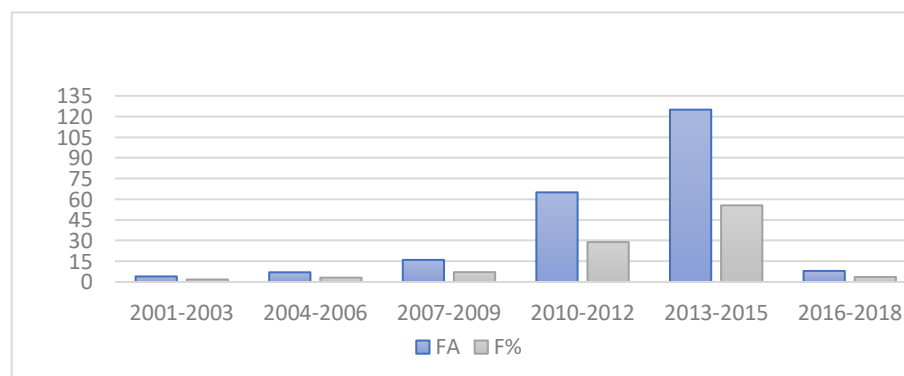
Variáveis	Masculino		Feminino	
	N	F%	N	F%
<b>DIAGNÓSTICO</b>				
$\bar{X}$ 38,75±13,60				
VHB	55	59,14	91	68,94
VHB+D	38	40,86	41	31,06
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>100</b>	<b>132</b>	<b>100</b>

Fonte: SAE, 2018.

Como pode ser observado na Gráfico 1, há predomínio de iniciação de tratamento nos últimos anos do período de estudo, com 89,68% dos indivíduos entre os anos de 2010 e 2015. Este fato pode estar relacionado com a anexação do SAE ao Hospital das clínicas no ano de 2011, visto que além dos vários serviços oferecidos na unidade de referência, outros coadjuvantes são ofertados na unidade matricial, o que dá fluidez às necessidades do usuário.

Contrastando a isto é possível notar que nos anos iniciais houve poucos indivíduos que iniciaram tratamento devido a provável fase de adaptação do serviço ao Estado, visto que em 2001, o SAE acabara de ser instalado no Acre.

**Gráfico 1.** Distribuição dos indivíduos de acordo com o ano de início do tratamento Rio Branco, Acre



Legenda: FA Frequência absoluta, F% Frequência relativa

Fonte: SAE, 2018.

A terapêutica administrada ao indivíduo que possui o vírus da hepatite B e/ou D está descrita na Tabela 3, nela é possível notar que os esquemas de fármacos

podem ser combinados (4,44%), mas em sua maioria foram prescritos sob monoterapia (95,56%). Os parâmetros clínicos demonstram que a medicação precisa ser efetiva no sentido de inibir a replicação viral, mas a resposta do indivíduo frente a droga também deve ser considerada, motivo pelo qual durante o tratamento pode haver adaptação com troca de medicação. Por isso, ainda de acordo com os resultados obtidos, houve predomínio de Entecavir com 46,67% dos indivíduos que estão em tratamento no SAE.

**Tabela 3.** Distribuição das medicações usadas pelos indivíduos do estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017

<b>Medicamento</b>	<b>FA</b>	<b>F%</b>
Entecavir + Tenofovir	1	0,44
Interferon + Entecavir	8	3,56
Interferon + Tenofovir	1	0,44
Entecavir	105	46,67
Tenofovir	79	35,11
Interferon	25	11,11
Lamivudina	6	2,67

Fonte: SAE, 2018.

Durante o período de coleta de dados e entrevistas, foi possível observar que os indivíduos que fazem tratamento no SAE devem realizar exames laboratoriais para checagem de taxas sorológicas, além de investigar possíveis coinfeções. Estas recomendações variam conforme a necessidade do indivíduo, mas de modo geral a periodicidade com que os exames são realizados varia de 3 a 6 meses (período que pode estar relacionado com o retorno ao médico).

Identificou-se, a parti disso, que 11,56% dos indivíduos não apresentavam este tipo de registro em seus prontuários físicos ou eletrônicos, conforme Tabela 4. Aqueles que possuíam exame não demonstravam periodicidade registrado no sistema de informação, por isso, considerou-se a carga viral no ano de 2015 e/ou 2016. Nota-se que, embora alguns indivíduos não apresentassem esse tipo de informação, outros 45,78% deles tinham taxas de detecção viral não detectáveis representando o maior percentual de variável.

**Tabela 4.** Distribuição da carga viral dos indivíduos nos últimos anos de estudo, Rio Branco, Acre, 2008 a 2017

Variável	Quantidade de indivíduos	F%
Detectado	96	42,67
Não detectado	103	45,78
Sem informação	26	11,56

Fonte: SAE, 2018.

Tendo como base a orientação de Remor et al. (2007) que divide o questionário em dois domínios onde primeiro está relacionado com o grau de comprometimento do tratamento que inclui as questões 1, 2, 3, 4 e 12 e o segundo à barreiras a não adesão nas questões 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20<sup>81</sup>, adaptou-se estes domínios conforme os resultados parciais descritos nas Tabelas 9 a 14.

As questões 1, 2, 3 e 4 estão incluídas no parâmetro “aspecto físico” que avalia o comprometimento do indivíduo conforme dados apresentados na Tabela 5. É possível perceber que o percentual de indivíduos que disseram que sempre interrompem o remédio foi quase insignificante ao passo que houve predomínio de indivíduos que nunca fizeram interrupção.

**Tabela 5.** Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto físico

(continua)

Aspecto físico	Opções de resposta (%)					X <sup>2</sup>
	I	II	III	IV	V	
1. Interromper o remédio alguma vez	1,8	1,8	4,0	37,3	56,0	283,11
2. Sentir-se melhor e interromper o remédio	1,3	0,4	1,3	3,6	93,3	756,84
3. Sentir-se pior e interromper o remédio	0,9	0,4	0,4	5,3	92,9	749,02

**Tabela 5.** Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto físico  
(continuação)

Aspecto físico	Opções de resposta (%)					X <sup>2</sup>
	I	II	III	IV	V	
4. Sentir-se triste e interromper o remédio	1,3	0,00	0,4	3,6	94,7	784,84

Legenda: I = sempre; II = mais da metade das vezes; III Aproximadamente a metade das vezes; IV = Alguma vez; V = Nenhuma vez (conclusão)

Além disso, a relação entre os indivíduos e o médico foi considerada boa com percentual de 92% (Tabela 6), alguns indivíduos queriam um grau superior a “boa” para demonstrar sua a afetividade visto que respostas como “maravilhosa”, “excelente”, “melhor impossível” foram ouvidas.

**Tabela 6.** Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto afetivo

Aspecto afetivo	Opções de resposta (%)					X <sup>2</sup>
	I	II	III	IV	V	
6. Relação com médico	0,0	0,4	2,7	4,4	92,0	730,26

Legenda: I = Ruim; II = Um pouco ruim; III = Regular; IV = Pode melhorar; V = Boa

No que diz respeito ao aspecto adesão, as perguntas 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17 e 18 foram incluídas (Tabela 7). Nota-se que apenas a opção “nada cumpridor” não foi escolhida pelos indivíduos, pois de acordo com o que foi observado durante a entrevista, o fato de eles saírem de casa e se medicarem todos os dias revela o quanto são dedicados e muito cumpridores em seu tratamento.

**Tabela 7.** Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto de adesão  
(continua)

Aspecto adesão	Opções de resposta (%)					X <sup>2</sup>
	I	II	III	IV	V	
7. Esforçar-se no tratamento	60	19,6	8,9	6,7	4,9	239,6
8. Ter informação sobre o remédio	34,2	24,9	19,1	11,10	10,7	44,22

**Tabela 7.** Resultado das respostas ao questionário quanto ao aspecto de adesão  
(continuação)

Aspecto adesão	Opções de resposta (%)					X <sup>2</sup>
	I	II	III	IV	V	
9. Benefício de usar medicação	1,8	3,6	10,2	20,4	64,0	155,02
10. Perspectiva quanto a melhora	4,9	5,3	15,1	24,9	49,8	155,02
11. Capacidade de seguir tratamento	1,8	2,7	8,9	20	66,7	330,04
14. Satisfação quanto ao remédio	1,3	1,3	7,6	55,1	34,7	258,71
15. Intensidade dos efeitos colaterais	40,9	16,4	17,3	12	13,3	63,51
16. Perder tempo para tomar o remédio	3,1	2,7	7,6	12,9	73,8	414,35
17. Cumprimento da tomada da medicação	0,00	1,3	11,6	23,6	62,7	294,53
18. Dificuldade para tomar o remédio	4	1,3	5,8	6,2	82,7	553,91

Legenda: I = Nada; II = Pouco; III = Regular; IV = Bastante; V = Muito

(conclusão)

Outro aspecto a ser considerado na Tabela 7 é que dos 225 indivíduos entrevistados, 34,2% deles não tinham nenhum tipo de informação sobre a medicação prescrita, restringindo-se apenas a poucas informações passadas pelo médico, o que 24,9% deles consideram o suficiente, mesmo sendo pouco. Não há busca de informações em outros meios.

Pondera-se ainda que os resultados obtidos para as perguntas relacionadas ao benefício da medicação e perspectiva de melhora estão, do ponto de vista do indivíduo, atendendo as expectativas visto que o percentual dos que responderam “muito” para benefício e perspectiva sobrepôs os demais graus da escala com índices de 64% e 49,8% respectivamente. A variável satisfação em relação ao tratamento mostra que 34,7% dos indivíduos estão muito satisfeitos, mas a opção “bastante” prevaleceu com 55,1%.

No que diz respeito ao aspecto comportamental, os dados referentes as respostas aos itens 12 e 13 encontram-se demonstrados na Tabela 8. Nota-se que tomar o remédio na hora certa e contar com incentivo do médico durante o tratamento estavam entre os mais altos graus de respostas com 80% e 80,9% respectivamente.

**Tabela 8.** Resultado parcial das respostas ao questionário quanto ao aspecto comportamental

Aspecto comportamental	Opções de resposta (%)					X <sup>2</sup>
	I	II	III	IV	V	
12. Respeitar o horário do remédio	1,3	4,4	4,9	9,3	80	509,91
13. Ter incentivo médico	4,9	3,1	2,7	8,4	80,9	523,68

Legenda: I = não, nunca; II sim, alguma vez; III = sim, metade das vezes; IV = sim, muitas vezes; V = sim, sempre.

Sabendo-se que o tratamento pode levar muitos anos, o item 20 do questionário aborda a questão da estratégia que o indivíduo usa para lembrar-se da hora de tomar o remédio (Tabela 9). Considerando que houveram indivíduos que iniciaram tratamento em 2001 (Tabela 3), a frequência de indivíduos que não utilizavam nenhuma estratégia foi de 69,33%.

