



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA
NÚCLEO DE SAÚDE
MESTRADO EM BIOLOGIA EXPERIMENTAL

**PERFIL SORO-EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE B NAS
LOCALIDADES DE CACHOEIRA DE TEOTÔNIO E VILA AMAZONAS,
PORTO VELHO/RO - BRASIL**

Adriane Cristine Barbosa e Silva

Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de Rondônia – UNIR, para obtenção do título de Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Biologia Experimental.

Área de Concentração: Hepatites virais

Porto Velho/RO

2012



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA
NÚCLEO DE SAÚDE
MESTRADO EM BIOLOGIA EXPERIMENTAL

**PERFIL SORO-EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE B NAS
LOCALIDADES DE CACHOEIRA DE TEOTÔNIO E VILA AMAZONAS,
PORTO VELHO/RO - BRASIL**

Adriane Cristine Barbosa e Silva

Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de Rondônia – UNIR, para obtenção do título de Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Biologia Experimental.

Área de Concentração: Hepatites virais

Orientador: Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo

Co-Orientador: Prof.Dr. Tony Hiroshi Katsuragawa

Porto Velho/RO

2012

Candidata: Adriane Cristine Barbosa e Silva

Título da

Dissertação: Perfil soro-epidemiológico da hepatite B nas localidades de Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas, Porto Velho/RO - Brasil.

Defesa da Dissertação do curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Biologia Experimental da Universidade Federal de Rondônia, nível Mestrado, em Sessão Pública realizada em 19 de setembro de 2012.

Banca Examinadora

1) **Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos- Salcedo** - Orientador

Julgamento: _____

Assinatura: _____

2) **Prof. Dr. Tony Hiroshi Katsuragawa**

Julgamento: _____

Assinatura: _____

3) **Prof^a. Dr^a. Katia Fernanda Alves Moreira**

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Este trabalho foi realizado integralmente através do **Laboratório de Epidemiologia** sob supervisão e comando do **Dr. Tony Hiroshi Katsuragawa**, do **Instituto de Pesquisa e Patologias Tropicais de Rondônia – IPEPATRO**, e do **Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia – CEPEM**, com o apoio do Consórcio **Santo Antônio Energia S. A.**

Dedicatória

Dedico esta dissertação

Aos meus amados pais **Flávio** e **Nonata**, presente Sagrado em minha vida, sem eles não seria possível tantas conquistas e vitórias. Propiciaram-me uma vida digna, fornecendo-me o amor necessário e permitindo que eu pudesse crescer acreditando que tudo é possível quando se faz com amor e carinho. Guiaram-me pelos caminhos certos e salvaram-me dos tortuosos, ensinando-me a ser íntegra de caráter. Vocês são meus Heróis! Minha vida!

À minha Avó querida **Obete**, onde o tempo marcou em seu rosto e em sua alma a sabedoria da vida, me ditando os caminhos para ser alguém melhor.

Ao meu noivo, amigo, confidente **Cleiton**, pelo amor, compreensão infinita e apoio incondicional nos momentos difíceis.

Aos meus amados irmãos **Adriano** e **André**, para que essa conquista os sirva de incentivo na busca incessante pelo conhecimento.

À minha querida sobrinha **Maria Júlia**, a qual o meu amor é infinito.

Amo todos vocês!

Epígrafe

*“Não importa aonde você parou
Em que momento da vida você cansou
O que importa é que sempre é possível e necessário “Recomeçar”
Recomeçar é dar uma chance a si mesmo
É renovar as esperanças na vida e o mais importante
Acreditar em você de novo.”*

Carlos Drummond de Andrade

Agradecimentos

Agradeço inicialmente ao **Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo**, pela oportunidade concedida, pelo carinho, amizade e confiança. Pessoa a qual eu tive a honra de conhecer e observar que ele consegue reunir inteligência, sabedoria, conhecimento, bom humor e humildade. Virtudes estas que apenas pessoas iluminadas por Deus e guiadas pelo bom coração são capazes de possuir. Muito Obrigada!

Ao **Dr. Tony Hiroshi Katsuragawa**, que foi o co-responsável pela presente pesquisa e amigo que sempre me forneceu o apoio incondicional, a amizade verdadeira, o incentivo e a colaboração na realização deste sonho. Obrigada por tudo!

Aos colaboradores **Alzemar Alves de Lima, Alcides Procópio Justiniano dos Santos Júnior, Josiane Mendes Pandolfo, Maria Teixeira do Nascimento Filha e Jeane Maia**, pelo apoio pessoal na pesquisa, pelas risadas durante o trabalho de campo, foi muito bom estar com vocês. Obrigada!

Aos colegas do Mestrado, **Anita Sperandio Porto, Gleense Cartonilho, Alisson Castro, Neuza Biguinati, Adriana Silva Pontes**, pelos dias e noites de desespero compartilhado nas vésperas de seminários e avaliações.

Aos colegas da AGEVISA/RO, **Maria do Socorro Rodrigues da Silva, Vanessa Ezaki, Maria Leiliane de Brito e Alber Sebastião Ribeiro Martins**, pelo incentivo, apoio indireto e compreensão durante o desenvolvimento desta pesquisa.

A todos vocês: muito obrigada!

Resumo

O vírus da hepatite B (VHB) tem distribuição mundial e estima-se em mais de dois bilhões o número de pessoas com evidência sorológica de infecção passada ou presente, e destes, 350 milhões são portadores crônicos deste vírus. Em duas localidades ribeirinhas do município de Porto Velho, Rondônia, foi realizado um estudo observacional de corte transversal para avaliar o perfil soropidemiológico do VHB e possíveis fatores de risco de transmissão. Foram analisadas 660 amostras através de exames sorológicos por ELISA para o VHB (Anti-HBc Total, Anti-HBs e HBsAg). Os resultados mostraram que 50,7% das amostras apresentaram positividade para algum tipo de marcador sorológico. O HBsAg esteve presente em 12 (1,8%) amostras, sendo 11 (91,6%) do sexo masculino; O Anti-HBc Total presente em 209 (32,1%) amostras e distribuído em todas as faixas etárias, com exceção da faixa de 11-15 anos de idade; Anti-HBs presente em 239 (36,6%) das amostras, com as maiores prevalências nas faixas etárias a partir dos 21 anos de idade. O estudo permitiu observar que as localidades analisadas possuem baixa endemicidade para portadores crônicos. Entretanto, observou-se uma alta prevalência para infecção. A porcentagem de indivíduos susceptíveis foi de 49,2% (n=325), sendo maiores entre indivíduos entre 6-15 anos de idade. A análise das informações obtidas entre os participantes do estudo demonstrou que alguns fatores de transmissão, como extrações dentárias, cirurgias e compartilhamento de materiais de higiene pessoal estão possivelmente associados à infecção pelo VHB na região analisada

Palavras-chave: hepatite B, portadores crônicos, prevalência, Rondônia, ribeirinhos.

Abstract

The Hepatitis B virus (HBV) has worldwide distribution and more than two billion of people have past or present serologic evidence of infection and 350 million are chronic carriers of this virus. We performed an observational study in two villages in Porto Velho, Rondônia, to evaluate the seroepidemiological profile of HBV and the risk factors for transmission. Six hundred sixty samples were analyzed by ELISA for serological tests for HBV (Anti-HBc Total, Anti-HBs and HBsAg). The results showed that 50.7% of samples were positive for some type of serological marker: HBsAg was positive in 12 (1,8%) samples, 11 (91,6%) were male; Anti-HBc Total was positive in 212 (32,1%) samples distributed in all groups, except for the range of 11 to 15 years old; Anti-HBs was positive in 239 (36,6%) samples with highest prevalence in groups over 21 years old. This study showed that the analyzed locations have low endemicity for chronic carriers. However, there was a high prevalence of infection. The percentage of susceptible individuals was 49,2% (n=325), highest in individuals between five to years of age. The analysis of obtained data showed that some aspects of transmission, such as dental extractions, surgeries and sharing personal hygiene materials are possibly associated with HBV infection in the analyzed region.

Key-words: hepatitis B, chronic carriers, prevalence, Rondônia, riparians.

Lista de Figuras

| Figura | Descrição | Página |
|--------|--|--------|
| 1 | Figura 1. Estrutura do vírus da hepatite B. Fonte: (Fonte: JAMES A. PERKINS, 2002© - http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html). | 3 |
| 2 | Figura 2. Estrutura e organização do genoma do VHB. Genes Pré-S1, Pré-S2 e S, codificadores dos três tipos de atígenos de superfície viral (S, M e L). P: gene codificador da polimerase viral. X: gene codificador da proteína X. C: região pré-C/C produtora de dois antígenos virais (HBcAg e HBeAg). Fonte: MAHONEY, 1999 (adaptado). | 4 |
| 3 | Figura 3. Ciclo de replicação do genoma hepadnaviral. Viriões envelopados infectam a célula, liberando o nucleocapsídeo contendo o RC-DNA no interior do citoplasma. O RC-DNA é transportado para o núcleo, onde é reparado em cccDNA (1). A transcrição do cccDNA pela RNA polimerase II (2) produz, entre outros transcritos (não mostrado), pgRNA. O pgRNA é encapsidado, juntamente com a proteína P e transcrito reversamente no interior do nucleocápsídeo (3). A (+) - síntese de DNA para (-) - DNA gera um novo modelo de RC-DNA. Novos ciclos leva a amplificação intracelular do ccc-DNA; Alternativamente, os nucleocapsídeos contendo o RC-DNA são envolvidos e lançados como virions (BECK et al., 2007-adaptado). | 5 |
| 4 | Figura 4. Prevalência da infecção crônica do VHB, WORLDWIDE, 2006. Para vários países, as estimativas de prevalência do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), um marcador de infecção de infecção crônica, são baseados em dados limitados e não podem refletir a atual prevalência em países que implementaram a vacinação contra hepatite B na infância. Além disso, a prevalência da hepatite B pode variar de subpopulação e localidade. Fonte: WEINBAUM CM, WILLIAMS I, MAST EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B vírus infection. MMWR Recomm. Rep. 57 (RR-8):1-20, 2008. | 7 |
| 5 | Figura 5. Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 habitantes, segundo região de residência por ano de notificação no Brasil, 1999 a 2010. Fontes: Casos de hepatites virais: Sinan/SVS/MS; população: estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) segundo Censos (1980, 1991 e 2000), contagem da população (1996) e projeções intercensitárias (1981 a 2009). Notas: (1) Foram considerados | 9 |

casos confirmados aqueles que apresentaram pelo menos um dos seguintes marcadores sorológicos: HBsAg ou Anti-HBc IgM ou HBeAg; (2) casos notificados no SINAN até 31 de dezembro de 2010; (3) dados preliminares para 2010. EXECUÇÃO: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. (Ministério da Saúde, 2011).

- 6 Figura 6. Curso sorológico da hepatite B aguda com evolução para cura. Durante a infecção aguda típica, o HBeAg é detectável no curso da doença desaparecendo algumas semanas, quando a infecção se resolve. O Anti-HBe é detectável quando o HBeAg começa a desaparecer. Fonte: KAO, 2008 (adaptado). 17
- 7 Figura 7. Fases da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. As setas brancas representam alterações da histopatologia, enquanto que as setas em cinza representam as alterações dos marcadores sorológicos entre as fases. Setas viradas para cima ou para baixo representam um aumento ou diminuição do nível de DNA (\uparrow = baixo aumento; $\uparrow\uparrow$ = moderado aumento; $\downarrow\downarrow$ = diminuição moderada; $\uparrow\uparrow\uparrow$ = elevado aumento). ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = hepatite B e antígeno (PUNGPAPONG et al., 2007, modificado). 19
- 8 Figura 8. Curso sorológico da hepatite B crônica. Fonte: KAO, 2008 (adaptado). 20
- 9 Figura 9: Mapa da área de estudo. À margem direita do Rio Madeira a localidade de Vila Amazonas e à margem esquerda a localidade de Cachoeira do Teotônio. As linhas amarelas indicam as delimitações das áreas de estudo. As linhas laranja indicam as vias de acesso às áreas de estudo. A linha vermelha indica a rodovia federal BR 364, sentido Porto Velho – Rio Branco. 28
- 10 Figura 10. Fluxograma de atendimento dos participantes da pesquisa e classificação dos perfis sorológicos. 33
- 11 Figura 11. Distribuição dos marcadores sorológicos do VHB de acordo com a idade em 652 indivíduos. 39

Lista de Tabelas

| Tabela | Descrição | Página |
|---------------|---|---------------|
| 1 | Interpretação dos resultados de testes sorológicos para a infecção pelo vírus da hepatite B. | 14 |
| 2 | Distribuição da população estudada segundo sexo e faixa etária em Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas em 660 indivíduos analisados. | 37 |
| 3 | Distribuição do perfil sorológico de acordo com a idade em 652 indivíduos. | 40 |
| 4 | Análise univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg positivo e variáveis de gênero e faixa etária em 652 indivíduos analisados. | 41 |
| 5 | Análise univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total positivo e variáveis de gênero e faixa etária em 652 indivíduos analisados. | 41 |
| 6 | Análise univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg positivo e algumas características sociodemográficas em 256 indivíduos analisados. | 42 |
| 7 | Análise univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total positivo e algumas características sociodemográficas em 256 indivíduos analisados. | 42 |
| 8 | Disposição da história positiva para os fatores de risco em Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas em 256 indivíduos analisados. | 43 |
| 9 | Análise por regressão univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg “positivo” e potenciais fatores de risco* em 256 indivíduos analisados. | 44 |
| 10 | Análise por regressão univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total “positivo” e potenciais fatores de risco* em 256 indivíduos analisados. | 45 |

Lista de Quadros

| Quadro | Descrição | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1 | Resultados dos marcadores sorológicos dos indivíduos submetidos à testagem por ELISA e respectivas classificações sorológicas. | 38 |
| 2 | Distribuição dos marcadores sorológicos em 652 indivíduos analisados. | 39 |

Lista de Siglas e Abreviaturas

| | |
|---------|---|
| AgAu | Antígeno Austrália |
| ALT/TGP | Alanina aminotransferase/Transaminase Glutâmica Pirúvica |
| AST/TGO | Aspartato aminotransferase/Transaminase Glutâmica Oxalacética |
| cccDNA | covalently closed circular ADN DNA circular covalentemente fechado |
| CDC | Center Disease Control |
| CEPEM | Centro de Pesquisas em Medicina Tropical |
| CRO | Crônicos |
| DO | Densidade óptica |
| EFMM | Estrada de Ferro Madeira-Mamoré |
| ELISA | Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IC95% | Intervalo de confiança 95% |
| IMU | Imunes |
| IND | Indeterminados |
| ISO | Isolados |
| HBcAg | Antígeno do core do vírus da hepatite B |
| HBeAg | Antígeno e do vírus da hepatite B |
| HBsAg | Antígeno de superfície do vírus da hepatite B |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HSH | Homens que fazem sexo com homens |
| nm | Nanômetros |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OR | Odds ratio |
| ORF | Open reading frames Cadeias abertas de leitura |
| Pré-S/S | Pré-superfície/superfície |
| Pré-C/C | Pré-Core/Core |
| Pg-RNA | RNA pré-genômico |
| PNI | Programa Nacional de Imunização |
| PT | Tempo de protrombina |

| | |
|--------|---|
| QEF | Questionário Epidemiológico Familiar |
| QEI | Questionário Epidemiológico Individual |
| rc-DNA | Relaxed circular ADN DNA circular relaxado |
| RN | Recém-nascido |
| RPM | Rotações por minuto |
| SUS | Susceptíveis |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UHE | Usina Hidrelétrica |
| VAC | Vacinado |
| VHB | Vírus da hepatite B |
| VHC | Vírus da hepatite C |

SUMÁRIO

| Capítulo | | Página |
|-----------|--|--------|
| | DEDICATÓRIA | I |
| | EPÍGRAFE | II |
| | AGRADECIMENTOS | II |
| | RESUMO | IV |
| | ABSTRACT | V |
| | LISTA DE FIGURAS | VI |
| | LISTA DE TABELAS | VIII |
| | LISTA DE QUADROS | IX |
| | LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | X |
| | SUMÁRIO | XII |
| 1. | Introdução | 1 |
| 2. | Objetivos | 24 |
| 2.1. | Objetivo geral | 24 |
| 2.2. | Objetivos específicos | 24 |
| 3. | Materiais e métodos | 25 |
| 3.1. | Delineamento da pesquisa | 25 |
| 3.2. | Área de estudo | 25 |
| 3.2.1. | Rondônia e Porto Velho | 25 |
| 3.2.1. | Vila Amazonas e Cachoeira do Teotônio | 27 |
| 3.3. | Critérios de inclusão e exclusão | 29 |
| 3.4. | Caracterização do estudo | 29 |
| 3.5. | Etapas da pesquisa | 29 |
| 3.6. | Análise Estatística | 35 |
| 3.7. | Considerações éticas..... | 36 |
| 4. | Resultados | 37 |
| 4.1. | Caracterização da população | 37 |
| 4.2. | Resultado dos marcadores sorológicos do VHB e determinação dos perfis..... | 37 |
| 4.3 | Prevalência dos marcadores sorológicos do VHB | 38 |
| 4.4. | Análise univariada | 40 |
| 4.5. | Variáveis epidemiológicas..... | 42 |

| | | |
|----|--------------------------|----|
| 5. | Discussão | 46 |
| 6. | Conclusão | 55 |
| 7. | Referências | 57 |
| 8. | Anexos | 66 |

Silva, Adriane Cristine Barbosa e

S586p Perfil soro-epidemiológico da hepatite B nas localidades de Cachoeira de Teotônio e Vila Amazonas, Porto Velho/RO-Brasil/Adriane Cristine Barbosa e Silva. Porto Velho: UNIR, 2012.
72 p.

Orientador: Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo
Co-Orientador: Tony Hroshi Katsuragawa
Dissertação (mestre) - Universidade Federal de Rondônia, Departamento de Biologia 2012.

1. Hepatite B. 2. Doenças infecciosas. 3. Portadores crônicos. 4. Ribeirinhos. I .
Título.

CDD: 616.3623
CDU: 616.36-002(811-1)

1. Introdução

1.1 Breve histórico da hepatite B.

As hepatites virais compreendem processos infecciosos que comprometem o fígado, cujo histórico provém desde os primórdios da civilização (FREITAS, 2003). A primeira descrição clínica de uma hepatite viral é atribuída a Hipócrates no século IV a.C (ALTER, 2003). No século seguinte, foram registrados no Império Babilônico surtos de “icterícia epidêmica” (REUBEN, 2002).

Em 1885, Lüdman descreveu um tipo de transmissão parenteral da hepatite a qual batizou de “hepatite do soro”, ocorrida durante um programa de imunização contra a varíola em Bremen, na Alemanha. Milhares de operários alemães que trabalhavam em uma construção foram inoculados com uma vacina produzida com linfa glicerizada de origem humana, resultando em um surto de grave icterícia cerca de 2 a 8 meses após a inoculação. O fato representou o primeiro relato claro da transmissão da hepatite B (BLUMBERG et al., 1965; KRUGMAN, 1989).