**Tabela 9.** Resultado das respostas ao item 20 do questionário: estratégia utilizada para lembrar da hora do remédio

Estratégia	FA	F%
Alarme	33	14,67
Lembrete	36	16
Nenhuma	156	69,33
<b>TOTAL</b>	<b>225</b>	<b>100</b>

Legenda: Fa Frequência absoluta, F% Frequência relativa



A tabela 10 traz informações sobre frequência conforme estabelecido no item 19 do questionário sobre motivos para interrupção da medicação. Os resultados revelam que 29,33% dos indivíduos interromperam o tratamento por questões logísticas de dispensação de remédio. Apesar de 32,89% já ter esquecido de tomar a medicação em algum momento, 29,78% nunca interrompeu. De 225 indivíduos, três haviam abandonado o tratamento (1,33%) e dez precisaram, sob recomendação médica, interromper devido reações adversas (4,4%).

**Tabela 10.** Resultado das respostas ao item 19 do questionário: motivo da interrupção do medicamento

<b>Motivo da interrupção</b>	<b>Fa</b>	<b>F%</b>
Abandono	3	1,33
Esquecimento	74	32,89
Falta da medicação	66	29,33
Recomendação médica	10	4,4
Sem interrupção	67	29,78
Inespecífico	5	2,22
<b>TOTAL</b>	<b>225</b>	<b>100</b>

Legenda: Fa Frequência absoluta, F% Frequência relativa

O escore total dos itens do questionário estão descritos na Tabela 11. As pontuações observadas durante a somatória estão entre a faixa de 50 a 89 pontos. Obteve-se o percentual de 64,89% aqueles indivíduos que tiveram índices globais entre 70 e 79 demonstrando adesão ao tratamento. No entanto, houve aqueles que pontuaram entre 80 e 89 pontos (19,11%) apresentam grau de adesão maior. Os indivíduos que tiveram pontuação baixa no questionário (3,11%) obtiveram entre 50 e 59 pontos.

**Tabela 11.** Resultado do escore total das respostas obtidos através da aplicação do CEAT-VHB/VHD

<b>TOTAL DOS ESCORE</b>	<b>Sexo</b>		<b>Fa</b>	<b>F%</b>
	<b>Mas</b>	<b>Fem</b>		
50-59	3	4	7	3,11
60-69	11	18	29	12,89
70-79	62	84	146	64,89
80-89	17	26	43	19,11
<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>132</b>	<b>225</b>	<b>100</b>

Legenda: Fa Frequência absoluta, F% Frequência relativa

## 6. DISCUSSÃO

A elegibilidade é uma característica que os indivíduos com hepatite precisam para dar início ao tratamento, mas de acordo com Vu et al. (2015) a taxa de indivíduos que atendem aos critérios de inclusão geralmente é baixa e apenas metade recebe tratamento<sup>85</sup>. Em estudos anteriores, considerando aqueles que fazem uso de medicação, notou-se que a melhor resposta virológica assim como o baixo potencial de resistência viral ocorreu em indivíduos que demonstraram boa adesão ao tratamento antiviral<sup>86 87</sup>.

Existem parâmetros que avaliam a adesão ao tratamento por meio de métodos diretos e indiretos. No primeiro identifica-se os metabólitos do medicamento ou os marcadores químicos de maior permanência no organismo, é um método caro e invasivo. Já o método indireto inclui auto-relato, entrevista e até monitoramento das doses<sup>81 88 89</sup>.

Nos dias de hoje há algumas dificuldades no diagnóstico, monitoramento dos indivíduos infectados e um número reduzido de relatos sobre o uso prolongado de antivirais<sup>90</sup>.

É inegável que muitos indivíduos sentem dificuldade em seguir a terapia proposta. Assim, deve-se considerar a vontade do indivíduo em participar e colaborar no tratamento, bem como o comportamento, sentimentos, posicionamentos e efeitos psicológicos relacionados ao processo de adoecer e conviver com a doença<sup>91</sup>.

Embora haja estudos que demonstrem que o nível baixo de escolaridade possa interferir na iniciação e permanência ao tratamento<sup>68 89</sup> o que se percebeu nesta pesquisa é que os indivíduos que apresentaram menos de 8 anos de escolaridade são tão capazes de seguir tratamento, quanto aqueles com nível de escolaridade superior a 8 anos, pois mostraram-se bem orientados quanto a necessidade do acompanhamento.

O resultado obtido no quesito “ter informação sobre a medicação” (tabela 7) reforça a ideia que embora os indivíduos tenham pouca ou nenhuma informação, a confiança e comunicação em ambientes ambulatoriais servem como fatores consistentes para tomada de medicação conforme explica Allard et al. (2016)<sup>92</sup>.

Um estudo recente realizado no Líbano por Abbas et al. (2017) revela que indivíduos que têm mais informações sobre o contexto ao qual estão inseridos

apresentam melhores índices de adesão a partir, também, do fortalecimento das relações com o médico<sup>93</sup>.

Percebe-se com isso que o profissional de saúde, principalmente a equipe assistencial age como peça essencial/fundamental no processo de conscientização do indivíduo, mas é importante ressaltar que ambos precisam ser capacitados diariamente. Neste sentido, em países do Oriente Médio, observa-se que o não cumprimento de conduta é reflexo do conhecimento que o indivíduo tem sobre a doença assim como o benefício do tratamento que, médicos de atenção primária, orientam durante a consulta<sup>70</sup>.

No SAE, mesmo os indivíduos que iniciaram tratamento há pouco tempo ou aqueles que já realizam há vários anos, tem perspectivas positivas quanto ao tratamento ainda que não haja previsão de término, as respostas para os quesitos “benefício” e “perspectiva” foram no geral otimistas.

O fato de a grande maioria dos indivíduos morarem em zona urbana (80,65% para homens e 75,76% para mulheres) é importante fator para o acesso aos serviços de saúde. Entretanto há de se considerar que o SAE atende pessoas que moram em zonas rurais do interior do Estado além de indivíduos de estados vizinhos como Rondônia e Amazonas.

Diante disso, o deslocamento desses indivíduos está muitas vezes condicionado ao pagamento de locomoção, sendo que alguns deles precisam viajar horas por via fluvial e/ou via terrestre para chegar ao seu destino. Nesta perspectiva, dada a questão econômica que prevaleceu baixa (74,24%), pode-se inferir que o fator socioeconômico serviria como barreira para adesão ao tratamento conforme explica Silva et, al<sup>68</sup>. Outrossim, Chindedza et al. (2013) mencionam também, conforme resultados obtidos, que um dos principais desafios associados à adesão é o fator econômico<sup>94</sup>.

Ainda de acordo com o perfil dos indivíduos identificou-se que a maioria eram pardos, casados e tinham como profissão “dona de casa” ou profissões relacionadas ao serviço braçal (agricultor, carpinteiro, servente de obras, etc).

Para Byakika-Tusiime et al. (2005), a situação conjugal do indivíduo foi um fator elencado a não-adesão consoante estudo realizado em Kampala, Uganda<sup>95</sup>. Por outro lado, características como raça, profissão e até situação conjugal não apresentam influência significativa para adesão conforme mencionado em estudos anteriores<sup>69 88</sup>,

mas principalmente estado emocional, resistência ao medicamento e reações adversas<sup>81</sup>.

Ainda que 10,24 % dos indivíduos tenham idade entre 18 e 27 anos, um estudo recente na Austrália aponta os jovens como sendo os mais propensos a não adesão devido ocupação com trabalho e cuidados remotos com a saúde, por isso merecem atenção contínua<sup>92</sup>.

Em um outro estudo realizado no Rio Grande do Sul, Brasil, por Pinheiro et al. (2016) os indivíduos mais velhos tendem a aderir ao tratamento em comparação com os jovens mesmo apresentando maior prevalência de fatores para não adesão, acredita-se que os indivíduos mais velhos tenham maior tolerabilidade e menos complicações<sup>96</sup>. Contudo, a relação existente entre idade e adesão ainda não está totalmente elucidada<sup>81</sup>.

Em países subdesenvolvidos o tratamento está condicionado, entre outros fatores, aos custos e à disponibilidade de medicação<sup>97</sup>. Neste estudo, o acesso ao medicamento tornou-se uma barreira para adesão, tendo em vista que 29,33% dos indivíduos da amostra já tiveram problemas com o serviço de dispensação e isto acaba interferindo no esquema terapêutico administrado.

De acordo com a Associação Europeia para o estudo do fígado (2012), o Interferon alfa peguilado (PEG-IFN alfa), o entecavir (ETV) e o tenofovir (TDF) foram selecionados como terapia de primeira linha para o tratamento em indivíduos infectados cronicamente com o vírus B<sup>34</sup>.

O Ministério da Saúde preconiza que todos os indivíduos elegíveis ao tratamento de hepatite crônica B devem fazer uso de terapia com TDF, medicamento de primeira linha que bloqueia a ação da enzima transcriptase reversa. Por outro lado, em caso de indivíduos em tratamento de imunossupressão e quimioterapia o medicamento de escolha deve ser o ETV<sup>42</sup>.

Os achados no estudo corroboram com o que está descrito na literatura, uma vez que ETV (46,67%) e TDF (35,11%) foram as principais medicações administradas aos indivíduos.

Nesse sentido, lamivudina e adefovir são medicações que passaram a produzir vírus mutantes resistentes à fármacos e com o tempo foram deixando de ser recomendadas como terapia de primeira escolha pois o tempo prolongado de tratamento induzia esta mutação, além disso, ETV e TDF foram aprovados por diferentes agências reguladoras na maioria dos países entre 2005 e 2009<sup>98</sup>.

Dos 225 indivíduos 11,11% já haviam feito uso de interferon. Nesta modalidade, é importante ressaltar que a terapia é dada por uma medicação de aplicação subcutânea semanal, de até 48 semanas, para indivíduo com HBeAg reagente e se nesse período não ocorrer soroconversão do anti-HBs, devem fazer uso de um nucleos(t)ídeo (ETV ou TDF) <sup>42</sup>.

Indivíduos com hepatite D fazem uso da mesma medicação podendo chegar a 96 semanas em casos de constante elevação de AST/ALT, mas ao final também devem continuar usando entecavir ou tenofovir<sup>99</sup>. Estudos anteriores demonstraram que a associação de tenofovir com lamivudina foi eficaz para supressão do RNA após 16 meses de tratamento com reduções significativas nos níveis de DNA de VHB e HBsAg<sup>100</sup>. Isso demonstra que novos ensaios clínicos devem ser realizados afim de consolidar estes resultados em relação ao tratamento para o vírus D.

O uso de interferon, independente do diagnóstico clínico, foi avaliado pelos indivíduos da amostra como aquele que mais desencadeia reações adversas. Desse modo, os indivíduos que não conseguiram completar as semanas regulares de terapia necessitaram trocar a medicação. Ainda que intensos, não houve relato de abandono decorrente dos desconfortos causados pelo interferon.

Sugere-se com isso que apesar das reações adversas serem fortes o uso do interferon traz respostas satisfatórias<sup>50</sup>, o que leva ao não abandono. Silva et al. (2017) observaram a ocorrência de conversão sorológica em 5 indivíduos devido uso de interferon, mas enfatizam que é necessário acompanhamento a longo prazo pois a resposta ao interferon tende a ser tardia<sup>101</sup>.

Apesar das limitações mencionadas anteriormente como efeitos colaterais e contra-indicações, as estratégias alternativas como adição de um nucleos(t)ídeo ao alfapeguinterferona ou a “troca” de nucleos(t)ídeo por alfapeguinterferona tende a acelerar a perda sustentada do HBsAg, segundo resultados de estudos recentes <sup>102</sup> <sup>103</sup> <sup>104</sup>. Vale ressaltar que dos 225 em tratamento no SAE 4% deles já usaram a associação de alfapeguinterferona com algum nucleos(t)ídeo, isso demonstra que novas práticas estão sendo adotadas para o tratamento de acordo com a história clínica do indivíduo.

Os nucleos(t)ídeos usados, segundo a maioria dos indivíduos, não trouxeram reação adversa alguma (40,9%), salvo em algumas situações um discreto desconforto que foi sumindo aos poucos. Acredita-se com isso que o percentual de não adesão reduza, visto que o indivíduo sente-se seguro para tomar uma medicação que terá

efeito na dinâmica viral sem trazer desconfortos, o que aumenta a estabilidade do processo de adesão.

Outro fator importante a ser considerado é que 32,89% dos indivíduos tiveram razões psicológicas associadas principalmente ao esquecimento para interrupção do tratamento. Este achado vai de encontro a um estudo realizado no Paquistão onde uma das barreiras à adesão foi a memória ruim dos participantes<sup>105</sup>. Há ainda, diferentes estudos sobre portadores de HIV que já esqueceram de tomar suas medicações, em média 80% de indivíduos<sup>106</sup>.

Mesmo que a maioria da população amostral não utilize nenhuma estratégia para lembra-se de tomar a medicação (69,33 %), dado o longo tempo de tratamento e rotina habitual, estudos anteriores revelam que “sistemas de lembretes” são fundamentais para maximização da adesão a medicação e devem ser reforçados em cada consulta médica<sup>69 92</sup>.

Abbas et al. (2017) afirmam que a memória do indivíduo pode ser trabalhada a medida em que é estimulada em um conjunto de exercícios diários como tomar a medicação próximo a horários fixos: ao acordar, antes de dormir, próximo às refeições ou ainda utilizar acessórios que organizam os medicamentos de acordo com os dias da semana<sup>93</sup>. Estas estratégias foram mencionadas por 16% dos indivíduos do estudo.

Por outro lado, Dai et al. (2017) trazem uma proposta pretensiosa: utilizar uma ferramenta digital para lembretes interativos que possam ser encaminhados aos pacientes em tratamento<sup>107</sup>. Esta ferramenta pode ser uma boa estratégia visto que 14,67% dos indivíduos utilizam o alarme do telefone celular como dispositivo coadjuvante para ajudá-los a lembrar de tomar sua medicação.

De acordo com Abreu et al. (2016) o CEAT é adequado para avaliar a adesão à terapia antiviral e prever o desfecho clínico do paciente (detecção da carga viral)<sup>49</sup>. Dessa forma, os resultados obtidos evidenciam que 45,78% dos indivíduos tiveram perfil satisfatório de adesão com carga viral não detectada. Embora 11,56% represente o percentual de indivíduos com ausência de preenchimento de informações no registro ambulatorial, há dados preocupantes: 42,67% tiveram taxas detectáveis do vírus da hepatite.

Levando em consideração que o maior percentual do escore global do instrumento de pesquisa, por auto-relato, ter alcançado índices entre 70 e 89 pontos (84%) e que a carga viral é um marcador biológico indicador de sucesso no tratamento, pode-se dizer que os indivíduos da amostra apresentaram perfil ótimo de

adesão. Toda via, aqueles que tiveram pontuações baixas não devem ser incluídos como não-aderentes em sua totalidade, uma vez que esta não adesão foi não intencional seja por esquecimento em um dia ou por falta da medicação.

A análise estatística revela que a amplitude para as respostas esperadas do questionário foram muito elevadas em relação a cada pergunta e isso demonstra que o teste não foi significativo. Havia 20% de probabilidade de os indivíduos escolherem entre as opções 1, 2 3, 4, e 5, sendo que houve na maioria das respostas prevalência de opções 4 e 5, porém a não significância é um fator positivo, pois num quadro epidemiológico significa dizer que a população amostral teve adesão ao tratamento.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O perfil epidemiológico dos indivíduos da amostra é em maioria feminino, moram em zona urbana, possuem nível sócio econômico baixo, terminaram o ensino fundamental, tem faixa etária de 48 a 57 anos, vida conjugal estável, trabalham em casa e apresentam diagnóstico para hepatite B.
- Constatou-se que a burocracia para liberação da medicação assim como sua ausência em estoque no serviço de dispensação ainda são obstáculos importantes que os indivíduos elegíveis ao tratamento enfrentam e este empasse se intensifica a medida que novos candidatos à terapia surgem, gerando maiores gastos aos cofres públicos.
- Esta pesquisa constatou ainda que o esquecimento foi um fator importante para as interrupções observadas, porém os indivíduos demonstraram alta taxa de adesão.

Portanto, vale ressaltar que é de fundamental importância fortalecer a relação afetiva de indivíduo-médico mediante responsabilidade e confiança, bem como fornecer informação apropriada e objetiva, conscientizando-os de que embora o tratamento tenha tempo prolongado e que efeitos adversos surjam, o seu comprometimento trará resultados positivos frente a terapia escolhida.



## 8. REFERÊNCIAS

1. Blumberg B S, Alter H J & Visnich S. A 'new' antigen in leukemia sera. *J. Amer. Med. Ass.* 1965;191:541-6.
2. Silva, A L, et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Rev Bras Clin Med.* 2012;10(3):206-18.
3. Purcell R H. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology.* 1993;104(4):955-63.
4. Lau JY, Wriqth TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet.* 1993;342:1335–1340.
5. Fagan E A, Williams R. Serological responses to HBV infection. *Gut.* 1986;27(7):858–867.
6. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970;1:695-8.
7. Fonseca J C F. Histórico das hepatites virais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010;43:322–330.
8. Vlachogiannakos J. & Papatheodoridis G. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2015;19:8822–8830.
9. Abreu R M. Validação de um questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências] - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
10. W G A B T G R Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015, World Health Organization Copyright (c).
11. Oliveira D H. Inquérito soropidemiológico de infecções pelos vírus das hepatites B e C em trabalhadoras manicures e pedicures do sudoeste goiano. Goiás. Dissertação [Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde] - Universidade Federal de Goiás; 2017.
12. Song CH, Wu MY, Wang XL, Dong Q, Tang RH, Fan XL. Correlation between HDV infection and HBV serum markers. *World J Gastroenterol* 1996; 2(4): 230-231 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v2/i4/230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wj>.
13. 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;18:997-1003.
14. Fonseca J C F. Hepatite D. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2002;35:181–190.

15. Jamjoom GA, El-Daly MM, Azhar EI, Fallatah HI, Akbar HO, Babatin M, et al. Prevalence and molecular characterization of hepatitis D virus in Saudi Arabia: A single-center study. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:176-82.
16. Farzi P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol.* 2003;39:S212– S219.
17. Madejón A, Romero M, Hernández A, et al. Hepatitis B and D viruses replication interference: Influence of hepatitis B genotype. *World J Gastroenterol* 2016;22(11):3165-3174.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. Brasília : Ministério da Saúde, 2010.
19. Sagnelli E, Sagnelli C, Pisaturo M, Macera M, Coppola N. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7635-7643.
20. Lopes T G S L. & Schinoni M I. Aspectos gerais da hepatite B. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.* 2011;10:337–344.
21. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites virais 2017; Ano V, nº 01.
22. Viana S, et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005;73(4):808–814.
23. Dinis A. & Passos C. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *MedicinaPASSOS*, Afonso Dinis Costa. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *Medicina (Ribeirão Preto. Online).* 2003;36:30–36.
24. Tegan F M. & Araújo E E A. Epidemiologia da Hepatite B e D e seu Impacto no Sistema de Saúde. *Braz J Infect Dis.* 2006;10: 6–10.
25. Aguilera A, Romero S & Regueiro J. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:264–276.
26. Leong J, Lin D. & Nguyen M H. Hepatitis B surface antigen escape mutations: Indications for initiation of antiviral therapy revisited. *World J Clin Cases.* 2016;4:71–76.
27. Gonçalves N S L. & Cavalheiro N P. Marcadores sorológicos da hepatite B e sua interpretação. *Braz J Infect Dis.* 2006;10:19–22.
28. Veronesi R. & Focaccia R. Tratado de infectologia. Volume 1. 5ª edição. São Paulo: Atheneu; 2015.
29. Focaccia R. Diagnóstico e Manuseio da Hepatite B Fulminante e de Re-Agudizações (Flare). *Braz J Infect Dis.* 2006;10:50-52.
30. Diaz R S. & Mendonça J S. Mensuração do HBV DNA. *Braz J Infect Dis.*

- 2006;10:32-35.
31. Mello E S. & Alves V A F. Anatomia patológica da hepatite Braz J Infect Dis. 2006;10: 36–37.
  32. Mendonça J S. & Vigani A G. História natural da hepatite B aguda e crônica. Braz J Infect Dis. 2006;10:15–18.
  33. Sablon E. & Shapiro, F. Advances in Molecular Diagnosis of HBV Infection and Drug Resistance. Int. J. Med. Sci. 2005;2:8–16.
  34. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepa- titis B virus infection. J Hepatol. 2012;57:167-185.
  35. Lok A S & McMahon B J. Chronic hepatitis B: update. Hepatology. 2009;50:661-662.
  36. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. World J Gastroenterol. 2015;21(6):1738-1748.
  37. Ferreira M S & Borges A S. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40:451–462.
  38. Araujo E S A. & Barone A A. Terapia da Hepatite B Crônica: Como e Quando? Pacientes Virgens de Terapia. Braz J Infect Dis. 2006;10:53-56.
  39. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. Liver Int. 2012;32:612–621.
  40. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2012; 57:167-185.
  41. Almeida A M, Silva A L, Brandão C M R, et al. Custo-efetividade dos análogos de nucleostídeos/nucleotídeos para hepatite crônica B. Rev Saúde Públ. 2012; 46:942-949.
  42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília; 2017.
  43. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7169-7180.
  44. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2008;49:652–657.
  45. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? Hepatology. 2001;34:194–203.