O termo “hepatite B” somente foi introduzido em 1946, ano em que a hepatite deixou de ser denominada como hepatite de transmissão parenteral, hepatite sorohomóloga, sérica e de longo período de incubação, para ser reconhecida apenas como hepatite B (MACCALLUM, 1946). Blumberg e colaboradores anunciaram, em 1965, a descoberta do antígeno Austrália (AgAu). A descoberta se sucedera de maneira ocasional, durante um estudo sobre anticorpos contra lipoproteínas séricas em pacientes politransfundidos e, contrariando o objetivo inicial da pesquisa, acabaram identificando no soro de um aborígine Australiano um antígeno que reagia contra o soro de dois hemofílicos politransfundidos (BLUMBERG et al., 1965).

Sendo um evento importante para a medicina (PASSOS 2003), a descoberta do vírus da hepatite B (VHB) permitiu a formulação e desenvolvimento de técnicas laboratoriais precisas, sensíveis para a identificação do agente viral, além de medidas preventivas como a vacinação (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

1.2 O vírus da hepatite B

O VHB é um vírus hepatotrópico pertencente à família dos *Hepadnavirus* (*Hepadnaviridae*), compondo o gênero *Orthohepadnavirus* (LOCARNINI et al., 2003). A partícula viral completa (virion) do VHB possui tamanho de 42nm de diâmetro (DANE et al.,1970), sendo constituída de um envelope lipoproteico que envolve o core (contendo o genoma viral) (LEE, 1997). Além do virion, o soro dos pacientes infectados podem conter outras partículas víricas esféricas ou tubulares com aproximadamente 22 nm de diâmetro, constituídas de antígenos de superfície (HBsAg) (DANE et al., 1970; MOURA, 1997; MAHONEY, 1999).

1.3 Genoma do VHB

Com um genoma de fita parcialmente dupla de DNA, o VHB é composto de 3200 nucleotídeos e quatro regiões abertas de leitura (“open reading frames” - ORF) que estão sobrepostas parcialmente. Essas regiões são denominadas de pré-superfície/superfície (pré-S/S), pré-core/core (pré-C/C), P e X (Figura 2) (LOK, 2000; BADUR et al., 2001). Na região pré-S/S do genoma viral ocorre a codificação das proteínas do envelope (MAHONEY, 1999). Os genes Pré-S1, Pré-S2 e S codificam três tipos de antígenos de superfície (S, M e L) (Figura 1). Dentre essas proteínas, a mais abundante é a S, conhecida também como HBsAg (proteína de superfície). A transcrição na região Pré-S2 produz a proteína M (média), enquanto que a

transcrição na região Pré-S1 gera a proteína L (grande). É provável que essas proteínas estejam envolvidas na ligação do vírus aos receptores da célula hospedeira, formação da partícula viral e sua liberação pela célula infectada (GANEM & PRINCE, 2004; MORENO et al., 2004).

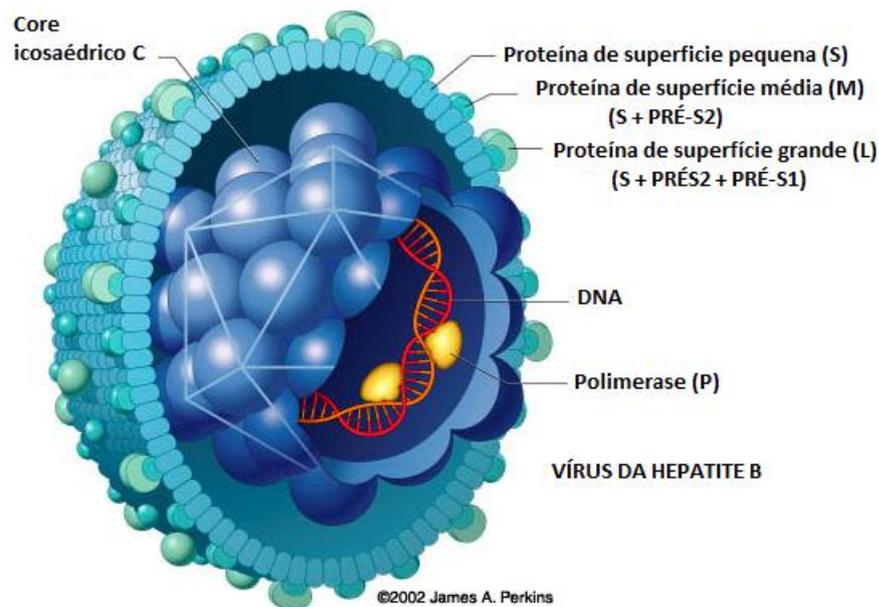


Figura 1. Estrutura do vírus da hepatite B. Fonte: (Fonte: JAMES A. PERKINS, 2002© - <http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>).

As regiões pré-C/C produz dois outros tipos de antígenos virais: HBcAg (antígeno do core) e HBeAg (antígeno e). O HBcAg é um polipeptídeo estrutural da cápside viral e o HBeAg está envolvido na replicação do vírus. O gene P é o codificador da polimerase viral, enzima que por sua vez apresenta atividade de transcriptase reversa (LEE, 1997). O gene X tem o papel de codificar a proteína X que funciona como um importante ativador transcricional, o que inclui diversos oncogenes das células infectadas pelo próprio VHB. Ainda, o gene X tem um importante papel para a replicação e disseminação do vírus estando associado ao desenvolvimento do hepatocarcinoma celular (MORENO et al., 2004; KHUORI et al., 2004).

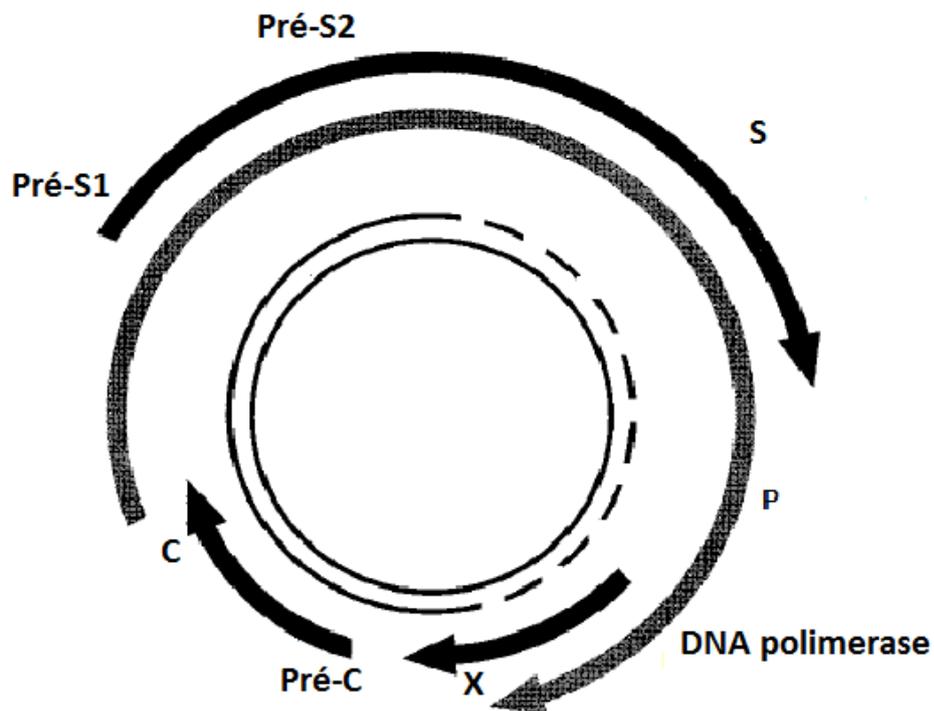


Figura 2. Estrutura e organização do genoma do VHB. Genes Pré-S1, Pré-S2 e S, codificadores dos três tipos de antígenos de superfície viral (S, M e L). P: gene codificador da polimerase viral. X: gene codificador da proteína X. C: região pré-C/C produtora de dois antígenos virais (HBcAg e HBeAg). Fonte: MAHONEY, 1999 (adaptado).

1.4 Replicação do VHB

O fígado é a maior víscera do corpo humano e a sua estrutura consiste basicamente de um único tipo celular denominado hepatócito. Como órgão vital, o fígado é capaz de exercer diversas funções essenciais, tais como: a excreção biliar (atuante no processo digestivo), regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, metabolismo das bilirrubinas, armazenamento de substância como o ferro, vitaminas, metabolização de esteróides e drogas, hemostasia (produção de fatores da coagulação) e também na resposta imune (SCHINONI, 2006).

Resumidamente, a replicação do genoma do VHB (Figura 3) inicia quando a partícula viral infecta a célula parenquimatosa (hepatócito) susceptível. Os viriões infecciosos possuem em seu interior um core no qual se encontra o DNA circular relaxado (rc-DNA - “relaxed circular ADN”). Após a adesão ao hepatócito, o core viral

é liberado no citoplasma e transportado até o núcleo da célula hospedeira onde será convertido em um plasmídeo circular de DNA covalentemente fechado (cccDNA – “covalently closed circular”) (TUTTLEMAN et al., 1986; BECK et al., 2007). A partir do cccDNA, diversos RNAs mensageiros são transcritos pela RNA polimerase II, entre eles o RNA pré-genômico (pg-RNA). Os transcritos subgenômicos servem como RNA mensageiro para expressão das proteínas X e de superfície (S). Novos virions são formados no citoplasma e apenas um único pg-RNA é incorporado ao capsídeo (POLLACK & GANEM, 1994; BECK et al., 2007). A síntese da cadeia positiva (+) do DNA é feita através da cadeia negativa (-) fazendo com que sejam produzidos novos RC-DNA. Alternativamente, o RC-DNA contido no nucleocapsídeo são envolvidos e lançados como novos virions através da membrana plasmática (LEE, 1997; BECK et al., 2007).

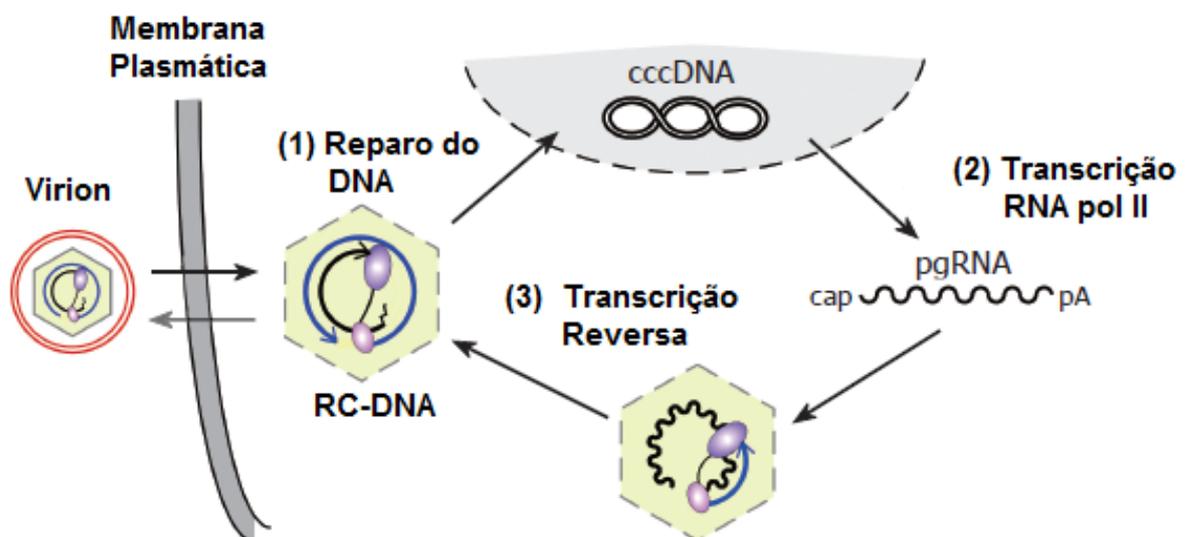


Figura 3. Ciclo de replicação do genoma hepadnaviral. Viriões envelopados infectam a célula, liberando o nucleocapsídeo contendo o RC-DNA no interior do citoplasma. O RC-DNA é transportado para o núcleo, onde é reparado em cccDNA (1). A transcrição do cccDNA pela RNA polimerase II (2) produz, entre outros transcritos (não mostrado), pgRNA. O pgRNA é encapsidado, juntamente com a proteína P e transcrito reversamente no interior do nucleocapsídeo (3). A (+) - síntese de DNA para (-) - DNA gera um novo modelo de RC-DNA. Novos ciclos leva a amplificação intracelular do ccc-DNA; Alternativamente, os nucleocapsídeos contendo o RC-DNA são envolvidos e lançados como virions (BECK et al., 2007- adaptado).

Embora a replicação do VHB seja apenas levemente citopática para a célula hospedeira, as lesões no hepatócito ocasionada pela resposta imune celular é a causa principal de lesão hepática que pode evoluir para a cirrose e hepatocarcinoma celular (TSIANG et al., 1999).

1.5 Genótipos do VHB

A distribuição dos genótipos do VHB é dependente da localização geográfica (PARANÁ & ALMEIDA, 2007) e através do sequenciamento do DNA viral torna-se possível classificar 8 (oito) genótipos diferentes para o VHB (A-H) (WEBER, 2005).

No Brasil, os genótipos predominantes são o A, D e F e a patogenicidade do vírus depende de alterações na sua estrutura genética podendo definir um risco maior ou não no desenvolvimento de complicações mais graves da doença como a cirrose hepática e hepatocarcinoma (RONCATO et al., 2008).

Embora alguns estudos clínicos possam indicar uma possível associação entre o genótipo do vírus, a história natural da hepatite e a resposta ao tratamento viral, ainda são escassas as informações que se referem a essa condição (WEBER, 2005).

1.6 Epidemiologia do VHB

O VHB possui distribuição mundial e constitui um importante problema de saúde pública. Estima-se que mais de 2 bilhões de pessoas apresentam evidências sorológicas de infecção passada ou presente pelo VHB e que 350 milhões são portadores crônicos (WHO, 2008). Cerca de 500.000 a 1,2 milhões de pessoas

morrem anualmente em virtude de complicações ocasionadas por esse vírus (LAVANCHY, 2004).

A epidemiologia da infecção pelo VHB tradicionalmente tem sido descrita em três categorias de endemicidade: alta, intermediária e baixa, dependendo da proporção da população que é soropositivo para HBsAg (SHEPARD et al., 2006). Cerca de 45% da população mundial vivem em áreas consideradas altamente endêmicas para o vírus (onde 8% da população são HBsAg positivas), 43% vivem em áreas de endemicidade intermediárias para o VHB (onde 2-7% da população são HBsAg positivas) e 12% vivem em áreas de baixa endemicidade (onde >2% da população são HBsAg positivas) (Figura 4) (WHO, 2008).

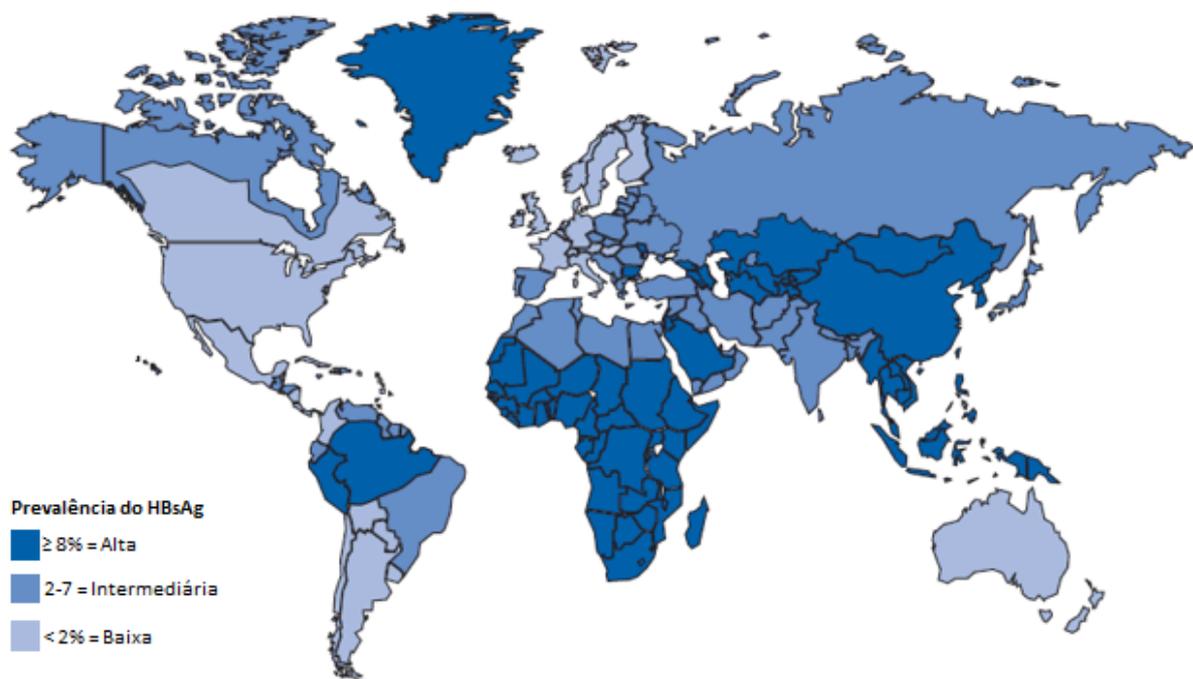


Figura 4. Prevalência da infecção crônica do VHB, WORLDWIDE, 2006. Para vários países, as estimativas de prevalência do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), um marcador de infecção de infecção crônica, são baseados em dados limitados e não podem refletir a atual prevalência em países que implementaram a vacinação contra hepatite B na infância. Além disso, a prevalência da hepatite B pode variar de subpopulação e localidade. Fonte: WEINBAUM CM, WILLIAMS I, MAST EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep. 57 (RR-8):1-20, 2008.

Nas áreas de alta endemicidade observa-se uma maior frequência de transmissão vertical (mãe infectada transmite o vírus ao filho durante o parto) ou durante os primeiros anos de vida (MATHEWS, 2003). Incluem-se neste padrão endêmico países e regiões como a África subsaariana, regiões da China, sudeste da Ásia, regiões do Oriente médio, ilhas do Pacífico, regiões da América do Sul como a Bacia Amazônica, República Dominicana e Haiti, que registram de 5% a 20% de portadores crônicos do VHB. O Leste Europeu, região do Mediterrâneo, Rússia, regiões da América do Sul e América Central são denominadas áreas de endemicidade intermediária para o VHB (LIN & KIRCHNER, 2004; TANDON, 1996), no qual predomina a transmissão horizontal (WASMUTH, 2009).

Áreas de baixa endemicidade, onde a infecção é transmitida durante a adolescência ou a idade adulta através do contato sexual e uso de drogas injetáveis, incluem-se a Europa Ocidental, América do Norte e Austrália (LAI et al., 2003), como por exemplo, nos Estados Unidos e Canadá, cuja prevalência é de 0,1% (LIN & KIRCHNER, 2004).