46. Oliveira G L A, Almeida A M, Silva A L, et al. Incorporated antivirals for chronic hepatitis b in Brazil: A cost-effectiveness analysis. *Rev de Saúde Públ.* 2013; 47:769-780.
47. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(2):227-42.
48. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Department of HIV/AIDS. Geneva; 2017.
49. Abreu R M, Ferreira C S, Ferreira A S, et al. Assessment of Adherence to Prescribed Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Infect Dis Ther.* 2016; 5:53-64.
50. Kim V, Abreu R M, Nakagawa D M, Baldassare R M, Carrilho F J, Ono S K. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B : systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2016; 23:154-169.
51. Kubota K, Campos M S A, Pereira L R L. Análise da assistência à saúde aos pacientes com hepatites virais B e C no estado do Amapá. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2014;35:597–605.
52. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde. *Diário Oficial da União* 29 de janeiro de 2007; Seção 1.
53. Tacke F. & Kroy D C. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med.* 2016;4:334–334.
54. Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int.* 2013;33(1):116-24.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2013.
56. YE X G. & SU Q M. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6665-6678.
57. LEE J H, et al. Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1730-1737.
58. Chi H, Arends P, Reijnders J G P, et al. Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1882–1887.
59. Chi H, Hansen BE, Yim C et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 867–76.

60. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):18-75.
61. Han S H. & Tran T T. Management of chronic Hepatitis B: An overview of practice guidelines for primary care providers. *J Am Board Fam Pract*. 2015;28:822–37.
62. Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil). Portaria nº 47, de 7 de dezembro de 2016. *Diário Oficial da União* 9 de dezembro de 2016; Seção 1.
63. Shan C, Yin GQ, Wu P. Efficacy and safety of tenofovir in a kidney transplant patient with chronic hepatitis B and nucleos(t)ide multidrug resistance: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8(1):281.
64. Fontana R J. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:S185-S195.
65. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:428-434.
66. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. 2017;9:227–241.
67. Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil). Portaria nº 2561/GM de 28 de outubro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. *Diário Oficial da União* 28 de outubro de 2009; Seção1.
68. Silva J V F, Junior F J M N & Rodrigues A P R A. Fatores De Não Adesão Ao Tratamento Antirretroviral : Desafio De Saúde Pública. *Cadernos de Graduação, Ciências Biológicas e da Saúde*. 2014;2(1):165–175.
69. World Health Organization (WHO). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: 2003.
70. Balkhy H H, El-Saed A, Sanai F M, et al. Magnitude and causes of loss to follow-up among patients with viral hepatitis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2016;10:379–387.
71. Morrill J A, Shrestha M, Grant R W. Barriers to the treatment of hepatitis C. *J Gen Intern Med*. 2005;20:754-758.
72. Brasil. Ministério da Saúde. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV*. 7.ed. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília; 2008.
73. Oliveira M. A., Bermudez J.A., & Osorio C. C. G. *Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007.
74. Mendes E V. *As redes de atenção à saúde*. Brasília: OPAS; 2011.

75. Wiens A, Lenzi L, Venson R, Pedroso M L A, Correr C J, Pontarolo R. Economic evaluation of treatments for chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis*. 2013;7:418–426.
76. Acre. Governo do Estado do Acre. Disponível em: <http://www.ac.gov.br/wps/portal/acre/Acre/estado-acre/municipios>. Acesso em: 11 de junho de 2016.
77. Acre. Governo do Estado do Acre. Secretaria de Estado de Planejamento – SEPLAN. *Acre em números*, 2017.
78. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2016. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=120040&search=||informativos:-informa%E7%F5es-completas>. Acesso em: 11 de junho de 2016.
79. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da população residente com data de referência 1º de julho de 2017.
80. Remor E. Systematic review of the psychometric properties of the questionnaire to evaluate the adherence to HIV therapy (CEAT-VIH). *The Patient*. 2013;6(2):61-73.
81. Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Adaptação brasileira do 'Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral'. *Rev Saúde Públ*. 2007;41:685–694.
82. Fontanella B J B, Ricas J, Turato E R. Amostragem por saturação em pesquisas qualitativas em saúde: contribuições teóricas. *Cad Saude Publica*. 2008;24:17–27.
83. Marcone, M. A. & Lakatos, E. M. *Metodologia Científica*. 6. São Paulo : Atlas, 2011.
84. Santos, G. E. O. Cálculo amostral: calculadora on-line [Internet]. [Acesso em: 02 mai. 2017]. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>.
85. Vu V D, Do A, Nguyen NH, et al. Long-term follow-up and suboptimal treatment rates of treatment- eligible chronic hepatitis B patients in diverse practice settings: a gap in linkage to care. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015;2:e000060.
86. Qiu Q, Duan XW, Li Y, et al. Impact of partial reimbursement on hepatitis B antiviral utilization and adherence. *World J Gastroenterol*. 2015;21(32):9588-9597.
87. Scaglione S J, Lok A S F. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*. 2012;142:1360-1368.
88. Leite S N, Vasconcellos M P C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cien Saude Colet*. 2003;8:775–782.

89. Silva J A G, Dourado I, Brito A M, Silva C A L. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(6):1188-1198.
90. Souto F J D, Pirajá, A C S, Silva, Graciana Soares, Bottecchia M, Gomes S A. Lamivudina por tempo prolongado no tratamento da hepatite B crônica no Estado de Mato Grosso . *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40:18–24.
91. Bezerra A S M, Lopes J L B, Alba L B L. Adesão de pacientes hipertensos ao tratamento medicamentoso. *Rev Bras Enferm*. 2014;67(4):550-5.
92. Allard N, Dev A, Dwyer J, Srivatsa G, Thompson A, Cowie B. Factors associated with poor adherence to antiviral treatment for hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2016;24:53–58.
93. Abbas H, Kurdi M, Watfa M, Karam R. Adherence to treatment and evaluation of disease and therapy knowledge in Lebanese hypertensive patients. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1949–1956.
94. Chindedza M, Mutseyekwa F, Chideme-Munodawafa A. Perceived barriers to accessing and achieving adherence in antiretroviral therapy among HIV patients at a rural mission hospital in Zimbabwe. *Eur Sci J*. 2013;9:277-87.
95. Byakika-Tusiime J, et al. Adherence to HIV antiretroviral therapy in HIV+Ugandan patients purchasing therapy. *Int J STD AIDS* 2005;16:38-41.
96. Pinheiro C A, Souza L D M, Motta J V S, et al. Aging, neurocognitive impairment and adherence to antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(6):599–604.
97. Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver Int*. 2018;38(1):115–121.
98. Samiullah S, Bikharam D, Nasreen. Treatment of chronic hepatitis delta virus with peg-interferon and factors that predict sustained viral response. *World J Gastroenterol*. 2012;18(40):5793-5798.
99. Romeo R, Perbellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. *World J Hepatol*. 2015;7(22):2389–2395.
100. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus : A review. *World J Hepatol*. 2013;5(12):666–675.
101. Cunha-Silva M, Marinho F R T, Oliveira P F, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(4):441–447.
102. Han M, Jiang J, Hou J, et al. Sustained immune control in HBeAg positive chronic hepatitis B patients who switched from long-term entecavir therapy to peginterferon alfa-2a (40KD): 1- year follow-up of the OSST study. *Hepatology*. 2013;58:665A-666A.

103. Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol*. 2014;61:777-784.
104. Viganò M, et al. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int*. 2018;38:79–83.
105. Almas A, Hameed A, Ahmed B, Islam M. Compliance to anti-hypertensive therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006;16(1):23–26.
106. Basti B D, Mahesh V, Bant D D, Bathija G V. Factors affecting antiretroviral treatment adherence among people living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A prospective study. *J Family Med Prim Care*. 2017;6:482-486.
107. Dai H, Mao D, Volpp K G, et al. The effect of interactive reminders on medication adherence: A randomized trial. *Prev Med*. 2017;103:98-102.

## **APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO**

Nome:



Idade:	Fone:	Sexo: ( ) M ( ) F	Profissão:
Situação conjugal: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Separado ( ) Viúvo			
Cor: ( ) Branco ( ) Negro ( ) Pardo ( ) Amarelo ( ) Outra			
Nível socioeconômico: ( ) Baixo ( ) Médio ( ) Alto			
Escolaridade: ( ) Não alfabetizado ( ) Nível fundamental ( ) Nível médio ( ) Nível superior			
Local que reside: ( ) Zona rural ( ) Zona urbana			Município
Endereço:			

**APÊNDICE B - CEAT-VHB/D: VERSÃO ADAPTADA DO QUESTIONÁRIO PARA A AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL (CEAT-VIH) PARA INDIVÍDUOS COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO VHB/VHD.**

Durante a última semana

1. Deixou de tomar sua  
medicação alguma vez?

Sempre	Mais da metade das vezes	Aproximadamente a metade das vezes	Alguma vez	Nenhuma vez

2. Se alguma vez sentiu-se melhor, deixou de tomar sua medicação?				
3. Se alguma vez depois de tomar sua medicação sentiu-se pior, deixou de tomá-la?				
4. Se alguma vez se sentiu triste ou deprimido, deixou de tomar sua medicação?				

5. Lembra-se que remédios está tomando nesse momento?

\_\_\_\_\_ (escrever os nomes)

6. Como é a relação que mantém com o seu médico?

Ruim	Um pouco ruim	Regular	Pode melhorar	Boa
------	---------------	---------	---------------	-----

	Nada	Pouco	Regular	Bastante	Muito
7. Quanto você se esforça para seguir com o tratamento?					
8. Quanta informação você tem sobre os medicamentos que toma para a <b>Hepatite B/D</b> ?					
9. Quanto benefício pode lhe trazer o uso destes medicamentos?					
10. Considera que sua saúde melhorou desde que começou a tomar os medicamentos para a <b>Hepatite B/D</b> ?					
11. Até que ponto sente-se capaz de seguir com o tratamento?					

	Não, nunca	Sim, alguma vez	Sim, aproximadamente a metade das vezes	Sim, muitas vezes	Sim, sempre
12. Normalmente está acostumado a tomar a medicação na hora certa?					
13. Quando os resultados dos exames são bons, seu médico costuma utilizá-los para lhe dar ânimo e motivação para seguir com o tratamento?					

14. Como sente-se em geral com o tratamento desde que começou a tomar seus remédios?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Indiferente	Satisfeito	Muito satisfeito
--------------------	--------------	-------------	------------	------------------

15. Como avalia a intensidade dos efeitos colaterais relacionados com o uso dos medicamentos para a **Hepatite B/D**?

Muito intensos	Intensos	Medianamente intensos	Pouco intensos	Nada intensos
----------------	----------	-----------------------	----------------	---------------

16. Quanto tempo acredita que perde ocupando-se em tomar seus remédios?

Muito tempo	Bastante tempo	Regular	Pouco tempo	Nada de tempo
-------------	----------------	---------	-------------	---------------

17. Que avaliação tem de si mesmo com relação a tomada dos remédios para a **Hepatite B/D**?

Nada cumpridor	Pouco cumpridor	Regular	Bastante cumpridor	Muito cumpridor
----------------	-----------------	---------	--------------------	-----------------

18. Quanta dificuldade tem para tomar a medicação?

Muita dificuldade	Bastante dificuldade	Regular	Pouca dificuldade	Nenhuma dificuldade
-------------------	----------------------	---------	-------------------	---------------------

19. Desde que está em tratamento alguma vez deixou de tomar sua medicação um dia completo, ou mais de um? [Se responde afirmativamente, Quantos dias aproximadamente?] \_\_\_\_\_

20. Utiliza alguma estratégia para lembrar-se de tomar a medicação?

Qual? \_\_\_\_\_

Sim	Não

### APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## **1. Apresentação**

Título do projeto: **Fatores de interferência à iniciação e permanência ao tratamento da Hepatite B e Delta em uma unidade de referência da Amazônia Ocidental**

Trata-se de uma pesquisa a ser desenvolvida junto ao Mestrado em Ciências da Saúde, realizada pelo pesquisador Hemeson Lira de Moura e orientada pela Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristiane de Oliveira Cardoso e, para realizá-la, precisamos de sua contribuição e, neste sentido, convidamos você a participar da referida pesquisa.

## **2. Esclarecimento**

Esclarecemos que a sua participação na pesquisa consiste em responder um questionário e autorizar o acesso ao seu Prontuário Clínico para coletar dados referentes a exames laboratoriais, diagnóstico, evolução clínica e tratamento proposto. Sua participação é voluntária, não haverá custos materiais ou financeiros para você, bem como não haverá remuneração pela sua participação. Você tem a garantia de plena liberdade de participação na pesquisa, podendo recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer quaisquer tipos de coação ou penalidade.

A pesquisa não trará riscos a sua saúde. No entanto, você poderá sentir desconforto e/ou constrangimento em responder alguma das perguntas do questionário, devido ao manuseio das informações coletadas, poderá haver a exposição dos dados a outras pessoas que não sejam da equipe de pesquisa. Toda via, os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes e utilizar as informações somente para tabulação dos dados referentes à pesquisa. Além disso, a fim de minimizar e/ou evitar os possíveis riscos, o procedimento foi realizado em um lugar reservado, estando o participante livre para responder e desistir quando achar necessário, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Os pesquisadores garantem manter o mais amplo, absoluto e irrestrito sigilo profissional sobre sua identidade durante e após o término da pesquisa. Desse modo,

sua identidade pessoal e/ou profissional será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica.

Os possíveis benefícios que você terá com a pesquisa são a identificação prévia dos fatores que podem interferir na não adesão ao tratamento preconizado, redução dos riscos de complicações (hepatocarcinoma e cirrose hepática) e aumento da sobrevida pós-terapia medicamentosa.

Esclarecemos que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para os fins previstos no Projeto de Pesquisa, os quais serão apresentados no Relatório de Pesquisa e que os resultados da pesquisa serão publicados em meios de comunicação científica, tais como eventos científicos, livro e/ou revista acadêmica, sempre resguardando sua identidade.

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual terá a página 1 e 2 rubricadas e a última página assinada por você e pelo pesquisador responsável.

Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e/ou seus procedimentos, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Hemeson Lira de Moura pelo telefone nº (68) 99215-4665 e e-mail hemesonlira@gmail.com. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FUNDHACRE para solicitar todos e quaisquer esclarecimentos éticos que lhe convir sobre a pesquisa. O CEP-FUNDHACRE está localizado no endereço: BR 364, Km 02 – Estrada Dias Martins S/Nº Distrito Industrial, Fone/FAX: (68) 3226-4336.

Por fim, nós, Hemeson Lira de Moura (pesquisador responsável) e Cristiane de Oliveira Cardoso, orientadora do projeto, declaramos cumprir todas as exigências éticas contidas nos itens IV. 3, "a-h" e IV.5, "a" e "d", da Resolução CNS Nº 466/2012, durante e após a realização da pesquisa.

### **3. Consentimento**

Eu, \_\_\_\_\_,  
 RG Nº \_\_\_\_\_, CPF Nº \_\_\_\_\_, declaro que:

- 1- Li e compreendi o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).  
OBS: se o participante da pesquisa for analfabeto, a declaração do item 1 será substituída pela seguinte declaração: “O TCLE foi lido pausadamente pelo pesquisador, na presença de duas testemunhas de minha confiança e sem vínculo com a pesquisa, as quais assinam este Termo”.
- 2- Tenho conhecimento que minha participação na pesquisa intitulada: **“FATORES DE INTERFERÊNCIA À INICIAÇÃO E PERMANÊNCIA AO TRATAMENTO DA HEPATITE B E DELTA EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL”** é livre e espontânea e consiste em responder a um questionário e em autorizar o acesso ao seu Prontuário Clínico para coletar dados referentes a exames laboratoriais, diagnóstico e evolução clínica e tratamento proposto.
- 3- Não terei nenhum custo e nem serei remunerado pela minha participação.
- 4- Posso desistir a qualquer momento como participante da pesquisa, sem ter que justificar minha desistência e nem sofrer quaisquer tipo de coação ou punição.
- 5- Não serei identificado nas publicações dos resultados da pesquisa.

Diante do exposto, aponho minha rubrica na página 1 e 2 do TCLE e minha assinatura abaixo como prova do meu Consentimento Livre e Esclarecido em participar da pesquisa e de minha autorização para acesso ao meu Prontuário Clínico.

Rio Branco – Acre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2017.

---

Participante da Pesquisa

---

Pesquisador Responsável



**Participante da Pesquisa**

**Hemeson Lira de Moura**

Aluno de Mestrado - UFAC  
End: Rua A, 1055, João Eduardo I  
Rio Branco – AC  
Tel: 68 – 992154665  
Email: hemesonlira@gmail.com

**Cristiane Oliveira Cardoso**

Profª Adjunto UFAC  
End: BR 364 Km 04  
Rio Branco – AC  
Tel: 68 – 30912518  
Email: crisdeocardoso@gmail.com

**Comitê de Ética em Pesquisa da FUNDHACRE:** End. BR 364, Km 02 – Estrada Dias Martins S/Nº  
Distrito Industrial, Fone/FAX: (68) 3226-4336

## ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO  
ACRE - HCA/FUNDHACRE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FATORES DE INTERFERÊNCIA À INICIAÇÃO E PERMANÊNCIA AO TRATAMENTO DA HEPATITE B E DELTA EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL

**Pesquisador:** HEMESON LIRA DE MOURA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 64327617.8.0000.5009

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Acre - Campus Floresta

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal do Acre- UFAC  
Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.940.009

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal com abordagem qualitativa a ser realizado no Serviço de Atendimento Especializado (SAE), unidade anexa ao Hospital das Clínicas de Rio Branco – Acre durante o período de 2006 a 2015 com 318 indivíduos e tem como objeto de estudo os motivos que interferem na não adesão ao tratamento dos portadores do VHB e VHD, com ênfase nos indivíduos que foram diagnosticados, iniciaram o tratamento medicamentoso, mas não o concluiu. Para tanto, será realizada análise documental a partir dos prontuários clínicos dos indivíduos e aplicação de entrevista semi-estruturada.

O presente projeto de pesquisa visa identificar os principais fatores que interferem na não adesão ao tratamento da Hepatite B e Delta em uma unidade de referência da Amazônia Ocidental. Devido à elevada prevalência de infecção pelo vírus da Hepatite B e Delta no mundo e por não haver pesquisas voltadas na busca de evidências que prejudicam no tratamento preconizado, principalmente na região de objeto de estudo, observa-se que as complicações inerentes às patologias virais (hepatocarcinoma e cirrose hepática) estão cada vez mais frequentes reduzindo a sobrevida do indivíduo. Como metodologia da pesquisa será realizada um estudo transversal, de caráter quali-quantitativo, sendo realizada análise documental em prontuário e aplicação de um

**Endereço:** BR 364 - Km 02

**Bairro:** Distrito Industrial

**CEP:** 69.914-217

**UF:** AC

**Município:** RIO BRANCO

**Telefone:** (68)3226-4809

**Fax:** (68)3226-4809

**E-mail:** cep.hc@ac.gov.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO  
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 1.940.009

questionário estruturado aos indivíduos que possuem diagnóstico de Hepatite B e Delta e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cadastrados no Serviço de Atendimento Especializado do Acre, buscando analisar a interação existente entre dados sociodemográficos e os vários quesitos que interferem no processo de adesão ao tratamento medicamentoso. Assim, poderão ser propostas políticas públicas voltadas à intervenção preventiva na adesão preconizada aos portadores de Hepatite B e Delta.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Geral**

Identificar e correlacionar os principais fatores que repercutem na não adesão ao tratamento da Hepatite B e Delta.

**Específicos**

Descrever os principais fatores que interferem na adesão ao tratamento preconizado.

Caracterizar as expectativas e perspectivas com relação ao tratamento.

Evidenciar as principais consequências referentes a não adesão ao tratamento.

Detectar e enfatizar as principais comorbidades existentes em consequência do tratamento ineficaz.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A pesquisa não trará riscos a sua saúde. No entanto, você poderá sentir desconforto e/ou constrangimento em responder alguma das perguntas do questionário, devido ao manuseio das informações coletadas, poderá haver a exposição dos dados a outras pessoas que não sejam da equipe de pesquisa. Toda via, os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes e utilizar as informações somente para tabulação dos dados referentes à pesquisa. Além disso, a fim de minimizar e/ou evitar os possíveis riscos, o procedimento será realizado em um lugar reservado, estando o participante livre para responder e desistir quando achar necessário, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

**Benefícios:**

Identificação prévia dos fatores que podem interferir na não adesão ao tratamento preconizado, redução dos riscos de complicações (hepatocarcinoma e cirrose hepática) e aumento da sobrevida pós-terapia medicamentosa.