No Brasil, o Ministério da Saúde (2008) estima que cerca de 15% da população apresentam evidências sorológicas de contato com o vírus e os casos crônicos devem corresponder a 1%. O boletim epidemiológico das hepatites virais do Ministério da Saúde (2011) apontou que entre os anos de 1999 a 2010, foram registrados 104.454 casos confirmados de hepatite B sendo o Sudeste brasileiro o líder da estatística (36,6%), seguida da região Sul (31,6%). O Brasil e as quatro regiões geográficas (Norte, Nordeste, Sul e Sudeste) apresentaram crescimento das taxas de incidência (número de casos a cada 100 mil habitantes) que variou de 0,5%, em 1999, para 5,6%, em 2009. O Sul brasileiro registra os maiores índices de prevalência desde 2002 e em seguida, o Norte. As taxas observadas em ambas as

regiões foram de 13,3 e 12,6 por 100 mil habitantes respectivamente, no ano de 2009 (Figura 5).

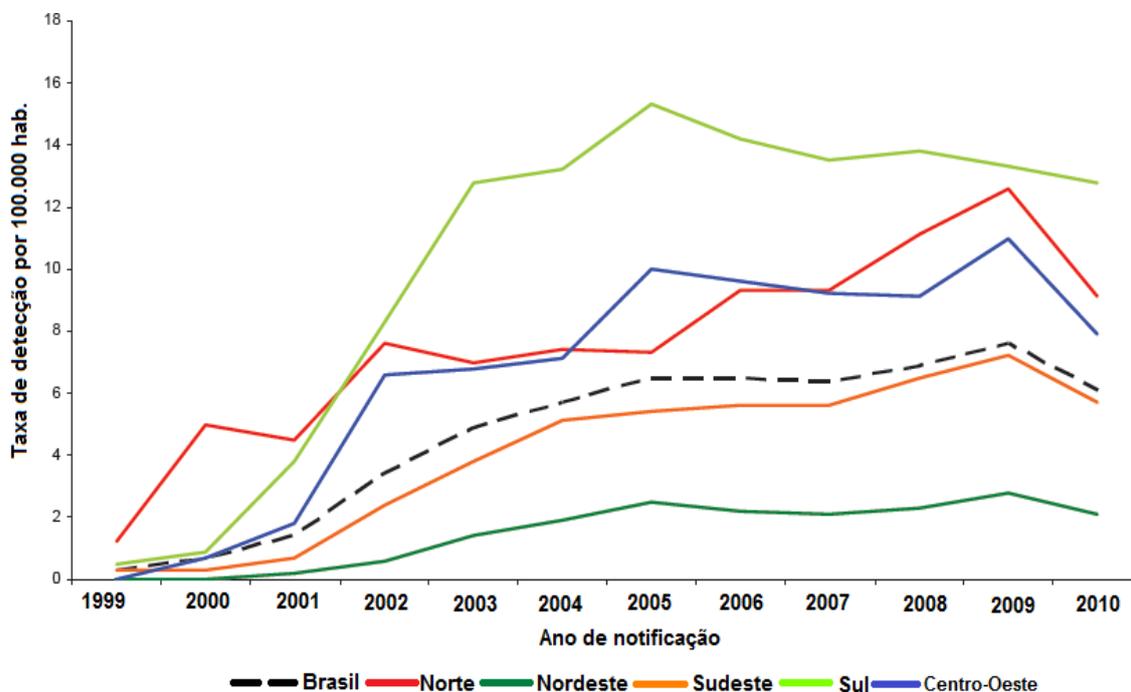


Figura 5. Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000) habitantes, segundo região de residência por ano de notificação no Brasil, 1999 a 2010. Fontes: Casos de hepatites virais: Sinan/SVS/MS; população: estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) segundo Censos (1980, 1991 e 2000), contagem da população (1996) e projeções intercensitárias (1981 a 2009). Notas: (1) Foram considerados casos confirmados aqueles que apresentaram pelo menos um dos seguintes marcadores sorológicos: HBsAg ou Anti-HBc IgM ou HBeAg; (2) casos notificados no SINAN até 31 de dezembro de 2010; (3) dados preliminares para 2010. EXECUÇÃO: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (Ministério da Saúde, 2011).

Em Rondônia, os dados mais recentes do Ministério da Saúde e do Programa Nacional das Hepatites Virais apontam que em 2010, o Estado de Rondônia notificou 303 casos hepatite B (SINAN, 2010). No mesmo ano, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010) registraram uma população total de 1.562.409 habitantes. Isso permite estimar que a média de detecção do VHB em Rondônia esteja em torno de 0,01%, percentual que caracterizaria o Estado como uma região de baixa endemicidade para o VHB.

Porém, estudos realizados em algumas localidades contemplando grupos isolados revelam variações entre os três níveis de endemicidade. Villalobos et al.

(2006), ao analisarem 87 indivíduos de 96 residentes na Comunidade Maravilha em Porto Velho verificou que 9,1% foram infectados pelo vírus sendo 2,2% portadores crônicos, o que posicionaria a região estudada como uma área de endemicidade intermediária para o VHB. Outro estudo realizado na região do Alto Madeira em Porto Velho envolvendo 431 participantes observou-se que a prevalência para a infecção pelo VHB era de 44,5% e que os portadores crônicos correspondiam a 6,7% de portadores crônicos (KATSURAGAWA et al., 2010).

1.7 Transmissão do VHB

A transmissão do VHB é considerada sexual-parenteral. O sangue, sêmen, secreções vaginais, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico e líquido amniótico são considerados fluidos potencialmente infectantes, enquanto que os fluídos não potencialmente infectantes são: as fezes, urina, suor, lágrimas, saliva, vômito e leite materno, pois eles contêm uma grande quantidade de HBsAg, porém com poucas partículas víricas infecciosas (MARINHO & AUGUSTINHO, 2004).

Os grupos considerados de alto risco para a infecção pelo VHB incluem os usuários de drogas endovenosas, homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas que tiveram contato sexual com múltiplos parceiros, contato intradomiciliar, hemofílicos, pacientes dialíticos, presidiários, pessoas com exposição ocupacional a sangue e fluidos biológicos infectados pelo VHB e imunodeprimidos (MAHONEY, 1999).

Todos os indivíduos que apresentam marcador sorológico da infecção crônica pelo VHB (HBsAg) devem ser considerados transmissores em potencial. Essa condição eleva o risco de transmissão entre os contatos domiciliares e sexuais.

Como o vírus é altamente resistente e capaz de sobreviver ao menos sete dias na superfície de ambientes, a transmissão de maneira indireta como a horizontal fica favorecida (SHEPARD, 2006).

A transmissão intradomiciliar do VHB tem sido uma condição muito discutida em algumas pesquisas. Lobato et al. (2006) evidenciaram que a transmissão do vírus está possivelmente associada à presença de mais de um portador do VHB na família e ao uso compartilhado de escovas de dente entre os contatos domiciliares.

1.8 Diagnóstico laboratorial da hepatite B

O diagnóstico da infecção crônica pelo VHB é baseado na evolução dos marcadores sorológicos, detectados através de técnicas como ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay) com a detecção de antígenos e anticorpos virais (HOOFNAGLE, 1991), marcadores virológicos (VHB-DNA), bioquímicos (dosagens bioquímicas de marcadores de lesão hepática) e histológicos (biópsia hepática) (KEEFFE et al., 2006).

1.8.1 Marcadores sorológicos do VHB

ELISA é um teste muito utilizado na rotina laboratorial do diagnóstico do VHB. É um método simples e sensível para a determinação semi-quantitativa, baseando-se no reconhecimento da ligação entre os antígenos e os anticorpos que, uma vez fixados a uma fase sólida adsorvente, não perdem a sua atividade imunológica (ENGVALL & PERLMANN, 1972).

Esse método sorológico possibilita a detecção ou não de anticorpos e antígenos virais no soro de um indivíduo através da análise dos seguintes

marcadores virais: Anti-HBs, HBsAg, Anti-HBc Total, HBeAg e Anti-HBe. A técnica foi escolhida pela OMS como padrão-ouro para a detecção do HBsAg nos países em desenvolvimento no mundo (FIELDS et al., 1983), além do baixo custo em relação as técnicas de biologia molecular.

1.8.1.1 HBsAg e Anti-HBs

O HBsAg é o primeiro marcador sorológico a aparecer durante a infecção pelo VHB, surgindo no soro cerca de 2 a 4 semanas após o aumento das aminotransferases e 3 a 5 semanas antes do aparecimento dos sintomas clínicos. Esse antígeno é clareado poucos meses após a infecção aguda, indicando o reestabelecimento do indivíduo, ocorrendo a soroconversão e surgimento do anticorpo que confere a imunidade/proteção (Anti-HBs). No entanto, quando o HBsAg persiste por mais de 6 meses após a infecção aguda, esse marcador passa a ser aceito como um indicador de infecção crônica (BADUR et al., 2001; KEEFE, 2006). A detecção do HBsAg isoladamente no soro não implica em infecciosidade com replicação viral, uma vez que, este antígeno pode ser encontrado em forma de partículas não-infecciosas sem associação com as partículas virais (GITLIN, 1997).

1.8.1.2 HBeAg e Anti-HBe

O HBeAg é o segundo marcador a surgir durante o processo infeccioso e indica intensa replicação viral na hepatite aguda, desaparecendo poucas semanas após a resolução da infecção. Na hepatite crônica, o HBeAg pode permanecer detectável por vários meses sendo também um importante marcador de replicação viral e complicações hepáticas, pois a presença desse antígeno pode sugerir uma lesão hepática em curso (DECKER, 1998; BADUR et al., 2001). A expressão do HBeAg

em ritmo mais acelerado e o aumento dos níveis do VHB no sangue (ou seja, carga viral ≥ 10.000 cópias/mL) estão associadas com um risco aumentado de carcinoma hepatocelular (YANG et al., 2002; YIM, 2006).

O surgimento do Anti-HBe durante uma infecção aguda pelo VHB é indicativo de um bom prognóstico, pois está relacionado à tendência para a resolução espontânea do processo infeccioso. Esse marcador aparece durante o clareamento do HBeAg. Nas infecções crônicas, o Anti-HBe pode indicar uma melhora bioquímica e histológica no infectado (BADUR et al., 2001).

1.8.1.3 Anti-HBc Total (IgM e IgG)

Durante a janela imunológica, onde o HBsAg e Anti-HBs não são detectados no soro, é realizada a pesquisa do Anti-HBc, pois o mesmo indica uma exposição ao agente viral. A pesquisa do marcador de infecção prévia compreende a detecção de anticorpos da classe IgM e IgG. O Anti-HBc IgM pode ser detectado até 8 meses após a infecção e os altos títulos desse anticorpo indicam uma infecção aguda pelo VHB. O Anti-HBc IgG, quando presente, indica uma infecção pregressa caracterizada pelo contato com o vírus em algum momento da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). A tabela 1 mostra a interpretação dos testes sorológicos para os marcadores da hepatite B.

Tabela 1. Interpretação dos resultados de testes sorológicos para a infecção pelo vírus da hepatite B.

| Marcadores Sorológicos | | | | Interpretação |
|------------------------|----------------|--------------|----------|--|
| HBsAg | Anti-HBc Total | Anti-HBc IgM | Anti HBs | |
| - | - | - | - | Susceptível/ Nunca infectado; |
| + | - | - | - | Início da infecção aguda; transitória (21 dias) após vacinação; |
| + | + | + | - | Infecção aguda; |
| - | + | + | - | Infecção aguda resolvida; |
| - | + | - | + | Infecção passada/Recuperado e imune; |
| + | + | - | - | Infecção Crônica; |
| - | + | - | - | Falso positivo (ou seja, suscetível); infecção passada, infecção crônica com "baixo-nível", transferência passiva para um bebê nascido de uma mãe que é positiva para a HbsAg; |
| - | - | - | + | Imune se o título for > 10mIU/ml. |

Fonte: SHEPARD et al., 2006 (modificado).

1.8.2 Marcador virológico

O VHB-DNA surge no soro antes de qualquer evidência bioquímica de lesão hepática, podendo persistir nas infecções agudas e crônicas da hepatite (BADUR et al., 2001), além disso, os níveis de VHB-DNA também podem revelar o status replicativo do vírus (ISMAIL et al., 2004) e confirmar as suspeitas de mutação viral decorrente da resposta imunológica, uma vez que nessa condição, os marcadores sorológicos de replicação viral encontram-se negativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

O teste do VHB-DNA também é útil para avaliar a resposta terapêutica aos medicamentos. Pacientes que apresentam concentrações de VHB-DNA < 200 ng/L são mais susceptíveis a uma resposta terapêutica eficiente do que aqueles que apresentam elevadas concentrações de VHB-DNA (GITLIN, 1997).

1.8.3 Marcadores bioquímicos da lesão necro-inflamatória e da função hepática

1.8.3.1 Testes de lesão necroinflamatória

Os testes de função hepática, especialmente aqueles que avaliam os níveis séricos das aminotransferases (alanina aminotransferase – ALT/TGP, aspartato aminotransferase – AST/TGO), apesar de serem indicadores sensíveis do dano do parênquima hepático, não são específicos para as hepatites. As concentrações de ALT são geralmente mais elevadas em relação às concentrações de AST (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A concentração de bilirrubina aumenta na maioria dos pacientes durante a hepatite B aguda. A icterícia está presente em 50% de adultos com concentrações que variam de 3,0 mg/dL até 30,0 mg/dL. Pode ser constatado um discreto aumento da fosfatase alcalina. O aumento sustentado nas concentrações das aminotransferases para mais de 6 meses pode ser considerada como uma possível hepatite crônica (GITLIN, 1997).

O Tempo de Protrombina (PT) consiste de um teste não específico para as hepatites, porém é útil para avaliar o tempo de coagulação após a ativação do fator VII que pode encontrar-se prolongado em pacientes de doença hepática crônica (SIDDIQI et al., 2007).

A dosagem da albumina é um teste útil para avaliar o estado de hipoalbuminemia em pacientes cirróticos em virtude da redução da síntese pelo fígado decorrente da doença hepática. Sendo assim, a dosagem de albumina possui importância dupla na avaliação de estágios da cirrose, participando de cálculos da classificação de Child-Pugh (tentativa de agrupar em uma única classificação alguns dos fatores que seriam mais significativos no paciente com

cirrose para prever o risco de submetê-lo a um tratamento cirúrgico) e do Modelo para Doença Hepática Terminal – MELD (GONÇALVES, 2001).

1.8.4 Biópsia hepática e elastografia transiente (FIBROSCAN)

A detecção da cirrose em pacientes com doença crônica do fígado é muito importante do ponto de vista terapêutico em virtude das complicações que o mesmo pode apresentar em decorrência desse quadro. O teste-padrão para detecção da cirrose é a biópsia hepática (SIDDIQI et al., 2007), no entanto, o procedimento é invasivo e necessita de apurada habilidade do executor, pois pode envolver diversas complicações no paciente. Para isso, se faz necessário a utilização de técnicas disponíveis e confiáveis na prática clínica como forma de avaliar a eficácia terapêutica em curtos períodos de tempo (MOMMEJA-MARIN et al., 2003).

Recentemente, outro método não invasivo, seguro e bastante reprodutível tem sido utilizado na prática clínica para avaliar o grau de fibrose no paciente cirrótico: a elastografia transiente (FIBROSCAN), mas apesar de muitas perspectivas, sua relevância clínica ainda está por ser determinada (FOUCHER et al., 2006).

1.9 Quadro clínico da Hepatite B

1.9.1 Infecção aguda pelo VHB

A infecção aguda caracteriza-se pelo surgimento do antígeno de superfície (HBsAg) e ausência de sintomas. Os sintomas inespecíficos como vômitos, fraqueza, intolerância alimentar, febre, anorexia, náusea, artralgia, desconforto abdominal caracterizam o período anterior à manifestação da icterícia (MENDONÇA,

2006). Cerca de 20% evoluem com icterícia e 0,2% dos pacientes podem apresentar a doença com característica fulminante com alta letalidade (MULLEY et al., 1982). O curso sorológico típico da hepatite B aguda está representado na figura 6.

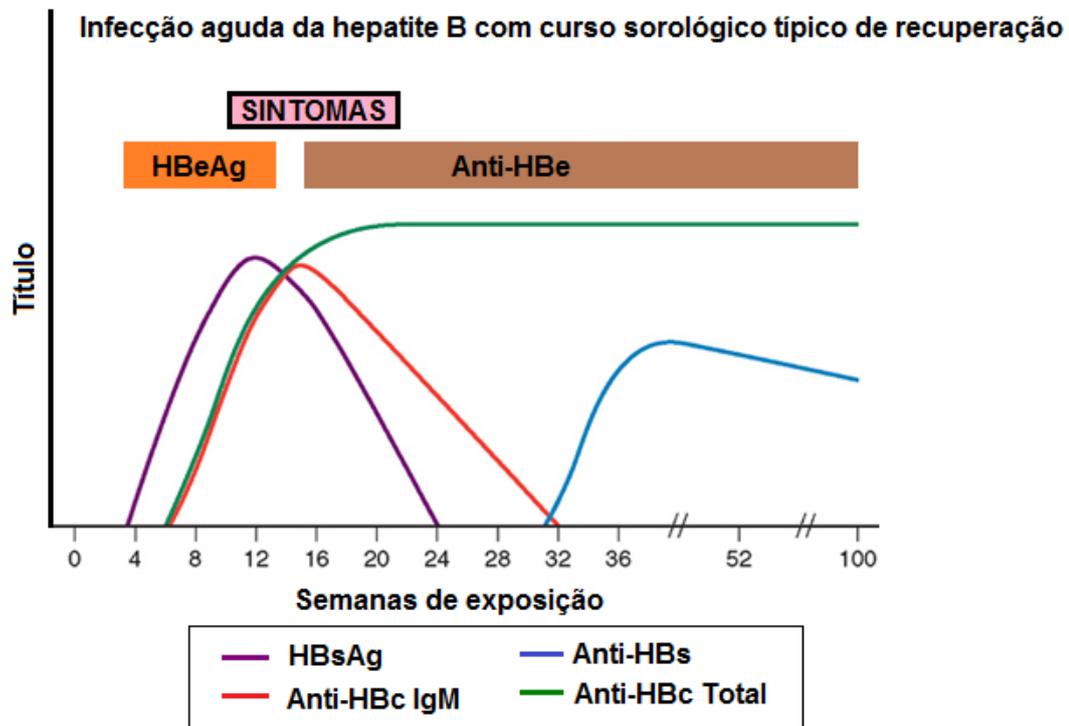


Figura 6. Curso sorológico da hepatite B aguda com evolução para cura. Durante a infecção aguda típica, o HBeAg é detectável no curso da doença desaparecendo algumas semanas, quando a infecção se resolve. O Anti-HBe é detectável quando o HBeAg começa a desaparecer. Fonte: KAO, 2008 (adaptado).

1.9.2 Infecção crônica do VHB

A hepatite B crônica caracteriza-se pela interação entre o VHB e o sistema imunológico do hospedeiro implicando em fases replicativas e não replicativas (FATTOVICH, 2003; FERREIRA & BORGES, 2007).