Endereço: BR 364 - Km 02

Bairro: Distrito Industrial

CEP: 69.914-217

UF: AC

Município: RIO BRANCO

Telefone: (68)3226-4809

Fax: (68)3226-4809

E-mail: cep.hc@ac.gov.br



## HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 1.940.009

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância, pois trarão parâmetros para identificação dos fatores que podem interferir na não adesão ao tratamento preconizado, redução dos riscos de complicações (hepatocarcinoma e cirrose hepática) e aumento da sobrevida pós-terapia medicamentosa. E assim, contribuirá para o fortalecimento da linha de pesquisa pretendida pela pesquisa fomentando discussões e elaboração de ações.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados foram: Folha de rosto devidamente preenchida, instrumentos de coleta de dados, projeto detalhado, TCLE, termo de autorização institucional, declaração de iniciação da pesquisa, termo de compromisso e carta de encaminhamento do projeto ao cep. Atendendo as normas estabelecidas pela Resolução 466/2012 do CNS.

### Recomendações:

Não há. A pesquisa encontra-se dentro dos padrões científicos e metodológicos com estrutura coerente aos objetivos apresentados, atendendo os critérios estabelecidos pela Resolução 466/2012 do CNS.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê de Ética em Pesquisa (Registrado junto à CONEP – Ofício Circular nº 022/2015/CONEP/CNS/MS/Carta Circular nº 019/2015, de 25 de Fevereiro de 2015), de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme item XI.1, do Capítulo XI, da Resolução CNS nº 466/2012, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Portanto, cabe ao pesquisador responsável:

- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não

Endereço: BR 364 - Km 02

Bairro: Distrito Industrial

CEP: 69.914-217

UF: AC

Município: RIO BRANCO

Telefone: (68)3226-4809

Fax: (68)3226-4809

E-mail: cep.hc@ac.gov.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO  
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 1.940.009

publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_854463.pdf	31/01/2017 19:35:32		Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	31/01/2017 19:31:20	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	31/01/2017 19:31:01	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	29/01/2017 04:16:13	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	29/01/2017 04:15:54	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL.pdf	29/01/2017 04:05:55	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Outros	TERMO_DE_AUTORIZACAO_DE_ACESSO_E_USO_DE_PRONTURIOS_CLINICOS.pdf	29/01/2017 04:05:16	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	29/01/2017 03:59:44	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_QUE_A_COLETA_DE_DADOS_NAO_FOI_INICIADA.pdf	29/01/2017 03:58:08	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/01/2017 03:53:40	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_ADESAO.pdf	20/01/2017 19:28:33	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_SOCIOECONOMICO.pdf	20/01/2017 19:26:46	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_SOCIOECONOMICO.pdf	20/01/2017 19:26:46	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO.pdf	20/01/2017 19:25:03	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DO_USO_DOS_DADOS_E_INFORMACOES_PARA_FINS_EXCLUSIVOS_PREVISTOS_NO_PROJET	20/01/2017 19:22:47	HEMESON LIRA DE MOURA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: BR 364 - Km 02

Bairro: Distrito Industrial

CEP: 69.914-217

UF: AC

Município: RIO BRANCO

Telefone: (68)3226-4809

Fax: (68)3226-4809

E-mail: cep.hc@ac.gov.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO  
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 1.940.009

Não

RIO BRANCO, 23 de Fevereiro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Rosely de Freitas Padula**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** BR 364 - Km 02

**Bairro:** Distrito Industrial

**CEP:** 69.914-217

**UF:** AC

**Município:** RIO BRANCO

**Telefone:** (68)3226-4809

**Fax:** (68)3226-4809

**E-mail:** cep.hc@ac.gov.br

## Original article

### **Epidemiological profile and adherence to antiviral treatment of patients with hepatitis B and / or D treated at a Western Amazon reference unit**

Hemeson Lira de Moura <sup>a\*</sup>, Andreia Fernandes Brilhante <sup>b</sup>, Leonardo Augusto Koha ra Melchior <sup>a</sup>, Ranna Kíssia Alves das Neves <sup>a</sup>, Paula Alessandra Martins da Silva <sup>a</sup>, Camila Gonçalves Santana <sup>a</sup>, Cristiane de Oliveira Cardoso <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal University of Acre, Rio Branco, Acre, Brazil

<sup>b</sup> University of São Paulo, Faculty of Public Health, São Paulo, São Paulo, Brazil

#### **ABSTRACT**

The Hepatitis B virus (HBV) and / or Delta (HDV) reaches a considerable number of individuals, responsible for high rates of mortality worldwide. Treatment is essential to prevent disease progression and therefore adherence is an important factor in assessing its efficacy. This study proposes to characterize the epidemiological profile and highlight the main factors that interfere in adherence to treatment of individuals with hepatitis B and / or D, chronic. This was a cross-sectional study with a qualitative approach. Two hundred and twenty-five patients with chronic HBV or HDV infection who had been treated for at least three months with antivirals in the Specialized Care Service (SAE) between 2008 and 2017. Through a semi-structured interview socioeconomic data were collected allowing the profiling of the population. In addition, an instrument called CEAT-HBV/HDV was applied for verification of adherence to the treatment. The epidemiological profile identified revealed individuals with a diagnosis of HBV (64.9%), with a fundamental study level (45.3%), presenting a mean age of 32.1 years, living in an urban area (77, 8%) and presenting the low socioeconomic level (72, 9 %). The ones that interrupted, the great majority reported as causes the forgetfulness of taking the medication (46.8%) or the lack of it in the dispensing service. There was a predominance of monotherapy (95.5%), especially entecavir or tenofovir. According to the questionnaire score, 84% of the population showed adherence to the treatment. The instrument of evaluation of adherence demonstrated high adherence to the treatment of the studied patients.

Palavras-chave: Adhesion to medication. Antivirals. Hepatitis B. Hepatitis D.

\* Corresponding author: hemesonlira@gmail.com (HL Moura)

#### **Introduction**

The hepatitis B virus (HBV) affects around 2 billion people globally and approximately 350 million of them are chronically infecteds <sup>1, 2</sup>. Among individuals with HBV infection, about 18 million are co-infected with hepatitis D virus (HDV) <sup>3</sup>. Estimates indicate that hepatitis caused by HBV and HDV have generated more than 1 million deaths per year due to hepatic complications associated with cirrhosis and liver cancer <sup>2, 4</sup>.

In Brazil, HBV infection became compulsory notification in 1999. From then until 2017, 226,226 cases of the disease were reported. Data from the Epidemiological Bulletin on Viral Hepatitis 2017, notes that three of the five capitals with larger detection rate of hepatitis B

belong to the northern region and is also the region with the highest coefficient of mortality. In 2016, the State of Acre stood out as the highest incidence rate of hepatitis B cases, about 40.0 cases per 100 thousand inhabitants. Regarding HDV, the North region represented 76.8% of cases reported between 1999 and 2016, since the virus is concentrated mainly in the Amazon region. Of the 665 deaths from hepatitis D between 2000 and 2015, about 67.8% were the underlying cause, with the majority of deaths occurring in the North region (58.5%)<sup>5</sup>.

By the Brazilian health system, individuals who are diagnosed have the right to free access to medicines and medical care<sup>6,7</sup>. However, many do not need to be treated, but should be monitored to detect any changes in the course of infection that may require initiation of treatment.<sup>8</sup> In this case, adherence to treatment is an important factor to decrease plasmatic viral load and, therefore, to minimize the progression of the infection<sup>9</sup>.

Thus, faced with this fact, this study proposes to evidence the main factors that interfere in the adherence to the treatment of individuals who have hepatitis B and / or D, besides characterizing the epidemiological profile of these patients, attended at the reference unit of the Western Amazon.

## **Method**

### **Design, area and study population**

A qualitative and transversal study was performed using data collected in patient records registered at the Specialized Care Service (SAE), an annex unit to the Hospital das Clínicas, located in Rio Branco, Acre. The State has a population of 829,619 inhabitants, distributed in 22 municipalities and presents one of the lowest GNP and HDI of Brazil<sup>10</sup>.

The target population was individuals diagnosed with chronic hepatitis B or D, who started the drug treatment or who interrupted at some point between 2008 and 2017. According to these criteria, 3,186 cases were identified, of which 2,740 were diagnosed for hepatitis B and 446 for hepatitis D. From this total, a minimum sample of 185 individuals was estimated, using for the calculation, 95% confidence level and sample error of 7%<sup>11</sup>.

The inclusion criteria used were: diagnosis of chronic B or D virus infection; the patient's participation in the study after reading the Free and Informed Consent Form (TCLE); treatment during the study period that have used antivirals such as adefovir, entecavir (ETV), lamivudine, tenofovir (TDF) or interferon for at least 3 months; attendance at the SAE on the date the medical appointment was scheduled; age greater than or equal to 18 years; and absent from mental disorder or illness (previously described in medical records) or inability to decide. The exclusion criteria were: no attendance at SAE for an appointment, refusal to participate in the study, people with comorbidity by the human immunodeficiency virus (HIV) and psychiatric disorders.

### **Socioeconomic Questionnaire and research instrument**

To collect data, a socioeconomic questionnaire was developed with the following variables: age, telephone, gender, occupation, marital status, race, socioeconomic status, schooling and address; It was also collected the antiviral used as well as the treatment time (year start/end), which were reported during the interview and confirmed via electronic medical records or physical.

It was also used the Portuguese version of the instrument called “Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral” (CEAT-VIH) by Remor et al. (2007). It is a questionnaire with 20 questions that evaluate the adherence to the antiviral treatment<sup>12, 13, 14</sup>. As this is a study aimed at Hepatitis B and / or D carriers, the instrument received a version adapted by the researcher responsible for replacing the word HIV with HBV / VHD: Questionnaire for the Evaluation of Adherence to Antiretroviral Treatment (CEAT-HBV / HDV) (Supplemental file I).

A team of four people previously trained and calibrated by the main researcher for during the interview were explained the purpose of the study and the characteristics to be addressed. The collection of information occurred only after approval of the Research Ethics Committee and according to the availability of individuals in the SAE.

During the application of the questionnaire, none of the applicators were aware of the individual's treatment condition, only their personal data and diagnosis, so as not to generate a biased analysis at the time of the conversation. Soon after the interview, all the questionnaires were evaluated by the main investigator to guarantee the quality control of the form filling, with the information kept under absolute confidentiality and the names of the individuals hidden.

### **The analysis of the data**

In order to analyze the distribution of the variables and to evaluate the present trend in the sample, descriptive statistical methods were applied. The qualitative variables were presented by absolute and relative frequency distributions.

Descriptive analysis of the sample was performed: frequency and mean of socioeconomic variables. The quantification of the responses to the instrument was performed using the five-point Likert scale. The CEAT-HBV / VHD questions had 1-5 answers (except for items 5, 19 and 20 of the questionnaire), the sum of the answers was given according to the choice on the scale. Items 5, 19 and 20 could obtain from 0 to 2 points according to the participant's response. In this way, the minimum score of the instrument is 17 and the maximum 89 points, meaning that the higher the score, the greater the degree of adherence to the treatment. To analyze the data was used the program Microsoft® Excel 2016.

### **Ethics Committee**

This study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the Hospital das Clínicas do Acre - HCA / FUNDHACRE registered under the number 1.940.009.

### **Results**

After triage in the period from 2008 to 2017, 303 individuals were selected who had a record of use of a drug for treatment of hepatitis B and / or D. Of these, 78 were excluded, since 43 individuals did not meet the inclusion criteria and 35 individuals met the exclusion criteria (24 did not attend the appointment on the date they were scheduled, four refused to participate in the study, three had died, two had HIV / AIDS comorbidities and two had psychiatric disorders), totaling 225 participants.

The description of the sociodemographic variables of the research participants is presented in Table 1 .

**Table 1.** Distribution of the sample of patients, according to sociodemographic data. Rio Branco, Acre, 2008 to 2017

Sociodemographic Data	(%)	Average(minimum-maximum)
Age		32.1 ( 18-87)
Education		
No studies	18.7	
Elementary School	45.3	
High school	24.9	
Higher education	11.1	
Sex		
Male	41.3	
Female	58.6	
Work Situation		
works	93.8	
Does not work	6.2	
Socioeconomic level		
Low	72.9	
Medium	27,1	
High	0	
Home situation		
Rural	22.2	
Urban	77.8	
Breed		
Yellow	4	
White	14.7	
Black	19.1	
Brown	61.8	

Other	0.4
Marital status	
Married	64.4
Not married	21.8
Separate	8.4
Widower	5.3
Diagnosis	
HBV	64.9
VHB +	
DELTA	35.1

According to the CEAT-HBV / HDV responses (Table 2), it was found that participants had predominantly not stopped taking the medication because they felt better, worse or depressed (Item 1-4), remembered the name of the drug and the year of initiation of treatment (Item 5). About 93% consider the relationship between doctor-patient good (Item 6). For 61.3%, they reported that they did not require an effort to follow the treatment (Item 7), and 43.9% reported not knowing anything about the medication they were taking (Item 8).

**Table 2.** Results of responses to CEAT-HBV / HDV questionnaire items (Annex I). Rio Branco, Acre, 2008 to 2017

Item	Score (%)					
	0	1	2	3	4	5
01 (1-5)		1.3	1.3	4.5	34.8	58.1
02 (1-5)	-	0.6	-	1.3	1.9	96.1
03 (1-5)	-	1.3	0.6	0.6	3.9	93.5
04 (1-5)	-	1.3	-	-	1.9	96.8
05 (0-2)	3.9	13.5	82.6	-	-	-
06 (1-5)	-	-	0.6	1.9	4.5	92.9
07 (1-5)	-	61.3	20.6	9	5.8	3.2
08 (1-5)	-	43.9	25.8	19.4	5.2	5.8
09 (1-5)	-	2.6	3.9	10.3	20	63.2
10 (1-5)	-	5.8	5.2	18.1	21.9	49



<b>11 (1-5)</b>	-	1.9	3.2	8.4	20	66.5
<b>12 (1-5)</b>	-	1.3	3.2	5.2	9.7	80.6
<b>13 (1-5)</b>	-	5.2	3.2	2.6	8.4	80.6
<b>14 (1-5)</b>	-	1.9	1.3	9.7	58.1	29
<b>15 (1-5)</b>	-	13.5	14.2	20.7	16.8	34.8
<b>16 (1-5)</b>	-	2.6	3.9	7.7	10.3	75.5
<b>17 (1-5)</b>	-	-	1.3	7.7	21.3	69.7
<b>18 (1-5)</b>	-	3.9	1.3	3.2	5.2	86.4
<b>19 (0-1)</b>	69	31	-	-	-	-
<b>20 (0-1)</b>	29.7	70, 3	-	-	-	-

Despite this, 63.2% stated that the drug could bring a lot of benefit, 49% reported improvement since starting treatment and 66% felt fully capable of following treatment (Items 9-11). In most cases (80.6%), they always take the medication on time and the doctor usually encourages them to continue with the treatment (Items 12 and 13). About 87.1% are satisfied and / or very satisfied with the treatment (Item 14).

Regarding the intensity of side effects related to the use of medication, 27.7% said that they are very strong effects, another 20.6% that are tolerable effects and 51.6% did not present any side effects at all (Item 15).

About 14.1 % consider that the treatment against the disease consumes at least a regular time of their daily life (Item 16). In addition, only 1.3% consider themselves to be bad doers (Item 17). Only 8.4% said they had difficulty, at least, regularly taking medication (Item 18).

Item 19 inquired about the reasons for not continuing the treatment. About 29.8% of respondents reported that they never stopped the treatment. Among those who interrupted, the vast majority informed many varied causes of forgetting to take medication (46.8%) or lack of it in Reference Center of Specialized Drugs - CREAM (41.8%). The others (11.4%), reported multivariate causes, such as medical recommendation due to restriction to side effects, gestation, difficulty to travel to seek medication or simply abandonment of treatment (Figure 1).

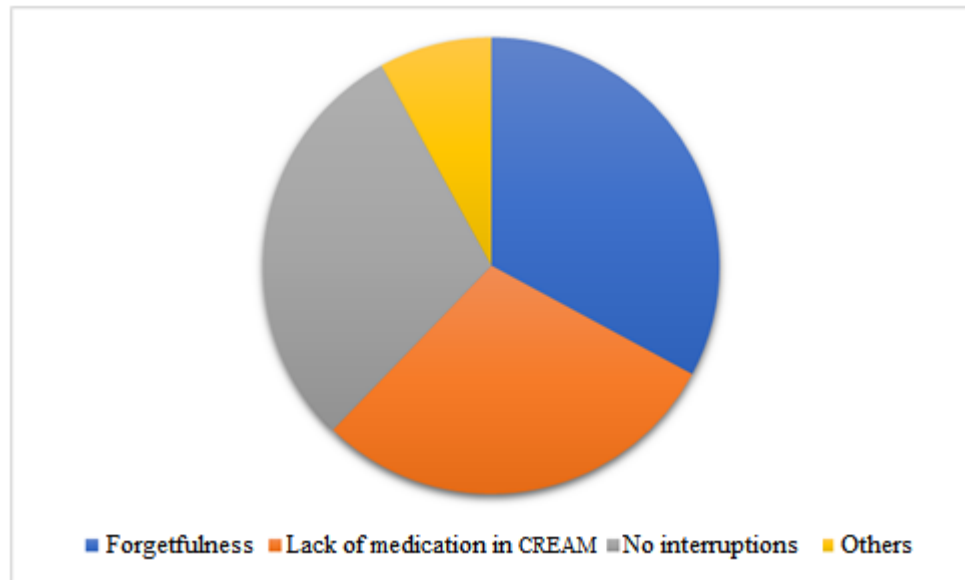


Figure 1. Reasons for self-reported interruption of medication use

Regarding the use of strategies to remember medication (Item 20), less than one-third were reminded, alarmed or assisted by relatives (29.7%).

The total score of the CEAT-HBV / HDV items are described in Table 3. The scores observed during the summation range from 50 to 89 points. It was obtained the percentage of 64.9% those individuals who had global rates between 70 and 79 demonstrating adherence to the treatment. However, there were those who scored between 80 and 89 points (19.1%) had a higher degree of adhesion. Subjects with low scores on the questionnaire (3.1%) scored between 50 and 59 points.

**Table 3** . Result of the total score of the answers obtained through the application of CEAT-HBV / VHD

SCORE	Sex		Fa	F (%)
	Male	Female		
50-59	3	4	7	3.1
60-69	11	18	29	12.9
70-79	62	84	146	64.9
80-89	17	26	43	19.1
<b>TOTAL</b>	93	132	225	100.0

Fa: Absolute frequency, F: Relative frequency.

The therapy given to individuals with hepatitis B and / or D virus is described in Table 4. The prevalence of monotherapy (95.5%) was observed mainly using Entecavir and Tenofovir. Only 4.5% used the combination of drugs.

**Table 4.** Medications prescribed for individuals interviewed, from 2008 to 2017, Rio Branco, Acre,

<b>MEDICATION</b>	<b>F * (%)</b>
Entecavir (ETV)	46.7
Tenofovir (TDF)	35.1
Interferon	11.1
Interferon + Entecavir	3.6
Lamivudine	2.7
Entecavir + Tenofovir	0.4
Interferon + Tenofovir	0.4

\* F: Relative frequency

Source: SAE, 2018

## Discussion

The participants of the present study presented low socioeconomic profile, with elementary school level of study and amplitude of age between 18 and 87 years old. Silva et al. (2015)<sup>15</sup> consider that the low level of schooling may interfere with the initiation and permanence of treatment. A recent study in Australia points out that young people are the most likely to be disaffected due to occupation with work and remote health care, so they deserve continuous attention<sup>16</sup>. On the other hand, in Rio Grande do Sul, Pinheiro et al. (2016) checking that older individuals tend to adhere to their treatment compared with young people even with higher prevalence factors for non - adherence, it is believed that older individuals have a greater tolerability and fewer complications.<sup>17</sup>

Eligibility is a necessary feature to initiate treatment, but according to Vu et al. (2015) the rate of subjects who meet the inclusion criteria is generally low and only half of the subjects receives treatment for hepatitis<sup>18</sup>. Considering those that make use of medication, it was noted that the best virologic response as well as low potential for viral resistance occurred in individuals who showed good adhesion to the antiviral treatment<sup>19,20</sup>.

For good adherence it is necessary to consider trust and communication in outpatient settings as being consistent factors for taking medication<sup>16</sup>. Although 43.9% of the participants have to state that they know nothing about the medication they take, a recent study conducted in Lebanon by Abbas et al. (2017) reveals that individuals who have more information about the context to which they are inserted have better adherence rates, as well as strengthening relationships with the physician<sup>21</sup>. It is undeniable that many individuals find it difficult to follow the proposed therapy. In underdeveloped countries, such as Brazil, and especially the North region with high rates of viral hepatitis, treatment is conditioned, among other factors, to the costs and availability of medication<sup>22</sup>.

Given the socioeconomic status of the participants, Chindedza et al. (2013)<sup>23</sup> and Silva et al. (2014)<sup>9</sup> had similar findings in their studies since the challenges associated with poor adherence to treatment were directly related to economic factors.

In this study, access to the drug became a barrier to adherence, considering that 62.2% of the individuals in the sample already had problems with the dispensing service and this ends up interfering in the therapeutic regimen administered.

When it comes to medication, the Ministry of Health recommends that all individuals eligible for treatment of chronic hepatitis B should use TDF therapy, a first-line drug that blocks the action of the enzyme reverse transcriptase. On the other hand, in the case of individuals under treatment of immunosuppression and chemotherapy, the drug of choice should be ETV<sup>24</sup>.