O paciente com infecção crônica pelo VHB pode transitar entre doença ativa e inativa, dependendo da interação “vírus e hospedeiro” (MENDONÇA, 2006). Quatro fases (Figura 7) dividem a infecção crônica pelo VHB:

Fase 1 - Tolerância imunológica: condição que pode ser evidenciada em pessoas que se infectam durante o parto ou nos primeiros anos de vida (YIM, 2006). A infecção persistente pelo VHB tem uma fase de tolerância imune inicial que é caracterizada pela presença do HBeAg, HBsAg e altos níveis de VHB-DNA em decorrência da alta taxa de replicação viral. Em crianças, esta fase pode durar por várias décadas onde não há manifestação de qualquer sintoma. Os níveis de ALT são normais ou discretamente elevados e atividade histológica é mínima. Em adultos, esse período é denominado de infecção aguda, que normalmente tem duração curta evoluindo para a cura na grande maioria dos casos (FATTOVICH, 2003).

Fase 2 – Clareamento viral: esta fase caracteriza-se pela presença do HBeAg (em altos títulos) onde pode ocorrer soroconversão para Anti-HBe em cerca de 8% a 15%. Os níveis séricos de VHB-DNA encontram-se menos elevados, as aminotransferases sofrem aumento e o fígado apresenta moderada a grave atividade necro-inflamatória à biópsia com rápida progressão para a fibrose (KEEFE, 2006). Em pacientes com infecção pelo VHB adquirida perinatalmente, a transição da tolerância imunológica para a fase de hepatite crônica com HBeAg positivo ocorre durante a segunda ou terceira década da vida (LIAW et al., 1987).

Fase 3 - Portador inativo de HBsAg: a maioria dos pacientes permanece HBeAg negativos e Anti-HBc positivos após a soroconversão. Essa soroconversão muitas vezes é acompanhada de uma estabilização da hepatite que se caracteriza pela normalização dos níveis de ALT e do VHB-DNA (<10.000 cópias/ml) (YIM, 2006).

Fase 4 – Imuno escape: alguns pacientes que sofrem soroconversão do HBeAg para Anti-HBe podem voltar a apresentar níveis elevados de VHB-DNA

(>2.000 UI/ml) e aumento persistente ou intermitente das transaminases. Estes pacientes têm uma forma natural mutante do VHB que suprime ou regula negativamente a produção HBeAg em virtude de uma mutação no pré-core ou na região promotora do core (KEEFE, 2006).

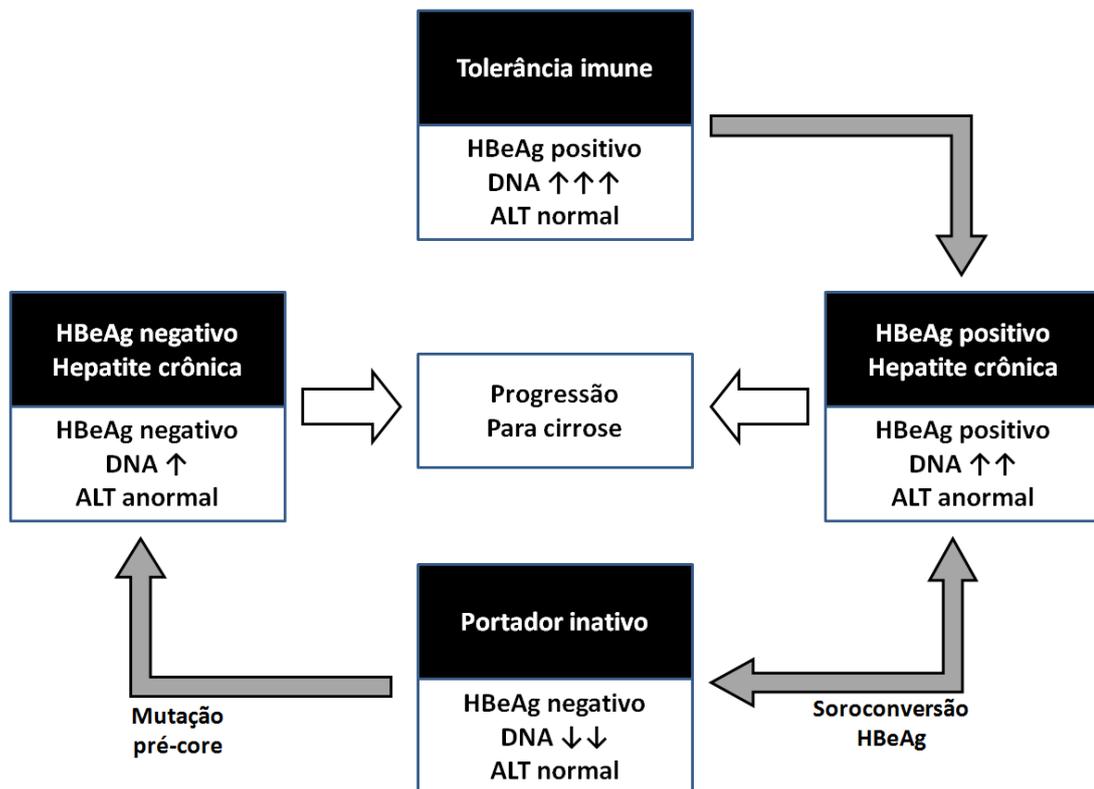


Figura 7. Fases da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. As setas brancas representam alterações da histopatologia, enquanto que as setas em cinza representam as alterações dos marcadores sorológicos entre as fases. Setas viradas para cima ou para baixo representam um aumento ou diminuição do nível de DNA (↑ = baixo aumento; ↑↑ = moderado aumento; ↓↓ = diminuição moderada; ↑↑↑ = elevado aumento). ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = hepatite B e antígeno (PUNGPAPONG et al., 2007, modificado).

A probabilidade de que pessoas recém-infectadas desenvolvam a infecção crônica por VHB é dependente de sua idade no momento da infecção (MCMAHON et al., 1985). As manifestações clínicas são pouco freqüentes nos recém-nascidos infectados, porém, o risco de cronificação é muito elevado em crianças que se infectam pelo VHB no parto ou durante o primeiro ano de vida (90%). A possibilidade de cronificação entre crianças de 1-4 anos de idade é cerca de 20% a 50% e o

contrário ocorre quando adultos saudáveis se infectam pelo VHB, onde cerca de 90% dos casos recuperam-se e livram-se completamente do vírus dentro de seis meses (WHO, 2008).

Parte dos indivíduos cronicamente infectados pode desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, com altas taxas de morbidade e mortalidade (ASSIS et al., 2004).

De modo geral, as manifestações clínicas aparecem apenas em fases adiantadas de acometimento hepático. Muitas vezes o diagnóstico é feito ao acaso, a partir de alterações esporádicas de exames de avaliação de rotina ou da triagem em bancos de sangue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). O curso sorológico típico da hepatite B crônica está representado na figura 8.

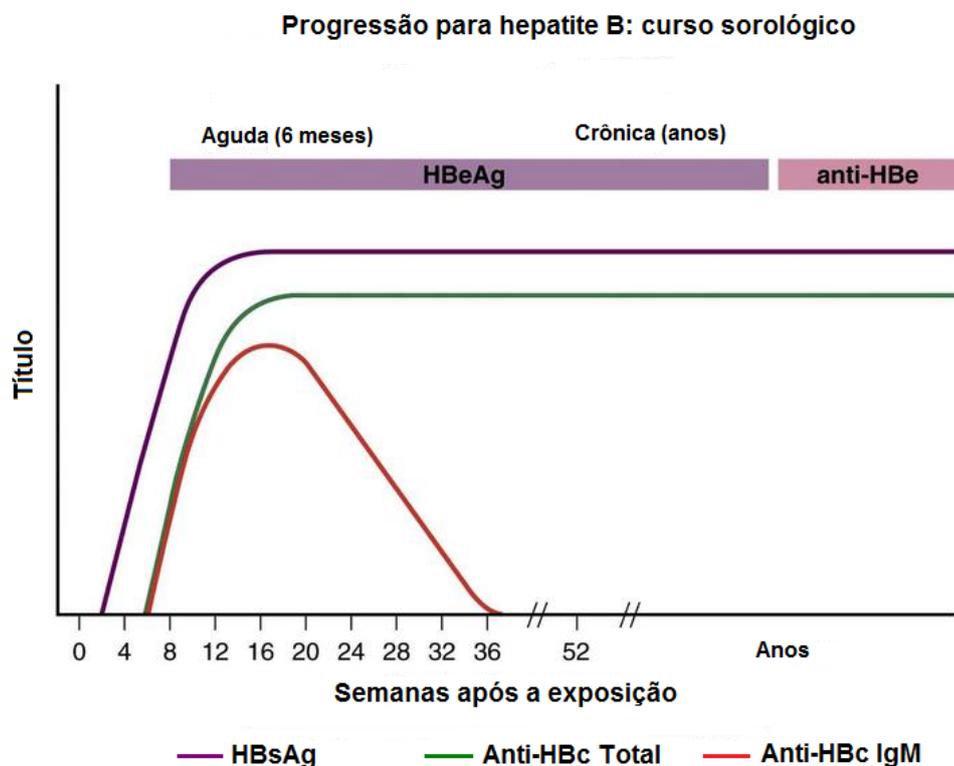


Figura 8. Curso sorológico da hepatite B crônica. Fonte: KAO, 2008 (adaptado).

1.10 Tratamento da hepatite B.

Não há tratamento específico que esteja indicado para a terapia da hepatite B aguda (FERREIRA, 2000), pois cerca de 95% tem o processo infeccioso resolvido de maneira espontânea com produção de anticorpos protetores (Anti-HBs). Entretanto, o tratamento da hepatite B crônica encontra-se indicado, mas a escolha da droga a ser utilizada depende diretamente do quadro clínico do paciente. A terapia antiviral pode diminuir o risco de mortes por descompensação hepática em indivíduos com doença ativa e fibrose grave do fígado (MCMAHON, 2005).

Durante o tratamento, busca-se negativar de maneira sustentada os marcadores de replicação viral, HBeAg e carga viral, obtendo-se a remissão clínica, histológica e bioquímica do paciente. Para isso, as opções farmacológicas atualmente indicadas no tratamento da hepatite viral crônica B e as co-infecções com o vírus Delta, VHC e HIV são: interferon-alfa convencional, interferon-alfa peguilhado, entecavir, tenofovir e adefovir, e em circunstâncias especiais a lamivudina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

1.11 Profilaxia da hepatite B.

O principal objetivo dos programas de prevenção da hepatite B é a redução da infecção pelo VHB e da doença hepática crônica relacionada a esse vírus (ALTER, 2003). A utilização de vacinas contra o VHB, que possui alta eficácia e segurança, permitiu a erradicação do vírus em muitas regiões. Porém, o VHB ainda permanece como um problema de saúde pública em todo o mundo sendo um importante causador de morbidade e mortalidade nos países da América Latina (TANAKA, 2000).

A utilização da vacina contra o VHB tem sido maior em áreas onde ocorre a transmissão vertical e durante a infância, condições que elevam a possibilidade de infecção crônica (MARGOLIS et al., 1991; CUSTER et al., 2004).

É recomendada a vacinação obrigatória de todos os recém-nascidos (RN) em áreas que apresentam alta endemicidade, juntamente com a imunoglobulina contra hepatite B em RN de mães portadoras do HBsAg (AHN, 1996) e a aplicação de forma isolada da vacina da hepatite B durante as 12 primeiras horas de vida pode contribuir com a diminuição da possibilidade de transmissão nos RN (SADECK, 2004).

No Brasil, as vacinas são produzidas por engenharia genética através da inserção de um plasmídeo contendo HBsAg em leveduras. A resposta imune à vacina é elevada e após três doses intramusculares, mais de 90% dos adultos jovens e mais de 95% das crianças e adolescentes desenvolvem respostas adequadas de anticorpos. As doses são preconizadas no calendário de vacinação infantil, onde a primeira dose é ao nascimento, a segunda dose 30 dias após e a terceira dose aos seis meses de idade, sendo que esse mesmo esquema deve ser seguido para outras faixas etárias não vacinadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

1.12 Justificativa do estudo

Embora o Estado de Rondônia sempre seja classificado como área hiperendêmica para as hepatites virais, os dados de prevalência são escassos e fragmentados, coletados através de alguns poucos estudos que devem serem complementados.

Existem vários fatores que podem contribuir para determinar esta endemicidade: por uma parte, o desconhecimento da verdadeira magnitude do

problema, desde que são usados como referência, estudos realizados em Estados da Federação vizinhos, como o Acre ou Amazonas, sabendo que podem não representar os mesmos fatores epidemiológicos do nosso Estado. Outro fator é a falta de um estudo amplo de base populacional que possa resolver essa questão.

Nesse sentido, o presente trabalho visa contribuir para o esclarecimento de alguns destes interrogantes, desde que avaliaremos a prevalência da infecção da hepatite B numa comunidade ribeirinha que possa dar sustento ao entendimento da complexa situação desta endemia na Região Amazônica.

2. Objetivos

2.1 Geral

Determinar o perfil soro-epidemiológico da hepatite B em população residente nas localidades de Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas, áreas rurais do município de Porto Velho – Rondônia.

2.2 Específicos

- a.** Realizar análises sorológicas para hepatite B através dos marcadores Anti-HBc Total, HBsAg e Anti-HBs, na população residente em Vila Amazonas e Cachoeira do Teotônio;
- b.** Determinar a associação de hepatite B com diversos fatores sócio-demográficos e epidemiológicos;
- c.** Verificar existência de falhas ou não na cobertura vacinal da hepatite B através da análise dos marcadores sorológicos;

3. Materiais e métodos

3.1 Delineamentos da pesquisa

Trata-se de um inquérito soropidemiológico de corte transversal, analítico-observacional realizado em duas comunidades ribeirinhas do município de Porto Velho – RO, Brasil.

3.2 Área de Estudo

3.2.1 Rondônia e Porto Velho

O Estado de Rondônia é originário do Território Federal do Guaporé, unidade administrativa instituída em 13 de setembro de 1943 através do Decreto Lei nº 5.812, em terras desmembradas dos Estados do Amazonas e do Mato Grosso, respectivamente (MATIAS, 2010). Possui uma área territorial de 238.512,80 km² e está localizado na Amazônia Legal do Brasil.

Os limites territoriais de Rondônia se fazem ao norte, nordeste e noroeste com o Estado de Amazonas, ao leste e sudeste com o Estado de Mato Grosso e ao sudoeste e sul com a Bolívia (RONDÔNIA, 2009). Com 52 municípios, tendo Porto Velho como sua capital, Rondônia possui 1.535.625 habitantes segundo o último censo do IBGE em 2010.

O povoamento de Rondônia teve início após a assinatura do Tratado de Petrópolis entre a Bolívia e o Brasil. Esse acordo diplomático permitiu ao Brasil anexar ao território nacional as terras do Acre, compradas da Bolívia pelo valor de 2 milhões de libras esterlinas e em troca disso, o Brasil cedeu à Bolívia importantes porções territoriais no Mato Grosso e ficou obrigado a construir a Estrada de Ferro

Madeira-Mamoré (EFMM), assumindo desse modo, o tão cobiçado projeto boliviano de escoar as suas mercadorias para o Oceano Atlântico (MATIAS, 2010).

Com a construção da ferrovia, vieram então para Rondônia imigrante de diferentes nacionalidades e etnias: ingleses, norte-americanos, caribenhos e asiáticos, barbadianos, todos determinados a desbravar essa fronteira e construir a maior obra humana já realizada na região Amazônica. A chegada dos trabalhadores e o desenvolvimento que a região estava apresentando na época, a pequena vila de Santo Antônio da Madeira situada a 7 km ao sul do Porto do Madeira, ao passar dos anos, foi gradualmente se transferindo para as proximidades da nova estação central. Nascia, então, a cidade de Porto Velho (RONDÔNIA, 2009).

Porto Velho possui uma área territorial de 34.096 km² e está inserida na maior bacia hidrográfica do mundo localizando-se à margem direita do Rio Madeira, maior afluente do Rio Amazonas e um dos maiores rios do mundo. Tem vazão média de 23.000 m³/s, com seus 1.700 km de extensão em território brasileiro, sendo formado por três rios importantes: Guaporé, Mamoré e Beni (FIERO, 1999).

O censo do IBGE em 2010 registrou que Porto Velho possui 130.550 domicílios, com 426.558 habitantes, sendo 210.997 mulheres e 215.561 homens, o que resulta em uma densidade demográfica de 12,52 habitantes por km².

Uma pequena parte da população que compõe Porto Velho reside em locais próximos ao Rio Madeira. Esses são denominados ribeirinhos do Rio Madeira que se caracterizam por ter como principal atividade de subsistência a pesca, o extrativismo e a agricultura. A área do presente estudo compreende duas localidades ribeirinhas no município de Porto Velho, denominadas Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas e está localizada à margem direita e esquerda do rio Madeira, respectivamente.

3.2.2 Vila Amazonas e Cachoeira do Teotônio

A comunidade de Vila Amazonas está situada a 44 km de Porto Velho à margem esquerda do Rio Madeira e caracteriza-se pela dificuldade de acesso por via terrestre usando veículos pequenos, principalmente na época das chuvas durante o inverno amazônico. Cachoeira do Teotônio possui aproximadamente 35 km² e está localizada a 32 km da cidade de Porto Velho. A população local dessas duas localidades tem como fonte de renda a pesca comercial, plantio de mandioca da qual é produzida a farinha que posteriormente é comercializada em Porto Velho, frutos regionais e leguminosas, além da criação de animais de pequeno e médio porte (Figura 9).

Atualmente, essas localidades estão sendo diretamente atingidas pela construção da Usina Hidroelétrica de Santo Antônio. O empreendimento localiza-se em um trecho do Rio Madeira, mais precisamente na Cachoeira do Santo Antônio. Com potência instalada de 3.150,4 MW (megawatts), esta usina ativou as primeiras turbinas em março de 2012 e a previsão de atingir sua capacidade máxima é de, no máximo, 36 meses após sua inauguração. Quando estiver operando a plena potência, a UHE produzirá mais de 19,5 milhões de MWh (megawatt-hora) por ano de energia elétrica, o que equivale a cerca de 4,3% da produção brasileira em 2007. O projeto básico da Usina foi aprovado em 2008 pela Aneel (Agência Nacional de Energia Elétrica) e sua construção foi iniciada pela empresa Santo Antônio Energia SA no mesmo ano. O levantamento determinou as melhores formas de aproveitamento do potencial hidrelétrico do rio, em condições que respeitam o meio ambiente e as populações da região (SANTO ANTÔNIO ENERGIA, 2009).