Of the 225 individuals, 11.1% had already used interferon. In this modality, it is important to emphasize that the therapy is given by weekly subcutaneous application medication of up to 48 weeks for individual with reactive HBeAg and if in this period no anti-HBs seroconversion occurs, they should make use of a nucleoside or nucleotide (ETV or TDF)<sup>24</sup>.

Individuals with hepatitis D use the same medication and can reach 96 weeks in cases of constant elevation of aspartate / alanine aminotransferase, but in the end, they should also continue using entecavir or tenofovir<sup>25</sup>. Previous studies have shown that the combination of tenofovir with lamivudine was effective at suppressing RNA after 16 months of treatment with significant reductions in HBV and HBsAg DNA levels<sup>26</sup>. This demonstrates that new clinical trials should be conducted in order to consolidate these results in relation to the treatment for the virus D.

The use of interferon, regardless of clinical diagnosis, was evaluated by the individuals of the sample as the one that most triggers adverse reactions. Thus, individuals who failed to complete the regular weeks of therapy needed to change the medication. Although intense, there was no report of abandonment due to discomfort caused by interferon.

It is suggested that despite the adverse reactions being strong, the use of interferon brings satisfactory answers<sup>27</sup>, which leads to non-abandonment. Silva et al. (2017) observed the occurrence of serological conversion in 5 individuals due to the use of interferon, but emphasize that long-term follow-up is necessary because the response to interferon tends to be late<sup>28</sup>.

The findings in this study corroborate with what is described in the literature, once the ETV (46.7%) and TDF (35.1%) were the main medications given to the individuals.

Another important factor to be considered is that 62.2% of the individuals had psychological reasons associated with forgetting to stop treatment. This finding is consistent with a study in Pakistan where one of the barriers to adherence was poor memory of participants<sup>29</sup>. There are also many studies on HIV patients who have forgotten to take their medications, on average 80% of individuals<sup>30</sup>.

Therefore, there are studies which reveal that "reminder systems" are fundamental for maximizing adherence to medication and should be reinforced at each medical visit<sup>16, 31</sup>.

In this way, according to Abbas et al. (2017) the subject's memory can be worked out as he is stimulated in a set of daily exercises such as taking medication close to fixed times: upon waking, before bedtime, next to meals, or using accessories that organize medication according to the days of the week <sup>21</sup>.

On the other hand, Dai et al. (2017) have a pretentious proposal: to use a digital tool for interactive reminders that can be referred to patients on undergoing treatment <sup>32</sup>. This tool can be a good strategy since many individuals use the cell phone alarm as a coadjuvant device to help them remember taking their medication.

According to Abreu et al. (2016), CEAT is suitable for assessing adherence to antiviral therapy and predicting clinical outcome (detection of viral load) <sup>12</sup>. However, the limitations related to the availability of access to viral load, either by electronic database or medical record, made it impossible to predict the clinical outcome. Thus, the evaluation of adherence occurred by the highest percentage of the overall score of the research instrument.

In this sense, the rates reached were between 70 and 89 points (84%) and indicate that the individuals in the sample had an optimal adhesion profile. However, those who scored low should not be included as non-adherents in their entirety, since this non-adherence was unintentional either by forgetting one day or by lack of medication.

It is notable that many factors are involved in the dynamics of adherence to drug therapy. In this way it is necessary to take into account that the individual's "will" is related to their participation and collaboration in the treatment, which involves psychosocial reasons that can interfere in the process of getting sick and living on with the disease <sup>33</sup>.

## **Conclusion**

Our results made it possible to identify that most of the participants in this study live in urban areas, have a low socioeconomic level, have a basic level of education, average age of 31.2 years, stable married life, work at home and are diagnosed for hepatitis B.

In addition, it was possible to evaluate the degree of adherence to the antiretroviral treatment of patients with hepatitis B and D treated in the SAE, as well as the reasons / factors involved in those who did not adhere to the treatment, highlighting the patient's acceptance of the disease as being the construction of the affective relationship between doctor-patient that, as a result, provides understanding of the necessity of the medication and foster the importance of adherence to the treatment.

It was further noticed that forgetting to take the medication and the absence in stock in the dispensing service are important obstacles that the individuals eligible to the treatment face.

The instrument has shown considerable adherence to the treatment by individuals, as well as, it was able to detail important aspects related to antiviral therapy. It is believed that this tool can also be adapted for diseases of other etiologies that require long periods of treatment, since the therapeutic success depends on the adhesion of the patient.

## **References**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
2. Sagnelli E, Sagnelli C, Pisaturo M, Macera M, Coppola N. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy. *World J Gastroenterol* 2014; 20(24): 7635-7643.
3. Fonseca J C F. Hepatite D. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2002;35: 181–190.
4. Fonseca J C F. Histórico das hepatites virais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010;43:322–330.
5. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites virais 2017; Ano V, no 01.
6. Kubota K, Campos M S A, Pereira L R L. Análise da assistência à saúde aos pacientes com hepatites virais B e C no estado do Amapá. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2014;35:597–605.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde. *Diário Oficial da União* 29 de janeiro de 2007; Seção 1.
8. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1738-1748.
9. Silva J V F, Junior F J M N & Rodrigues A P R A. Fatores De Não Adesão Ao Tratamento Antirretroviral: Desafio De Saúde Pública. *Cadernos de Graduação, Ciências Biológicas e da Saúde.* 2014;2(1):165–175.
10. PNUD – Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Brasília: Organização das Nações Unidas. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. Organização das Nações Unidas. Disponível em: <[http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil\\_uf/acre/](http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_uf/acre/)>. Acesso em: 22 de abril de 2018.
11. Santos, G. E. O. Cálculo amostral: calculadora on-line [Internet]. [Acesso em: 02 mai. 2017]. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>.
12. Abreu R M, Ferreira C S, Ferreira A S, et al. Assessment of Adherence to Prescribed Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Infect Dis Ther.* 2016; 5:53-64.
13. Remor E. Systematic review of the psychometric properties of the questionnaire to evaluate the adherence to HIV therapy (CEAT-VIH). *The Patient.* 2013;6(2):61-73.
14. Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Adaptação brasileira do ‘Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral’. *Rev Saúde Públ.* 2007;41:685–694.
15. Silva J A G, Dourado I, Brito A M, Silva C A L. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2015;31(6):1188-1198.
16. Allard N, Dev A, Dwyer J, Srivatsa G, Thompson A, Cowie B. Factors associated with poor adherence to antiviral treatment for hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2016;24:53–58.

17. Pinheiro C A, Souza L D M, Motta J V S, et al. Aging, neurocognitive impairment and adherence to antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(6):599–604.
18. Vu V D, Do A, Nguyen NH, et al. Long-term follow-up and suboptimal treatment rates of treatment-eligible chronic hepatitis B patients in diverse practice settings: a gap in linkage to care. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2:e000060.
19. Qiu Q, Duan XW, Li Y, et al. Impact of partial reimbursement on hepatitis B antiviral utilization and adherence. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(32): 9588-9597.
20. Scaglione S J, Lok A S F. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology.* 2012;142:1360-1368.
21. Abbas H, Kurdi M, Watfa M, Karam R. Adherence to treatment and evaluation of disease and therapy knowledge in Lebanese hypertensive patients. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1949–1956.
22. Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):115–121.
23. Chindedza M, Mutseyekwa F, Chideme-Munodawafa A. Perceived barriers to accessing and achieving adherence in antiretroviral therapy among HIV patients at a rural mission hospital in Zimbabwe. *Eur Sci J.* 2013;9:277-87.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília; 2017.
25. Romeo R, Perbellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. *World J Hepatol.* 2015;7(22):2389–2395.
26. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol.* 2013;5(12):666–675.
27. Kim V, Abreu R M, Nakagawa D M, Baldassare R M, Carrilho F J, Ono S K. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2016; 23:154-169.
28. Cunha-Silva M, Marinho F R T, Oliveira P F, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(4):441–447.
29. Almas A, Hameed A, Ahmed B, Islam M. Compliance to anti-hypertensive therapy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006;16(1):23–26.
30. Basti B D, Mahesh V, Bant D D, Bathija G V. Factors affecting antiretroviral treatment adherence among people living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A prospective study. *J Family Med Prim Care.* 2017;6:482-486.
31. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: 2003.

32. Dai H, Mao D, Volpp K G, et al. The effect of interactive reminders on medication adherence: A randomized trial. *Prev Med.* 2017;103:98-102.
33. Bezerra A S M, Lopes J L B, Alba L B L. Adesão de pacientes hipertensos ao tratamento medicamentoso. *Rev Bras Enferm.* 2014;67(4):550-5.



**Supplemental file I - CEAT-VHB/VHD: ADAPTED VERSION OF THE QUESTIONNAIRE FOR THE EVALUATION OF ADHERION TO ANTIRETROVIRAL TREATMENT (CEAT-VIH) FOR INDIVIDUALS WITH CHRONIC HBV / HDV INFECTION.**

	Ever	More than half the time	Approximately half the time	Any time	Not once
1. Did you ever stop taking your medication?					
2. If you ever felt better, did you stop taking your medication?					
3. If ever after taking your medication did you feel worse, stop taking it?					
4. If you ever felt sad or depressed, did you stop taking your medication?					

5. Do you remember what remedies you are taking at this time? \_\_\_\_\_ (write the names)

6. How is the relationship you have with your doctor?

Bad	Half bad	Regular	Can improve	Good

	Nothing	Few	Regular	Enough	Many
7. How much do you strive to get on with the treatment?					
8. How much information do you have about the medications you take for Hepatitis B / D?					
9. How much benefit can the use of these medications bring you?					
10. Do you feel that your health has improved since you started taking your Hepatitis B / D drugs?					
11. To what extent do you feel able to continue with the treatment?					

	No, never	Yes, any time	Yes, approximately half the time	Yes, oftentimes	Yes, ever
12. Are you usually accustomed to taking medication on time?					
13. When the test results are good, does your doctor usually use them to give you animus and motivation to go on with the treatment?					

14. How do you generally feel about treatment since you started taking your medicines?

Very satisfied	Dissatisfied	Indifferent	Pleased	Very satisfied

15. How do you assess the severity of side effects related to the use of medicines for Hepatitis B / D?

Very intense	Intense	Moderately intense	Not very intense	Nothing intense

16. How much time do you think you lose dealing with taking your medicines?

Long time	Plenty of time	Regular	Few time	No time

17. What assessment do you have of yourself regarding taking the medicines for Hepatitis B / D??

Nothing faithful	Few faithful	Regular	Enough faithful	Many faithful

18. How much difficulty does it take to take the medication?

Much difficulty	Enough difficulty	Regular	Few difficulty	No difficulty

	Yes	No
19. Since you are in treatment have you ever stopped taking your medication one full day, or more than one? [If yes, how many days?] _____		
20. Do you use any strategy to remember to take the medication? What? _____		