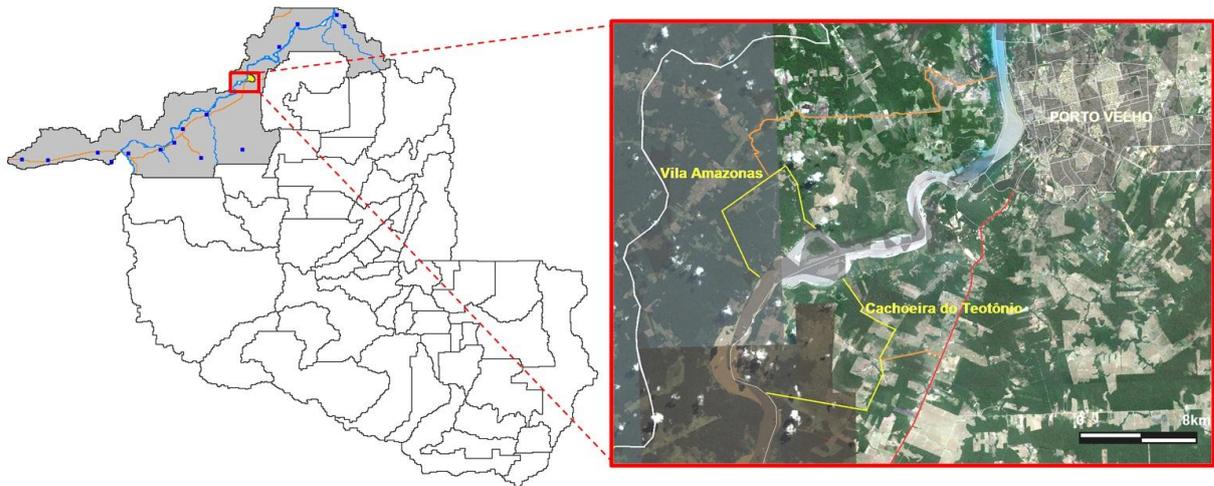


Figura 9: Mapa da área de estudo. À margem direita do Rio Madeira a localidade de Vila Amazonas e à margem esquerda a localidade de Cachoeira do Teotônio. As linhas amarelas indicam as delimitações das áreas de estudo. As linhas laranja indicam as vias de acesso às áreas de estudo. A linha vermelha indica a rodovia federal BR 364, sentido Porto Velho – Rio Branco.

O consórcio Santo Antônio Energia implantou um Programa de Remanejamento da População Ribeirinha, cujo objetivo é proporcionar a recomposição das atividades e da qualidade de vida das pessoas submetidas ao deslocamento involuntário em virtude do empreendimento. Segundo o consórcio, cada reassentamento foi negociado individualmente, sempre respeitando a vontade das famílias. Algumas pessoas optaram por mudar-se para a área urbana de Porto Velho, outras continuam na área rural, em casas construídas pelo empreendimento em terrenos que não serão afetados pelas obras. No caso específico de cerca de 40 famílias da área do canteiro de obra que quiseram manter a vizinhança, a empresa criou um reassentamento coletivo de 20 hectares dotado de infraestrutura como energia elétrica e poço individual. O mesmo procedimento de negociação e alternativas de remanejamento está sendo aplicadas junto às cerca de 1.000 famílias da área do reservatório (SANTO ANTÔNIO ENERGIA, 2009).

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Todos os moradores residentes nas localidades de Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas foram incluídos no presente estudo excluindo-se apenas as pessoas consideradas não residentes.

3.4 Caracterização do estudo

A presente pesquisa compõe um estudo cooperativo de um projeto original pertencente ao Dr. Tony Hiroshi Katsuragawa (Pesquisador do Instituto de Pesquisas em Patologia Tropical de Rondônia - IPEPATRO), intitulado como *“Efeito do tratamento de portadores de infecção assintomática por plasmódio na incidência de malária em população ribeirinha de Porto Velho – Rondônia”*. Apesar de o projeto original abordar de maneira específica o tratamento dos portadores de infecção assintomática pelo plasmódio, a análise sorológica para o VHB também estava contemplada, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical (CEP/CEPEM 070/2008).

3.5 Etapas da pesquisa

A presente pesquisa dividiu-se em duas etapas. A primeira teve início em 2008 e compreendeu:

- a) Levantamento demográfico da área-alvo;
- b) Cadastramento familiar;
- c) Coleta de material biológico;
- d) Detecção e análise dos marcadores sorológicos;
- e) Determinação dos perfis sorológicos de cada indivíduo.

A segunda etapa teve início em 2011 e compreendeu a aplicação dos Questionários Epidemiológicos Familiar (QEF) e Questionário Epidemiológico Individual (QEI).

3.5.1 Levantamento demográfico da área-alvo

Inicialmente foi realizado um levantamento demográfico nas localidades-alvo no intuito de estimar o número de residências e de habitantes existente na área descrita. Para que isso fosse possível, todos os moradores de ambas as localidades foram convidados a participar voluntariamente, dessa forma, a atingir 100% da população. A aceitação em participar da primeira etapa do estudo foi concretizada após a assinatura do TCLE (Anexo 1).

3.5.2 Cadastramento familiar

O cadastramento das famílias foi realizado de acordo com o projeto original. Segue abaixo a transcrição do cadastramento familiar conforme KATSURAGAWA (2010):

“Após a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo chefe da família, e subsequente aceitação em participar do estudo, famílias e indivíduos foram cadastradas da maneira descrita a seguir. As comunidades foram identificadas pelos números: “01” - Vila Amazonas, “02” - Cachoeira do Teotônio. As famílias selecionadas foram identificadas por três dígitos, a iniciar pelo número “001”, correspondente ao número do domicílio, que foi previamente cadastrado e referenciado pelo GPS. Cada pessoa recebeu um número de registro sendo que todos os habitantes do domicílio foram listados em ordem decrescente de idade. O número de registro designou a sua posição na família de acordo com a idade, de

maneira crescente começando em “01”, como exemplo, na comunidade de número “01”, na residência 001, o pai da família será identificado como o indivíduo 01. Logo, o pai da família foi registrado como “01.001.01”, a mãe “01.001.02”, o 1º filho como “01.001.03”, e assim sucessivamente. Para parentes próximos (até 2º grau), utilizou-se a numeração dos dois últimos dígitos a partir do número 20, e do número 50 para agregados (“01.001.20” e “01.001.50”, respectivamente). O mesmo critério foi aplicado para a localidade “02”.

3.5.3 Coleta do material biológico

Após o cadastramento, foram coletados 5 ml de sangue periférico através da punção venosa utilizando-se seringa e agulha descartáveis e realizada por profissionais habilitados. Os tubos foram transportados em caixas térmicas obedecendo as condições de temperatura ideais para proporcionar a devida conservação das amostras obtidas, até o Laboratório de Epidemiologia do CEPEN/IPLEPATRO.

As amostras passaram por centrifugação sobre 2500 rpm por 15 minutos obtendo-se o soro que em seguida foi transferido um tubo de estocagem tipo erpendorff® e mantidas no freezer a -20°C para posteriores exames de determinação dos marcadores sorológicos da hepatite B.

3.5.4 Detecção e análise dos marcadores sorológicos

Foram determinados os seguintes marcadores sorológicos para a hepatite B, (HBsAg, Anti-HBs e Anti-HBc Total), empregando-se os testes imunoenzimáticos – ELISA (DiaSorin S.A.: Anti-HBc Total: ETI-AB-Corek PLUS; HBsAg: ETI-MAK-4;

Anti-HBc 16 IgM: ETI-CORE-IGMK PLUS – Madrid – Spain; Organon Teknika: Anti-HBs – Boxtel – Holand), seguindo rigorosamente a metodologia do fabricante.

a) HBsAg: identifica o estado de portador do VHB. Este marcador representa o antígeno de superfície do vírus da hepatite B e sua presença indica infecção por este vírus, sem diferenciar uma infecção aguda de uma crônica.

b) Anti-HBc Total: anticorpos que indicam contato prévio com o vírus da hepatite B.

c) Anti-HBs: Em geral, estes anticorpos indicam estado de imunidade alcançada por infecção ativa do VHB ou através de imunização ativa (vacina contra o vírus) ou passiva recente (soro hiperimune contra a hepatite B).

Em relação à sorologia para Anti-HBs, considerou-se como positivos os exames com resultado 1,5 vezes a leitura do *cut-off* por DO. Para o marcador Anti-HBc Total, considerou-se todos os exames com leitura de densidade óptica inferior ao *cut-off*. Estabeleceu-se como zona cinza, os exames sorológicos dos marcadores HBsAg e Anti-HBs, com resultado entre o *cut-off* e o valor de corte estipulado para os positivos, sendo então denominados indeterminados.

3.5.5 Fluxograma de atendimento dos participantes e determinação dos perfis sorológicos

Conforme a obtenção dos resultados dos marcadores sorológicos para o VHB foi traçado um fluxograma de atendimento aos pacientes e também determinado os perfis sorológicos (Figura 10). Todos os indivíduos reagentes para HBsAg e Anti-HBc Total foram classificados como portadores crônicos do VHB. Os pacientes negativos para Anti-HBc Total, HBsAg e Anti-HBs foram classificados como “não portadores/nunca infectados/susceptíveis”.

Na apresentação de sorologia positiva para o Anti-HBc Total e negativa para o HBsAg, foi realizada a pesquisa do Anti-HBs. Quando ambos marcadores (Anti-HBc Total e Anti-HBs) encontraram-se positivos, o paciente foi classificado como imune por contato com o vírus em algum momento da vida.

Os que apresentaram Anti-HBc Total positivo e Anti-HBs negativo, foram classificados como casos isolados. Àqueles pacientes que apresentaram sorologia positiva apenas para o Anti-HBs foi classificado como imune por vacinação.

E por fim, todos os pacientes que apresentaram os 3 marcadores sorológicos (Anti-HBc Total, Anti-HBs e HBsAg) reagentes foram classificados como indeterminados.

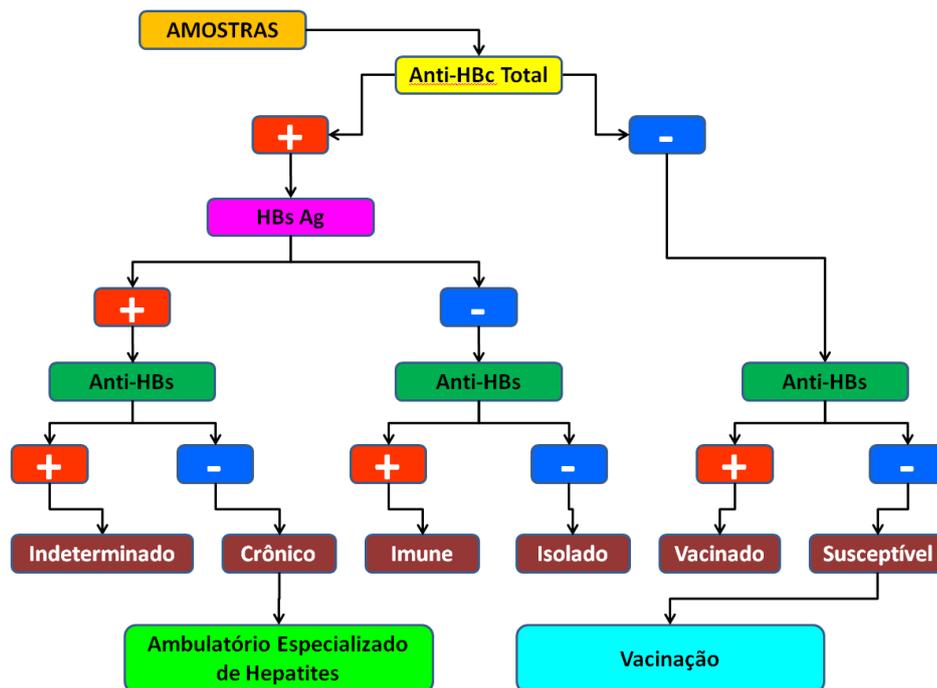


Figura 10. Fluxograma de atendimento dos participantes da pesquisa e classificação dos perfis sorológicos.

3.5.6 Aplicação dos Questionários Epidemiológicos Familiar (QEF) e individual (QEI)

A aplicação dos questionários epidemiológicos compôs uma segunda fase do projeto, tendo início em agosto de 2011. Embora a análise dos marcadores sorológicos para o VHB estivesse contemplada no projeto original, a avaliação dos fatores de risco não era o foco principal do estudo do Dr. Tony Katsuragawa e, portanto, não foi realizada na época em que o mesmo se sucedeu.

O elevado número de indivíduos que apresentavam positividade para algum dos marcadores sorológicos do VHB serviu de estímulo para avaliar a situação epidemiológica relacionada à transmissão do VHB na região escolhida. Porém, como a segunda etapa foi executada dois anos após a primeira, muitas famílias foram remanejadas para outras localidades devido à alagação prevista pelo Consórcio Santo Antônio Energia.

A aplicação do Questionário Epidemiológico Familiar (QEF) e Questionário Epidemiológico Individual (QEI) (Anexo 3 e 4, respectivamente) ficou bastante prejudicada com o remanejamento de parte da população, o que culminou com a perda significativa das informações a respeito dos fatores epidemiológicos do VHB, uma vez que a população foi reduzida a um terço da população inicial.

Para a aplicação do QEF e QEI, iniciou-se novamente visita às famílias já cadastradas durante a primeira etapa do estudo e que continuavam a residir à área. Foram então proposta a participação na segunda etapa da pesquisa, que agora tinha por objetivo avaliar os possíveis fatores de risco sócio-demográficos e epidemiológicos que estariam supostamente envolvidos na transmissão do VHB em ambas as localidades.

A participação de cada indivíduo na segunda etapa foi validada após a assinatura do TCLE do presente trabalho (Anexo 2). Os indivíduos menores de 18 anos foram entrevistados após autorização do pai/responsável. Todas as informações obtidas encontram-se arquivadas no Laboratório de Epidemiologia do CEPEN/IPEPATRO.

Durante a entrevista, foram aplicados o QEF e QEI, ambos estruturados englobando diversas variáveis. No QEF foram preenchidas informações relacionadas à identificação do participante, sexo, idade, tempo de moradia na região, condições sociais de moradia. No QEI foram preenchidas informações sobre histórico de vacinação para hepatite B, casos de infecção pelo VHB na família, utilização de preservativo em relações sexuais, compartilhamento de utensílios de higiene pessoal, injeção por curioso, vacinação contra o VHB e o número de doses, dentre outras abordagens.

As entrevistas para a aplicação dos questionários foram realizadas por profissionais biomédicos previamente capacitados, respeitando a ética e o sigilo de cada participante.

3.6 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o Software EpiInfo (3.5.2). Inicialmente foi construído um banco de dados utilizando-se o Excel[®] 2007, no qual foram tabuladas todas as informações obtidas durante a pesquisa, tais como o nome, idade, nº de registro das famílias participantes, informações do QEF e QEI, análises descritivas e análise univariada. Para análise de ocorrência das variáveis categóricas foram utilizadas tabelas de contingências 2x2, aplicando-se o teste qui-quadrado com correção de Yates para comparar as proporções, quando aplicável.

No caso de uma frequência ser menor do que 5, o qui-quadrado não foi considerado válido, adotando-se o teste de Fisher. Foi considerado o nível de significância $\alpha = 5\%$ (0,05) e o intervalo de confiança foi de 95%.

3.7 Considerações éticas

Os sujeitos da pesquisa receberam todas as informações a respeito da sua participação e o seu consentimento foi formalizado através da assinatura dos termos de consentimento. No caso dos indivíduos menores de idade, os pais ou responsáveis foram informados manuscrita e verbalmente da importância da pesquisa assim como o objetivo, o procedimentos de coleta, o acompanhamento médico no caso de sorologia positiva para o VHB e o sigilo garantido das informações.

Aos analfabetos, a leitura do termo de consentimento foi realizada bem como toda a explicação referente à pesquisa. A validação ocorreu após o carimbo da digital do participante em especial.

A pesquisa foi inteiramente realizada de acordo com os princípios estipulados pela Assembléia Médica Mundial de 1975 e do Ministério da Saúde (Resolução 196/1996) previamente analisada e aprovada pelo CEP-CEPEM sob os pareceres do projeto original n.º 070/2008 (*“Efeito do tratamento de portadores de infecção assintomática por plasmódio na incidência de malária em população ribeirinha de Porto Velho – Rondônia”*) (Anexo 5) e da presente pesquisa sob o n.º 025/2011 (Anexo 6).

4. Resultados

4.1 Caracterização da população.

Inicialmente, participaram da pesquisa 660 indivíduos sendo 448 residentes de Cachoeira de Teotônio e 212 de Vila Amazonas. O sexo masculino predominou em relação ao sexo feminino e correspondeu a pouco mais da metade do total de participantes (57,6%). A idade dos voluntários variou entre 8 meses a 88 anos (média: 31,6 anos; desvio padrão: 20,0). A tabela 2 demonstra a distribuição da população estudada de acordo com o sexo e a faixa etária em ambas localidades.

Tabela 2. Distribuição da população estudada segundo sexo e faixa etária em Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas em 660 indivíduos analisados.

| Idade (anos) | Sexo | | | | Total | |
|---------------|-----------|------|----------|------|-------|-------|
| | Masculino | | Feminino | | | |
| | N | % | N | % | N | % |
| 0-5 | 16 | 2,4 | 20 | 3,0 | 36 | 5,5 |
| 06-10 | 40 | 6,1 | 39 | 5,9 | 79 | 12,0 |
| 11-15 | 51 | 7,7 | 43 | 6,5 | 94 | 14,2 |
| 16-20 | 28 | 4,2 | 28 | 4,2 | 56 | 8,5 |
| 21-30 | 45 | 6,8 | 36 | 5,5 | 81 | 12,3 |
| 31-40 | 50 | 7,6 | 42 | 6,4 | 92 | 13,9 |
| 41-50 | 56 | 8,5 | 37 | 5,6 | 93 | 14,1 |
| 51-60 | 46 | 7,0 | 16 | 2,4 | 62 | 9,4 |
| Maiores de 61 | 48 | 7,3 | 19 | 2,9 | 67 | 10,1 |
| Total | 380 | 57,6 | 280 | 42,4 | 660 | 100,0 |

n: número de indivíduos analisados; %: Porcentagem em relação ao n.

4.2 Resultados dos marcadores sorológicos do VHB e determinação dos perfis.

Entre as 660 amostras obtidas durante a primeira etapa da pesquisa que foram analisadas por ELISA, 335 (50,7%) apresentaram positividade para qualquer um dos marcadores sorológicos do VHB, sendo que 8 (1,2%) amostras

apresentaram-se como sorologia indeterminada para o VHB. O quadro 1 demonstra os resultados sorológicos dos indivíduos submetidos à testagem por ELISA e as respectivas classificações sorológicas.

Quadro 1. Resultados dos marcadores sorológicos dos 660 indivíduos submetidos à testagem por ELISA e suas respectivas classificações sorológicas.

| Resultados dos marcadores sorológicos (Reagente) | Classificação sorológica | Total | |
|--|--------------------------|-------|-------|
| | | n | % |
| HBsAg + Anti-HBc Total | Portadores crônicos | 12 | 1,8 |
| Anti-HBs | Vacinados | 118 | 17,9 |
| Anti-HBc Total | Isolados | 76 | 11,5 |
| Anti-HBc Total + Anti-HBs | Imunes | 121 | 18,4 |
| Anti-HBc Total + Anti-HBs + HBsAg | Indeterminados | 8 | 1,2 |
| Nenhum marcador reagente | Susceptíveis | 325 | 49,2 |
| Total | - | 660 | 100,0 |

n: número de indivíduos reagentes para determinado marcador; %: porcentagem referente ao total de amostras analisadas (660).

4.2.1 Prevalência dos marcadores sorológicos do VHB

Para a análise estatística da prevalência dos marcadores sorológicos do VHB HBsAg, Anti-HBc Total e Anti-HBs e determinação dos perfis sorológicos de acordo com a idade de cada indivíduo analisado, foram excluídos todos os resultados classificados como indeterminados (n=8), passando-se a considerar 652 indivíduos dos 660.

Entre os 652 indivíduos analisados, a prevalência do marcador sorológico HBsAg foi de 1,8% (n=12). Para o marcador Anti-HBc Total, a prevalência foi de 32,1% (n=209) e para o Anti-HBs, foi encontrada uma prevalência de 36,6% (n=239) (Quadro 2).

Quadro 2. Distribuição dos marcadores sorológicos em 652 indivíduos analisados.

| Marcadores | N | n* | % |
|----------------|-----|-----|------|
| HBsAg | 652 | 12 | 1,8 |
| Anti-HBs | | 239 | 36,6 |
| Anti-HBc Total | | 209 | 32,1 |

N: número de indivíduos analisados; n*: número de indivíduos reagente para determinado marcador; %: porcentagem referente ao número de indivíduos analisados.

Quanto aos perfis sorológicos do VHB e a faixa etária de cada participante, foi observado uma frequência maior do marcador HBsAg em indivíduos com idades entre 21-30 anos (Figura 11). O portador crônico mais jovem possuía 18 anos de idade enquanto que o mais idoso, 59 anos. Deste total, onze (91,6%) eram do sexo masculino e um (8,4%) do sexo feminino.

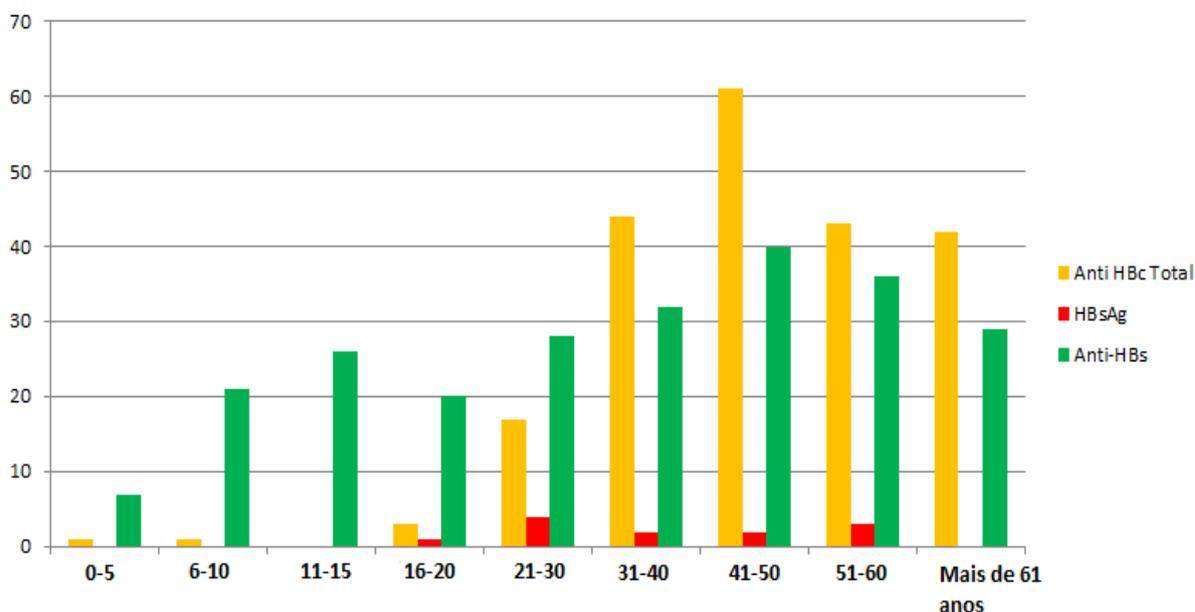


Figura 11. Distribuição dos marcadores sorológicos do VHB de acordo com a idade em 652 indivíduos analisados.

No geral, o Anti-HBc Total esteve presente em praticamente todas as faixas etárias, com exceção daqueles que possuíam idade entre 11-15 anos. Os indivíduos do sexo masculino com idade entre 41-50 anos foram mais predominante em relação à presença do marcador de infecção.

Em relação ao Anti-HBs, anticorpo que esteve presente em todas as faixas etárias, houve predomínio entre os indivíduos na faixa etária de 41-50 anos de idade, embora este marcador esteja, em sua maioria, associado ao Anti-HBc Total. Na tabela 3, encontram-se distribuídos os perfis sorológicos para o VHB de acordo com a idade em 652 indivíduos analisados.

Tabela 3. Distribuição do perfil sorológico de acordo com a idade em 652 indivíduos*.

| Idade (anos) | Perfil sorológico | | | | | | | | | | | |
|--------------|-------------------|-----|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-------|------|
| | CRO | | IMU | | VAC | | ISO | | SUS | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 0-5 | - | - | 1 | 0,2 | 6 | 0,9 | - | - | 28 | 4,2 | 35 | 5,4 |
| 06-10 | - | - | 1 | 0,2 | 20 | 3,0 | - | - | 56 | 8,5 | 77 | 11,8 |
| 11-15 | - | - | - | - | 26 | 3,9 | - | - | 66 | 10,0 | 92 | 14,1 |
| 16-20 | 1 | 0,2 | 1 | 0,2 | 19 | 2,9 | 1 | 0,2 | 34 | 5,2 | 56 | 8,6 |
| 21-30 | 4 | 0,6 | 11 | 1,7 | 17 | 2,6 | 2 | 0,3 | 47 | 7,1 | 81 | 12,4 |
| 31-40 | 2 | 0,3 | 27 | 4,1 | 5 | 0,8 | 14 | 2,1 | 43 | 6,5 | 91 | 14,0 |
| 41-50 | 2 | 0,3 | 31 | 4,7 | 9 | 1,4 | 26 | 3,9 | 23 | 3,5 | 91 | 14,0 |
| 51-60 | 3 | 0,5 | 28 | 4,2 | 8 | 1,2 | 12 | 1,8 | 11 | 1,7 | 62 | 9,5 |
| Mais de 61 | - | - | 21 | 3,2 | 8 | 1,2 | 21 | 3,2 | 17 | 2,6 | 67 | 10,3 |
| Total | 12 | 1,8 | 121 | 18,4 | 118 | 17,9 | 76 | 11,5 | 325 | 47,6 | 652 | 100 |

* Excluíram-se os indeterminados (8/660); n: número de indivíduos na faixa etária; CRO: crônico; IMU: imune; VAC: vacinado; ISO: isolado (Anti-HBc positivo isoladamente); SUS: susceptível; IND: indeterminado; (-): dado numérico igual à zero, não resultante de arredondamento.

4.3 Análise univariada

Para a análise univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg positivo e as variáveis gênero e idade, foram utilizados dados obtidos durante a primeira etapa do estudo, portanto, foram considerados 652 indivíduos (excluiu-se os resultados indeterminados).

A análise univariada entre as variáveis gênero e idade e o HBsAg revelou que os indivíduos do sexo masculino e com idade superior a 20 anos estão mais susceptíveis a tornarem-se portadores crônicos do VHB ($p < 0,05$) (Tabela 4). Para o

marcador Anti-HBc Total e as variáveis gênero e idade, a associação permaneceu ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela 4. Análise univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg positivo e variáveis gênero e faixa etária em 652 indivíduos analisados.

| Variáveis | Soropositividade para HBsAg | | | | OR | IC95% | p | |
|-----------|-----------------------------|----|-----|-----|------|-------|----------|-------|
| | Sim | | Não | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | |
| Sexo | Masculino | 11 | 2,9 | 364 | 97,1 | 8,3 | 1,0-64,0 | 0,010 |
| | Feminino | 1 | 0,4 | 276 | 99,6 | | | |
| Idade | ≤ 20 | 1 | 0,4 | 259 | 99,6 | 0,1 | 0,0-1,0 | 0,010 |
| | > 21 | 11 | 2,8 | 381 | 97,2 | | | |

n: número de indivíduos reagentes ou não para HBsAg. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança 95%.

Tabela 5. Análise univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total positivos e variáveis gênero e faixa etária em 652 indivíduos analisados.

| Variáveis | Soropositividade para Anti-HBc Total | | | | OR | IC95% | p | |
|-----------|--------------------------------------|-----|------|-----|------|-------|---------|--------|
| | Sim | | Não | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | |
| Sexo | Masculino | 142 | 37,9 | 233 | 62,1 | 1,9 | 1,3-2,6 | <0,001 |
| | Feminino | 67 | 24,2 | 210 | 75,8 | | | |
| Idade | ≤ 20 | 5 | 1,9 | 255 | 98,1 | 0,01 | 0,0-0,4 | <0,001 |
| | > 21 | 204 | 52 | 188 | 48 | | | |

n: número de indivíduos reagentes ou não para HBsAg. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança 95%.

Na análise das características sociodemográficas, as informações necessárias foram obtidas na segunda etapa da pesquisa a partir do QEF. Entre os 256 indivíduos analisados, verificou-se que 50,3% vivem em casas construídas em alvenaria, 62,1% possuem residências que contém de 1-5 cômodos, 76,9% possuem banheiro no interior da casa sendo que desse total, 94,1% são fossas sépticas, 91% das casas são abastecidas de água de poço comum e 100% dos habitantes tinham acesso à energia elétrica.

Na análise univariada (Tabela 6) de possíveis associações entre um resultado HBsAg positivo e variáveis sociodemográficas não foram obtidas nenhuma informação significativa em relação ao marcador analisado ($p > 0,05$).

Tabela 6. Análise univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg positivo e algumas características sociodemográficas em 256 indivíduos analisados.

| Variáveis | Soropositividade para HBsAg | | | | OR | IC95% | p | |
|---------------|-----------------------------|---|-----|-----|------|-------|----------|-------|
| | Sim | | Não | | | | | |
| | N | % | n | % | | | | |
| Analfabetos | Sim | - | - | 14 | 100 | - | 0,0-11,8 | 0,700 |
| | Não | 6 | 2,5 | 236 | 97,5 | | | |
| Estado civil | Casados* | 4 | 3,4 | 113 | 96,6 | 2,4 | 0,4-13,4 | 0,200 |
| | Solteiros | 2 | 1,4 | 137 | 98,6 | | | |
| nº de cômodos | ≤ 5 | 5 | 3,2 | 153 | 96,8 | 3,1 | 0,3-27,0 | 0,200 |
| | > 5 | 1 | 1,0 | 97 | 99,0 | | | |

n: número de indivíduos reagentes ou não para HBsAg. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança 95%. Analfabeto: sem escolaridade/sabe assinar o nome; Casados*: incluem-se os casados, separados, viúvos e divorciados; (-): dado numérico igual à zero, não resultante de arredondamento.

Na análise univariada (Tabela 7) de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total positivo e as variáveis sócio-demográficas, verificou-se que os analfabetos, casados, viúvos, divorciados e separados estiveram associados ao risco de infecção pelo VHB.

Tabela 7. Análise univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total positivo e algumas características sociodemográficas em 256 indivíduos analisados.

| Variáveis | Soropositividade para Anti-HBc Total | | | | OR | IC95% | p | |
|---------------|--------------------------------------|----|------|-----|------|-------|---------|--------|
| | Sim | | Não | | | | | |
| | N | % | n | % | | | | |
| Analfabetos | Sim | 8 | 57,1 | 6 | 42,9 | 3,2 | 1,0-9,7 | 0,030 |
| | Não | 70 | 28,9 | 172 | 71,1 | | | |
| Estado civil | Casados* | 55 | 47,0 | 62 | 53,0 | 4,4 | 2,5-7,9 | <0,001 |
| | Solteiros | 23 | 16,5 | 116 | 83,5 | | | |
| nº de cômodos | ≤ 5 | 52 | 32,9 | 106 | 67,1 | 1,3 | 0,7-2,3 | 0,100 |
| | > 5 | 26 | 26,5 | 72 | 73,5 | | | |

n: número de indivíduos; OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de confiança 95%. Analfabeto: Sem escolaridade/Sabe assinar o nome. Casados*: incluem-se os casados, separados, viúvos e divorciados.

4.4 Variáveis epidemiológicas

A tabela 8 demonstra a ocorrência de alguns fatores epidemiológicos em 256 indivíduos analisados. Para os fatores de risco que favorecem a transmissão do tipo

parenteral, pode-se destacar a extração dentária (77,7%), histórico de cirurgia (36,7%), hemotransfusão 11,7%, tatuagem (7%) e injeção por curioso (5,9%).

O compartilhamento de materiais de higiene pessoal foi relatado por mais da metade dos indivíduos entrevistados (53,9%). Dentre esses, 2,8% (n=7) compartilham escovas de dente, 42,9% (n=110) alicate de unha, 3,9% (n=10) aparelho de barbear e 4,3% (n=11) tesoura de unha.

Tabela 8. Disposição da historia positiva para os fatores de risco em Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas em 256 indivíduos analisados.

| Fatores de risco (Histórico positivo ou negativo) | Ocorrência | |
|---|------------|------|
| | n | % |
| <i>Cirurgias?</i> | | |
| <i>Sim</i> | 94 | 36,7 |
| <i>Não</i> | 162 | 63,9 |
| <i>Compartilhamento de material de higiene pessoal?[§]</i> | | |
| <i>Sim</i> | 138 | 53,9 |
| <i>Não</i> | 118 | 46,1 |
| <i>Extração dentária?</i> | | |
| <i>Sim</i> | 199 | 77,7 |
| <i>Não</i> | 57 | 22,3 |
| <i>Injeção por curioso?</i> | | |
| <i>Sim</i> | 15 | 5,9 |
| <i>Não</i> | 241 | 94,1 |
| <i>Uso de preservativo?</i> | | |
| <i>Sim</i> | 61 | 23,8 |
| <i>Não*</i> | 195 | 76,2 |
| <i>Histórico de transfusão sanguínea?</i> | | |
| <i>Sim</i> | 30 | 11,7 |
| <i>Não</i> | 226 | 88,3 |
| <i>Piercings e tatuagens?</i> | | |
| <i>Sim</i> | 19 | 7,0 |
| <i>Não</i> | 237 | 93,0 |

n: número de indivíduos que responderam "SIM" para variável demográfica; %: percentual em relação ao total de indivíduos analisados; Não*: Corresponde aos indivíduos que responderam "Não utilizam" "Não possui atividade sexual" e "utiliza preservativo algumas vezes". §: incluem-se escovas de dente, alicate de unha, aparelho de barbear e tesouras de unha.

4.4.1 Portadores crônicos VHB e os fatores de risco para transmissão do vírus.

A tabela 9 exibe a análise univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg “positivo” com os fatores de risco em 256 indivíduos. Não foi observada nenhuma associação estatística significativa para esta análise.

Tabela 9. Análise por regressão univariada de possíveis associações entre um resultado HBsAg “positivo” e potenciais fatores de risco* em 256 indivíduos analisados.

| Histórico positivo para | HBsAg | | | | OR | IC 95% | p |
|---|----------|-----|--------------|-------|-----|----------|-------|
| | Reagente | | Não Reagente | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| <i>Hemotransusão?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | - | - | 30 | 100,0 | - | 0,0-4,9 | 0,400 |
| <i>Não</i> | 6 | 2,7 | 220 | 97,3 | | | |
| <i>Cirurgia?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 3 | 3,2 | 91 | 96,8 | 1,7 | 0,3-8,8 | 0,300 |
| <i>Não</i> | 3 | 1,9 | 159 | 98,1 | | | |
| <i>Tatuagem/Piercing?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | - | - | 19 | 100,0 | - | 0,0-11,0 | 0,600 |
| <i>Não</i> | 6 | 7,6 | 231 | 92,4 | | | |
| <i>Exodontia?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 5 | 2,5 | 194 | 97,5 | 1,4 | 0,1-12,0 | 0,500 |
| <i>Não</i> | 1 | 1,8 | 56 | 98,2 | | | |
| <i>Injeção por curioso?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | - | - | 15 | 100,0 | - | 0,0-10,9 | 0,600 |
| <i>Não</i> | 6 | 2,5 | 235 | 97,5 | | | |
| <i>Compartilha Material de higiene?[§]</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 2 | 1,4 | 136 | 98,6 | 0,4 | 0,0-2,3 | 0,200 |
| <i>Não</i> | 4 | 3,4 | 114 | 96,6 | | | |
| <i>Utiliza preservativo?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 2 | 3,3 | 59 | 96,7 | 1,6 | 0,2-9,0 | 0,400 |
| <i>Não</i> | 4 | 2,1 | 191 | 97,9 | | | |
| <i>Hepatite na família?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 3 | 2,6 | 113 | 97,4 | 1,2 | 0,2-6,1 | 0,500 |
| <i>Não</i> | 3 | 2,1 | 137 | 97,9 | | | |

n: número de indivíduos; *HBsAg: antígeno contra superfície do vírus da hepatite B. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%. §: incluem-se escovas de dente, alicate de unha, aparelho de barbear e tesouras de unha; (-): dado numérico igual à zero, não resultante de arredondamento.

4.4.2 Infecção pelo VHB e os fatores de risco para transmissão do vírus.

A tabela 10 demonstra a análise univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total “positivo” e os fatores de risco. Nesta análise, verifica-se que histórias de cirurgia, exodontia, injeção por curioso, compartilhamento de materiais de higiene pessoal e não utilizar preservativos, exibiram-se como variáveis estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Tabela 10. Análise por regressão univariada de possíveis associações entre um resultado Anti-HBc Total “positivo” e potenciais fatores de risco* em 256 indivíduos analisados.

| Histórico positivo Para | Anti-HBc Total | | | | OR | IC _{95%} | p |
|---|----------------|------|--------------|------|-----|-------------------|--------|
| | Reagente | | Não Reagente | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| <i>Hemotransfusão?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 8 | 26,7 | 22 | 73,3 | 0,7 | 0,3- 1,7 | 0,300 |
| <i>Não</i> | 75 | 33,2 | 151 | 66,8 | | | |
| <i>Cirurgia?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 43 | 45,7 | 51 | 54,2 | 2,5 | 1,4-4,4 | <0,001 |
| <i>Não</i> | 40 | 24,7 | 122 | 75,3 | | | |
| <i>Tatuagem/Piercing?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 6 | 31,6 | 13 | 68,4 | 0,9 | 0,3-2,6 | 0,500 |
| <i>Não</i> | 77 | 32,5 | 160 | 67,5 | | | |
| <i>Exodontia?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 73 | 36,7 | 126 | 63,3 | 2,7 | 1,2- 5,7 | <0,001 |
| <i>Não</i> | 10 | 17,5 | 47 | 82,5 | | | |
| <i>Injeção por curioso?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 9 | 60,0 | 6 | 40,0 | 3,3 | 1,1- 9,8 | 0,020 |
| <i>Não</i> | 74 | 30,7 | 167 | 69,3 | | | |
| <i>Compartilha Material de higiene?[§]</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 39 | 28,3 | 99 | 71,7 | 0,5 | 0,3-1,0 | 0,030 |
| <i>Não</i> | 44 | 37,3 | 74 | 62,7 | | | |
| <i>Utiliza preservativo?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 13 | 21,3 | 48 | 78,7 | 0,4 | 0,2-0,9 | 0,020 |
| <i>Não</i> | 70 | 35,9 | 125 | 64,1 | | | |
| <i>Hepatite na família?</i> | | | | | | | |
| <i>Sim</i> | 41 | 35,3 | 75 | 64,7 | 1,2 | 0,7- 2,1 | 0,200 |
| <i>Não</i> | 42 | 30,0 | 98 | 70,0 | | | |

n: número de indivíduos; *Anti-HBc Total: anticorpos contra o antígeno central do vírus da hepatite B indicador de contato prévio com o vírus; OR: *odds ratio*; IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%. [§]: Escovas de dente, alicate de unha, aparelho de barbear e tesouras de unha

5. Discussão

O Estado de Rondônia tem passado nos últimos anos, por um período de transição no aspecto econômico e demográfico decorrente da construção de duas usinas hidroelétricas, cujo alvo de implantação foi o Rio Madeira. Estima-se que com os empreendimentos hidrelétricos, tenham emigrado para Rondônia cerca de 50 mil pessoas sendo que a grande maioria concentra-se especialmente no município de Porto Velho.

As localidades de Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas foram diretamente atingidas pelos impactos provenientes da construção de uma dessas usinas (UHE de Santo Antônio). Muitas famílias, nativos ou migrantes, pessoas que por toda a vida habitaram a região, viram-se obrigados a abandonar os seus lares e se deslocarem para outros locais, pois suas casas seriam destruídas pela alagação prevista pelo Consórcio Santo Antônio Energia S.A.

O remanejamento dessas famílias foi, sem dúvida, o motivo pelo qual impossibilitou a aplicação do QEF e QEI em toda a população envolvida no projeto original (660 indivíduos) na segunda etapa da presente pesquisa, ocasionando uma perda significativa das informações durante a avaliação dos fatores de risco para a transmissão do VHB, pois a população que participou inicialmente do estudo foi reduzida a cerca de um terço (256 indivíduos).

A população analisada foi constituída basicamente de adultos jovens com média de idade de 31 anos e discreto predomínio de indivíduos do sexo masculino (57,6%) em relação ao sexo feminino. A maioria das casas visitadas era construída

em alvenaria e coberta com telha brasilite, continha geralmente de 01 a 05 cômodos, banheiro no interior da residência e acesso à água servida/clorada.

O cenário social anteriormente descrito é capaz de ilustrar, em parte, as modificações ocorridas nessas localidades por influência da construção da UHE, pois as populações ribeirinhas da Amazônia caracterizam-se por habitar casas de madeira retiradas da própria floresta (FRAXE et al., 2007) sendo cobertas com telha ou amianto, suspensas por pontanetes de madeira (palafitas).

Os participantes relataram como principais ocupações a pesca, agricultura, serviço públicos, comércio, estudantes, domésticas, do lar e desempregados. A pesca e a agricultura constituem as principais ocupações deste tipo de povoado (MURRIETA, 2001).

A presente pesquisa teve como principal objetivo avaliar a prevalência dos marcadores da hepatite B e os eventuais fatores epidemiológicos que estariam envolvidos na transmissão do VHB em Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas, áreas de influência de usina hidrelétrica.

O estudo identificou um padrão de endemicidade baixo com prevalência de 1,8% para portadores crônicos. Sabe-se que no Brasil, a distribuição do VHB é bastante irregular. A Amazônia Brasileira pode apresentar todos os três padrões de endemicidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009): baixa, alta e intermediária. Na Amazônia, o percentual de portadores crônicos para o VHB pode variar entre locais onde não existem casos de portadores crônicos, como por exemplo, na Ilha de Pacuí (PA) (OLIVEIRA et al., 2011) até outras regiões onde a prevalência de portadores crônicos é mais elevada, como em Lábrea (AM), cuja prevalência para portadores crônicos é de 3,3% (SOUTO et. al, 2004).

Em Rondônia, os estudos de prevalência do vírus B são bastante escassos, porém, a grande maioria aponta prevalências intermediárias quando se trata de portadores crônicos: 4,8% em Monte Negro (KHUORI et al., 2005) e na região do alto Rio Madeira, entre as localidades de Santo Antônio e Abunã, com 6,7% de portadores crônicos (KATSURAGAWA et al., 2010).

A faixa etária dos portadores crônicos encontrados variou entre 18 a 59,9 anos com predomínio entre 21 a 30 anos (33,3%), sendo a grande maioria pertencente ao sexo masculino (91,6%). A alta prevalência de portadores crônicos homens é um achado que merece atenção, pois a tendência maior de o sexo masculino em evoluir para a infecção crônica é relatado na literatura e talvez esteja relacionado à maior exposição do homem ao VHB em relação à mulher.

Na análise univariada de possíveis associações entre os HBsAg e Anti-HBc Total foram obtidas associações desses marcadores sorológicos com o sexo masculino ($p=0,01$ e $p<0,001$, respectivamente), fortalecendo as informações de maior susceptibilidade do sexo masculino em tornar-se portador crônico e também de se infectar com o VHB. A promiscuidade sexual (múltiplos parceiros), homossexualismo, uso de drogas, compartilhamento de lâminas de barbear e etc. (ALTER, 1991; TURA et al., 2008), são condições que têm sido reportadas como importantes variáveis epidemiológicas na história natural do VHB no homem.

A transmissão vertical, que representa o maior meio de transmissão do VHB em regiões onde a prevalência do VHB é alta (DARANI & GERBER, 1974), não parece ser, atualmente, muito frequente entre os indivíduos analisados. Primeiro, pelo percentil de portadores crônicos do HBsAg serem predominantemente do sexo masculino e segundo, por não terem sido evidenciados a presença do HBsAg entre

os menores de 5 anos de idade, apesar da ocorrência de infecção pelo VHB nesta faixa etária. A idade é um fator absolutamente determinante na evolução da infecção pelo VHB, pois a infecção adquirida na idade adulta normalmente tem boa evolução clínica e resposta ao tratamento, condição diferente em relação às crianças que ao se infectarem durante o nascimento até os 5 anos de idade, têm até 90% de chance de se tornar portador crônico do VHB.

A prevalência global do Anti-HBc Total na pesquisa foi de 32,1%, percentual que supera a taxa total brasileira de 7,9% encontrada por FERREIRA & SILVEIRA (2004). A prevalência para este marcador também não foi considerado um achado incomum e particularmente, já era esperado no presente estudo. O Norte do Brasil é tido como a região que apresenta as maiores prevalências de infecções pelo VHB quando comparada com outras regiões brasileiras (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Em Rondônia, alguns estudos revelam prevalências aumentadas com relação ao marcador de infecção, por exemplo, nas comunidades ribeirinhas do Rio Machado e Portuchuelo, cuja prevalência encontrada foi de 68% e 46,4%, respectivamente (VILLALOBOS-SALCEDO, comunicação pessoal) e na comunidade indígena Karitiana, 35,3% (FERRARI et al., 1999).

O marcador de infecção prévia esteve presente em todas as faixas etárias de maneira quase que crescente. A partir dos 16 anos de idade, observa-se um aumento gradativo deste marcador sorológico com picos de prevalência entre os indivíduos na faixa etária entre 41-50 anos, permanecendo aumentada nas faixas etárias mais idosas em relação aos mais jovens. Apesar do baixo número de casos de infecção viral entre as faixas etárias mais jovens, a existência do contato precoce com o vírus ainda é preocupante, pois a região é considerada de alto risco para a

infecção pelo VHB. A transmissão horizontal por contato interpessoal ou através de líquidos corporais que contém o agente viral costumam serem meios de transmissão comum durante a infância (SILVEIRA et al., 2003) em regiões de alta endemicidade. De acordo com a OMS, nas áreas de baixa endemicidade, adolescentes e adultos jovens são alvos primários na transmissão do VHB, enquanto que nas áreas de média endemicidade, todas as faixas etárias estão englobadas de modo variável tendo como influências os aspectos culturais e socioeconômicos.

O aumento do Anti-HBc Total a partir dos 16 anos denota a importância da transmissão sexual, pois o surgimento de indivíduos infectados pelo VHB a partir dessa faixa etária é coerente com o padrão de transmissão encontrado em áreas de baixa endemicidade, como anteriormente citado. Silveira et al., (1999) também verificou em seu estudo um aumento na positividade para o Anti-HBc Total a partir dos 16 anos de idade em seis países da América Latina, entre eles o Brasil, sugerindo que a atividade sexual pode ser uma importante via de transmissão desse vírus nessa faixa etária.

Observou-se também associação entre o marcador Anti-HBc Total e a variável faixa etária durante a análise univariada ($p < 0,001$, respectivamente), revelando que os maiores de 20 anos de idade estão mais susceptíveis ao risco de serem infectados pelo VHB. Foi encontrado um pequeno percentil de indivíduos infectados nas faixas etárias mais jovens (0-5 anos e 6-10 anos). A elevada prevalência de infecção pelo VHB encontrada na região associada à transmissão horizontal talvez esteja favorecendo a circulação do VHB, como aventado em alguns trabalhos (LOBATO et al., 2006; BRASIL et al., 2003).

Mais da metade dos indivíduos analisados (53,9%) relataram compartilhar com outro membro familiar algum tipo de objeto/utensílios de higiene pessoal, seja escovas de dente, lâminas de barbear/depilar, alicates/tesouras de unha. Na análise univariada, o compartilhamento desses objetos apresentou associação estatística com o Anti-HBc Total ($p=0,03$). O hábito de compartilhar objetos pessoais parece ser uma condição frequente na região avaliada e também tem sido relatada em alguns estudos realizados na Amazônia Brasileira (BRASIL et al., 2003; LOBATO et al., 2006), no qual a exposição percutânea, o comportamento pessoal, em especial o contato íntimo e intradomiciliar encontram-se envolvidos como fatores disseminação viral especialmente em crianças de menor idade.

Históricos de extrações dentárias ($p<0,001$), cirurgias ($p<0,001$), injeção por curioso ($p=0,02$) e o não uso de preservativos nas relações sexuais ($p=0,02$) também estiveram associadas ao risco de infecção pelo VHB na análise univariada, o que está em acordo com o que é encontrado na literatura, onde a exposição parenteral através do sangue e derivados está entre um dos principais mecanismos de transmissão do vírus (HYAMS, 1989).

A extração dentária é a variável que se destaca em relação às de transmissão percutânea (77%). O elevado percentual de indivíduos que já realizaram esse procedimento odontológico demonstra a precariedade na assistência médico-odontológica na região. Além disso, a exposição ao VHB através da via parenteral/percutânea constitui um sinal de alerta às autoridades sanitárias para que sejam avaliadas se estão sendo aplicadas corretamente as normas de biossegurança, incluindo a esterilização dos equipamentos utilizados na prática cirúrgica. Devem ser adotadas medidas de controle de infecção eficazes no intuito

de eliminar ou minimizar o risco da transmissão do VHB durante os procedimentos médicos e odontológicos.

Com relação à análise univariada envolvendo alguns aspectos sócio-demográficos, duas variáveis apresentaram associação com o marcador de infecção: a primeira foi a variável analfabetismo ($p=0,03$), condição que pode ser justificada pela falta de conhecimento e de informação em relação às formas de transmissão e disseminação do VHB por esse público, o que acaba propiciando a uma maior exposição dos indivíduos ao agente viral. A segunda foi a variável estado civil “casado” ($p<0,001$), onde embora fosse mais coerente pensar que os solteiros estivessem sob um risco mais elevado de infectarem-se devido a maior exposição sexual pela ausência de um parceiro sexual fixo, a condição de “casado” também pode não garantir uma relação estável com apenas um indivíduo. Deve-se considerar também que dentro da variável “casado”, ainda existem outras variáveis inseridas (viúvos, divorciado ou separado), o que pode ser considerado como um viés de confusão.

O Anti-HBs, marcador sorológico do VHB mais prevalente na pesquisa, esteve presente em todas as faixas etárias (36,6%). Entretanto, observou-se que apenas 17,9% dos indivíduos analisados estavam realmente imunizados através da vacina contra o VHB. Entre os indivíduos com idade inferior à 20 anos ($n=260$), apenas 27,3% ($n=71$) estavam imunes através de métodos vacinais. O percentual de indivíduos susceptíveis menores de 20 anos de idade correspondeu a 70,7% ($n=184$), o que constata uma baixa cobertura vacinal na região analisada. Souto et al. (2001), verificaram uma situação similar na região Médio-Norte do Estado do Mato Grosso, onde a cobertura vacinal foi baixa entre indivíduos com mais de 10 anos de idade e 74% dos susceptíveis estavam entre a faixa etária dos 11 aos 20

anos. Esses dados são capazes de revelar a nítida falha nos programas de vacinação e profilaxia contra o VHB, pois a vacinação regular e obrigatória da hepatite B em crianças passou a figurar no calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 1997, sendo implantada, de fato, em 1998, ou seja, há tempo suficiente para que a grande maioria dos menores de 15 anos estivesse imune ao VHB nas localidades analisadas.

A vacinação é responsável pela diminuição da infecção entre os mais jovens. Algumas pesquisas revelam resultados positivos após a implantação da vacina. É exemplo a cidade de Cotriguaçu/MT, onde a ampla cobertura vacinal que passou a contemplar tanto as crianças quanto os adultos proporcionou uma diminuição no número de casos de hepatite B (SOUTO et al., 2004). Em Lábrea, houve uma redução significativa do VHB nos menores de 5 anos após a implantação da vacina (BRAGA et al., 2004).

A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança e do adolescente e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, a maioria dos esforços durante as campanhas vacinais são voltados especialmente para as crianças e recém-nascidos, deixando de lado outro segmento da população, como os adolescentes e adultos jovens. Medidas preventivas e eficazes no combate à transmissão do VHB se fazem necessária e para isso, os Órgãos Federais, Estaduais e Municipais de Saúde devem intensificar as campanhas de vacinação a fim de ampliar a cobertura vacinal até que 100% dessa população estejam imunes ao VHB.

Embora os dados encontrados no presente estudo não possam ser generalizados para toda a população rondoniense, eles são úteis para avaliar a

situação epidemiológica da hepatite B. Há necessidade de novos estudos a respeito do VHB, incluindo os que se referem à prevalência de marcadores sorológicos e os fatores de transmissão envolvidos na disseminação desse vírus para que dessa forma seja possível traçar um perfil epidemiológico de toda a região, fornecendo dados mais precisos a respeito do VHB.

6. Conclusão

A presente pesquisa, que teve como objetivo principal determinar a soroprevalência de duas localidades ribeirinhas da área rural de Porto Velho, complementado com os dados existentes na literatura permite concluir com as seguintes considerações:

1. A prevalência de portadores crônicos encontrado foi de 1,8%, o que indica que a endemicidade do VHB na região analisada é baixa;
2. O marcador de infecção prévia Anti-HBc Total esteve presente de 32,1% dos indivíduos analisados indicando uma alta prevalência de infecção pelo VHB na região;
3. O Anti-HBs foi o marcador sorológico mais prevalente na pesquisa (36,6%), apesar de, na grande maioria, ele estar associado ao Anti-HBc Total, indicando infecção prévia, ou contato com o VHB;
4. Foi encontrado um grande número de indivíduos susceptíveis ao VHB (49,2%) em todas as faixas etárias, situação que pode elevar o número de portadores crônicos na região, uma vez que, a idade no momento da infecção é crucial na história natural do VHB.
5. Na análise univariada entre um resultado HBsAg positivo e variáveis sócio-demográficas demonstrou associações entre o sexo masculino e possuir idade superior à 20 anos.
6. Pertencer ao sexo masculino, ser analfabetos, casados, viúvos, divorciados, separados e também ter mais de 20 anos constituem condições sociodemográficas que possivelmente estão associadas à infecção pelo VHB.

7. A análise de regressão univariada de possíveis associações entre o marcador HBsAg e fatores de risco não apresentou significância estatística. No entanto, para o Anti-HBc Total, ter realizado cirurgias em geral, exodontia, uso de injeção por curioso, compartilhamento de materiais de higiene pessoal e a não utilização de preservativos durante as relações sexuais, apresentaram-se como importantes fatores de risco para a infecção pelo VHB;
8. Verificou-se a existência de uma baixa cobertura vacinal, demonstrado através do percentual elevado de indivíduos que não estavam imunizados entre os menores de 20 anos de idade (70,7%), conforme demonstrado na análise do marcador Anti-HBs.
9. Apesar das limitações na obtenção de dados epidemiológicos, e que os resultados apresentados no presente estudo não possam ser generalizados para a população de Rondônia, eles sem dúvidas, são úteis para a avaliação da situação epidemiológica da hepatite B nas localidades estudadas. Faz-se necessária a realização de estudos que incluam um perfil epidemiológico mais profundo e de uma amostragem maior, principalmente com o aumento da população observada na região de Porto Velho.

7. Referências Bibliográficas

1. AHN, Y. O. **Strategy for vaccination against hepatitis B in areas with high endemicity: focus on Korea.** *Gut.* 38(Suppl 2):S63-6, 1996.
2. ALTER, M. J. **Heterosexual transmission of hepatitis B and implication for vaccine – Prevention Strategies.** In: Bennet DL (ed) *The Control of hepatitis B: The role of prevention in adolescence*, London, p. 21-5, 1991.
3. ALTER, M. J. **Epidemiology and prevention of hepatitis B.** *Semin Liver Dis.* Feb;23(1):39-46, 2003.
4. ASSIS, S. B.; VALENTE, J. G.; FONTES, C. J. F.; GASPAR, A. M. C.; SOUTO, F. J. D. **Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B em crianças de 3 a 9 anos em um município da Amazônia brasileira.** *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15(1):26-34, 2004.
5. BADUR, S.; AKGÜN, A. **Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment.** *J Clin Virol.* Jun;21(3):229-37, 2001.
6. BECK, J.; NASSAL, M. **Hepatitis B virus replication.** *World J Gastroenterol.* January;13(1):48-64, 2007.
7. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. **A "New" Antigen in Leukemia Sera.** *JAMA.* 191:541-6, 1965.
8. BRAGA, W. S. M.; BRASIL, L. M.; SOUZA, R. A. B.; MELO, M. S.; ROSAS, M. D. G.; CASTILHO, M. C.; FONSECA, J. C. F. **Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas.** *Epidemiol Serv Saúde.* 13(1):35-46, 2004.
9. BRASIL, L. M.; FONSECA, J. C. F.; SOUZA, R. B.; BRAGA, W. S. M.; TOLEDO, L. M. **Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas.** *Rev Soc Bras Med Trop* 36(5):565-70, 2003.
10. CUSTER, B.; SULLIVAN, S. D.; HAZLET, T. K.; ILOEJE, U.; VEENSTRA, D. L.; KOWDLEY, K. V. **Global Epidemiology of Hepatitis B Virus.** *J Clin Gastroenterol.* 38(10):S158-68, 2004.
11. DANE, D. S.; CAMERON, C. H.; BRIGG, M. **Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis.** *Lancet* 1(7649):695-8, 1970.
12. DARANI, M.; GERBER, M. **Hepatitis B antigen in vaginal secretions.** *Lancet* 2(7887):1008, 1974.

13. DECKER, R. H. **Diagnosis of acute and chronic hepatitis B.** In: Zuckerman, A. J.; Thomas, H. C, editors. *Viral hepatitis: Scientific basis and clinical management.* 2nd ed. London: Churchill Livingstone p.201-15, 1998.
14. ENGVALL, E.; PERLMANN, P. **Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) III. Quantitation of specific antibody by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen coated tubes.** *J Immunol.* 109:129-35, 1972.
15. FATTOVICH, G. **History natural of hepatitis B.** *Journal of Hepatology.* 39:S50-S58, 2003.
16. FERRARI, J. O.; FERREIRA, M. U.; TANAKA, A.; MIZOKAMI, M. **The seroprevalence of hepatitis B and C in an Amerindian population in the southwestern Brazilian Amazon.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 32(3):299-302, 1999.
17. FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. **Hepatites virais: Aspectos da epidemiologia e da prevenção.** *Rev Bras Epidemiol.* 7(4):473-87, 2004.
18. FERREIRA, M. S. **Diagnóstico e tratamento da hepatite B.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 33(4):389-400, 2000.
19. FERREIRA, M. S.; BORGES, AS. **Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B.** *Rev Soc Bras Med Trop.* 40(4):451-62, 2007.
20. FIELDS, H. A.; DAVIS, C. L.; BRADLEY, D. W.; MAYNARD, J. E. **Experimental conditions affecting the sensitivity of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of hepatitis B surface antigen (HBsAg).** *Bull World Health Organ.* 61(1):135-42, 1983.
21. FIERO. Federação das Indústrias do Estado de Rondônia. **Projeção para Nova Dimensão Econômica e Integração Comercial: Rondônia/Bolívia/Peru.** Coordenador William José Curi. *Sebrae*, Porto Velho – RO. Vol. I, 1999.
22. FONSECA, J. C. F. **Hepatite B no Estado do Amazonas.** *Moderna Hepatologia, Brasil*, 1:33-5. 1989.
23. FOUCHER, J.; CHANTELOUP, E.; VERGNIOL, J.; CASTÉRA, L.; LE BAIL, B.; ADHOUTE, X.; BERTET, J.; COUZIGOU, P.; DE LÉDINGHEN, V. **Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study.** *Gut.* 55(3):403-8. 2006.
24. FRAXE, T. J. P.; PEREIRA, H. S.; WITKOSKI, A. C. **Comunidades Ribeirinhas Amazônicas: modos de vida e uso dos recursos naturais.** UFAM – Universidade Federal do Amazonas – *Projeto Piatam*, 2007.
25. FREITAS, J. **Hepatites víricas: perspectiva histórica.** In: Cotter J, editor convidado. *Hepatites víricas.* Portugal: Núcleo de Gastrenterologia dos

- Hospitais Distritais; 2003. Disponível em <http://www.aidsportugal.com/hepatites/9_35.pdf> Acesso em 03 de fevereiro de 2011.
26. GANEM, D.; PRINCE, A. M. **Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences.** *N Engl J Med.* 350(11):1118-29, 2004.
 27. GITLIN, N. **Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment.** *Clin Chem.* 43(8 Pt 2):1500-6, 1997.
 28. GONÇALVES, J.S. **Cirrose hepática.** [site da internet]: Disponível em <http://www.hepcentro.com.br/cirrose.htm> Acesso em 19/08/2012. 2001.
 29. HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE, A. M. **Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis.** *Semin Liver Dis.* 11(2):73-83, 1991.
 30. HYAMS, K. C. **Mosquito transmission of hepatitis B.** *Trop Geogr Med.* 41(3):185-9, 1989.
 31. IBGE – **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.** População 2010. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ro>> Acesso em 21 de outubro de 2011.
 32. ISMAIL, N.; FISH, G. E.; SMITH, M. B. **Laboratory Evaluation of a Fully Automated Chemiluminescence Immunoassay for Rapid Detection of HBsAg, Antibodies to HBsAg, and Antibodies to Hepatitis C Virus.** *J Clin Microbiol.* 42(2):610-7, 2004.
 33. KAO, J. H. **Diagnosis of Hepatitis B Virus Infection: Serological Diagnosis of HBV Infection.** *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2(4):553-62, 2008.
 34. KATSURAGAWA, T. H.; CUNHA, R. P. A.; VILLALOBOS-SALCEDO, J. M.; SOUZA, D. C. A.; OLIVEIRA, K. R. V.; GIL, L. H. S.; BATISTA, D. P.; TADA, M. S.; PEREIRA DA SILVA, L. H. **Alta soroprevalência dos marcadores da hepatite B e C na região do alto Rio Madeira, Porto Velho, Rondônia, Brasil.** *Rev Pan-Amaz Saude.* 1(2):91-6, 2010.
 35. KATSURAGAWA, T. H. **Efeito do tratamento de portadores de infecção assintomática por plasmódio na incidência de malária em população ribeirinha de Porto Velho – Rondônia.** Tese de Doutorado. Universidade Federal de Rondônia, 2010.
 36. KEEFE, E. B.; DIETERICH, D. T.; HAN, S. H.; JACOBSON, I. M.; MARTIN, P.; SCHIFF, E. R.; TOBIAS, H.; WRIGHT, T. L. **A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: update.** *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4(8):936-62, 2006.

37. KHOURI, M. E.; SANTOS, V. A. **Hepatitis B: Epidemiological, immunological and serological considerations emphasizing mutation.** *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 59(4):216-24, 2004.
38. KHOURI, M. E.; DUARTE, L. S.; RIBEIRO, R. B.; SILVA, L. F. F.; CAMARGO, L. M. A.; SANTOS, V. A.; BURATTINI, M. N.; CORBETT, C. E. P. **Seroprevalence of hepatitis b virus and hepatitis c virus in Monte Negro in the Brazilian Western Amazon Region.** *Clinics.* 60(1):29-36, 2005.
39. KRUGMAN, S. **History of acute viral hepatitis.** In: Modern Concepts of acute and chronic hepatitis / Gitnick GL, New York, Plenum Press, 1989.
40. LAI, C. L.; RATZIU, V.; YUEN, M. F.; POYNARD T. **Viral hepatitis B.** *Lancet.* 362(9401):2089-94, 2003.
41. LAVANCHY, D. **Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures: a review.** *J Viral Hepat.* 11(2):97-107, 2004.
42. LEE, W. M. **Hepatitis B virus infection.** *N Engl J Med.* 337(24):1733-45, 1997.
43. LIAW, Y. F.; TAI, D. I.; CHU, C. M.; PAO, C. C.; CHEN, T. J. **Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients.** *Hepatology.* 7(1):20-3, 1987.
44. LIN, K. W.; KIRCHNER, J. T. **Hepatitis B.** *Am Fam Physician.* 69(1):75-82, 2004.
45. LOBATO, C.; TAVARES-NETO, J.; RIOS-LEITE, M.; TREPO, C.; VITVITSKI L.; PARVAZ, P.; ZOULIM, F.; D'OLIVEIRA, A. J.; PARANÁ R. **Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular study.** *J Gastroenterol Hepatol.* 21(5):863-8, 2006.
46. LOCARNINI, S.; MCMILLAN, J.; BARLHOLOMEUSZ, A. **The hepatitis B virus and common mutants.** *Semin Liver Dis.* 23(1):5-20, 2003.
47. LOK, A. S. **Hepatitis B infection: pathogenesis and management.** *J Hepatol.* 32(1 Suppl):89-97, 2000.
48. MACCALLUM, F. O. **Homologous Serum Hepatitis.** *Proc R Soc Med.* 39(10):655-7, 1946.
49. MAHONEY, F. J. **Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection.** *Clin Microbiol Rev.* 12(2):351-66. 1999.

50. MARGOLIS, H. S.; ALTER, M. J.; HADLER, S. C. **Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control.** *Semin Liver Dis.* 11(2):84-92, 1991.
51. MARINHO, C.; AUGUSTINHO, C. **Hepatite B.** [Site da internet]. 2004. Disponível em <http://www.Aidsportugal.com/hepatites/46_91.pdf> Acesso em: 03 de janeiro de 2010.
52. MATHEUS, G.; BHAGANI, S. **The Epidemiology and natural history of HIV/HBV and HIV/HCV co-infections.** *J HIV Ther.* 8(4):77-84, 2003.
53. MATIAS, F. **Formação histórica e econômica de Rondônia.** Do século XVI ao século XXI. Geografia-História atualidades. 3º edição. Porto Velho, 2010.
54. MCMAHON, B. J. **Epidemiology and Natural History of Hepatitis B.** *Semin Liver Dis.* 25(Suppl 1):3-8, 2005.
55. MCMAHON, B. J.; ALWARD W. L.; HALL D. B.; HEYWARD, W. L.; BENDER, T. R.; FRANCIS, D. P.; MAYNARD, J. E. **Acute hepatitis B virus infection: relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state.** *J Infect Dis.* 151(4):599-603, 1985.
56. MENDONÇA, J. S.; VIGANI, A. G. **Historia natural da hepatite B aguda e crônica.** In I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnostico e Manuseio da Hepatite B e Delta. *Braz J Infect Dis.*10:(Suppl1):15-18, 2006.
57. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de **Hepatites Virais. Hepatites Virais: O Brasil está atento.** Ministério da Saúde, 2002.
58. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de **Hepatites Virais. Hepatites Virais: O Brasil está atento.** 2º Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
59. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: O Brasil está atento** – 3º Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
60. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **ABCDE no diagnóstico para as hepatites virais.** Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2009.
61. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica 2010. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento das hepatite viral crônica e coinfeccões.** Série A. Normas e manuais técnicos, 2010.

62. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília – DF. 2011.
63. MOMMEJA-MARIN, H.; MONDOU. E.; BLUM, M. R.; ROUSSEAU, F. **Serum HBV DNA as a Marker of Efficacy During Therapy for Chronic HBV Infection: Analysis and Review of the Literature**. *Hepatology*. 37(6):1309-19, 2003.
64. MORENO, D., ALEGRE, F., GARCÍA-GONZÁLEZ, N. **Virology, epidemiology and transmission mechanisms of Hepatitis B virus**. *An Sist Sanit Navar*. 27(Supl 2):7-16, 2004.
65. MOURA, M. C. **Os novos vírus da hepatite: vírus da hepatite G** . In: Hepatites Víricas – Bases Científicas e Prática Clínica. Biblioteca Gastroenterológica. Ed. Permanyer Portugal. Lisboa. p: 161-7, 1997.
66. MULLEY, A. G.; SILVERSTEIN, M. D.; DIENSTAG, J. L. **Indications for use hepatitis B vaccine based on cost-effectiveness analysis**. *N Engl J Med*. 307(11):644-52,1982.
67. MURRIETA, R. S. S. **A mística do Pirarucu: pesca, ethos e paisagem em comunidades rurais do baixo Amazonas**. *Horiz antropol*. 7(16):113-30, 2001.
68. OLIVEIRA, C. F.; SILVA, A. V.; SANTOS, K. N.; FECURY, A. A.; ALMEIDA, M. K.; FERNANDES, A. P.; COSTA, C. A.; FREITAS, A. S.; CORVELO, T. C.; MARTINS, L. C. **Hepatitis B and C virus infection among Brazilian Amazon riparians**. *Rev Soc Bras Med Trop*. 44(5):546-50, 2011.
69. PARANÁ, R.; ALMEIDA, D. **História das hepatites virais**. 2007. Disponível em <www.sbhepatologia.org.br/pdf/historia.pdf>. Acesso em 08/05/2012.
70. PASSOS, A. D. C. **Aspectos epidemiológicos das hepatites virais**. *Medicina, Ribeirão Preto*. 36:30-6, 2003.
71. POLLACK, J. R.; GANEM, D. **Site-specific RNA binding by a hepatitis B virus reverse transcriptase initiates two distinct reactions: RNA packaging and DNA synthesis**. *J Virol*. 68(9):5579-87, 1994.
72. PUNGPAPONG, S.; KIM, W. R.; POTERUCHA, J. J. **Natural History of Hepatitis B Virus Infection: An Update for Clinicians**. *Mayo Clin Proc*. 82(8):967-75, 2007.
73. REUBEN, A. **Landmarks in hepatology: The thin red line**. *Hepatol*. 36:770-3, 2002.

74. RONCATO, M.; BALARDIN, P. A. Z.; LUNGE, V. R. **Influência dos genótipos no tratamento da hepatite B.** *Rev HCPA*. 28(03):188-93, 2008.
75. RONDÔNIA. Governo do Estado de Rondônia. **História de Rondônia.** Disponível em <<http://www.rondonia.ro.gov.br/conteudo.asp?id=180>> Acesso em 08/04/2012. 2009.
76. SADECK, L. S. R.; RAMOS, J. L. A. **Resposta imune à vacinação contra hepatite B em recém-nascidos pré-termo, iniciada no primeiro dia de vida.** *J Pediatr.* (RJ) 80(2):113-8, 2004.
77. SANTO ANTÔNIO ENERGIA [site da internet]: Disponível em <http://www.santoantonioenergia.com.br/site/portal_mesa/pt/usina_santo_antonio/usina_santo_antonio.aspx> 2009. Acesso em: 11/04/2012.
78. SCHINONI, M. I. **Fisiologia hepática.** *Gaz Med Bahia*. 76(sup. 1):S5-S9, 2006.
79. SHEPARD, C. W.; SIMARD, E. P.; FINELLI, L.; FIORE, A. E. BELL, B. P. **Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination.** *Epidemiol Rev.* 28(1):112-25. 2006.
80. SIDDIQI, A. I.; SIDDIQEH, M.; MEHMOOD, A.; SIDDIQUI, A. M. **Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio reversal and prolonged prothrombin time: a specific indicator of hepatic cirrhosis.** *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 19(3):22-4, 2007.
81. SILVEIRA, T. R.; CUNHA, J.; KREBS, L. S.; RAMALHO, L. **Avaliação do grau de conhecimento e de proteção de ginecologistas e obstetras do Rio Grande do Sul em relação à hepatite.** *Rev AMRIGS*. 47:193-201, 2003.
82. SILVEIRA, T. R.; FONSECA, J. C.; RIVERA, L.; FAY, O. H.; TAPIA, R.; SANTOS, J. I.; URDANETA, E.; CLEMENS, S. A. **Hepatitis B seroprevalence in Latin America.** *Rev Panam Salud Publica*. 6(6):378-83, 1999.
83. SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Hepatites Virais - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net.** 2010. Disponível em <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>> Acesso em 02/06/2012.
84. SOUTO, F. J. D.; FONTES, C. J. F.; OLIVEIRA, S. S.; YONAMINE, F.; SANTOS, D. R. L.; GASPAR, A. M. C. **Prevalência da Hepatite B em área rural de município hiperendêmico na Amazônia Mato-Grossense: Situação epidemiologia.** *Epidemiol Serv Saúde*. 13(2):93-102, 2004.

85. SOUTO, F. J. D.; OZAKI, K. S.; PEREIRA, E. S.; SOUSA, K. M.; SILVEIRA, W. N.; PACHECO, M. S. **Efeito da vacina contra hepatite B em indivíduos com anticorpos contra o antígeno central da hepatite B (anti-HBc) como único marcador.** *Gastroenterol Endosc Digest.* 20(2):43-7, 2001.
86. TANAKA, J. **Hepatitis B and epidemiology in Latin America.** *Vaccine.* 18(Suppl 1):S17-9, 2000.
87. TANDON, B. N.; ACHARYA, S. K.; TANDON, A. **Seroepidemiology of HBV and HCV in India. Strategy for control of maternal transmission of HBV and its effect. Screening methods of blood donors for control of post transfusion hepatitis and their effects.** *International Hepatology Communications.* 5(1):14-8, 1996.
88. TSIANG, M.; ROONEY, J. F.; TOOLE, J. J.; GIBBS, C. S. **Biphasic Clearance Kinetics of Hepatitis B Virus From Patients During Adefovir Dipivoxil Therapy.** *Hepatology.* 29(6):1863-9, 1999.
89. TURA, F. L. R.; MADEIRA, C. M.; SILVA, A. O.; GAZE, R.; CARVALHO, D. M. **Representações sociais de hepatite e profissionais de saúde: contribuições para um (re)pensar da formação.** *Cienc Cuid Saude.* 7(2):207-15, 2008.
90. TUTTLEMAN, J. S.; POURCEL, C.; SUMMERS, J. **Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells.** *Cell.* 47(3):451-60, 1986.
91. VILLALOBOS-SALCEDO, J. M.; SANTOS, A.; OLIVEIRA, K. R. V.; PEREIRA, D. B; **Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B na comunidade Maravilha no município de Porto Velho.** In: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. Teresina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 39:188, 2006.
92. WASMUTH, J. C. **Hepatitis B – Epidemiology, transmission and natural history.** In: Hepatology. MAUSS S, BERG T, ROCKSTROH K, SARRAZIN C, Wedemeyer H, eds. Duesseldorf: Flying Publishers, p. 25-36, 2009.
93. WEINBAUM CM, WILLIAMS I, MAST EE, et al. **Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection.** *MMWR Recomm Rep.* 57 (RR-8):1-20, 2008.
94. WEBER, B. **Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact.** *J Clin Virol.* 32(2):102-12, 2005.
95. WHO. Hepatitis B. 2008 Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>> Acesso em: 25/02/2011.

96. YANG, H. I.; LU, S. N.; LIAW, Y. F.; YOU, S. L.; SUN, C.A/ A.; WANG, L. Y.; HSIAO, C. K.; CHEN, P. J.; CHEN, D. S.; CHEN, C. J. **Hepatitis B antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.** *N Engl J Med.* 347:168-74, 2002.
97. YIM, H. J.; LOK, A. S. **Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005.** *Hepatology.* 43(2 Suppl 1):S173-81, 2006.

8. Anexos

| | | | | | | | |
|-------|--|------|--|--|--------------------|--|--|
| | | | | | | | |
| Local | | Casa | | | Número paciente | | |

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Título do Estudo:**

Efeito do tratamento de portadores de infecção assintomática por plasmódio na incidência de malária em população ribeirinha de Porto Velho – Rondônia.

Eu,....., nascido em ____/____/____, em, estado de, concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo **“Efeito do tratamento de portadores de infecção assintomática por plasmódio na incidência de malária em população ribeirinha de Porto Velho – Rondônia”**. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente de que:

1. O estudo se faz necessário para que se possa conhecer a influência de portadores assintomáticos de plasmódio na incidência (quantidade de casos) de malária em populações ribeirinhas;
2. Será realizada uma coleta de 10 (dez) ml de sangue da minha veia do braço. Essa coleta será realizada por técnicos capacitados e utilizando material estéril e descartável;
3. Essa coleta será repetida depois de 1 (um) ano, ou quando eu apresentar sintomas de malária;
4. Nessas coletas poderei sentir um pequeno desconforto de dor devido a “agulhada”;
5. Com essa amostra de sangue será realizado exame para determinar a presença do parasito que causa a malária, e poderão ainda ser realizados exames para genotipagem desse parasito para saber se são da mesma cepa, hepatites B e C, e outros exames de laboratório necessários para este estudo, e que visem um melhor tratamento para a malária;
6. A participação neste projeto não me acarretará qualquer gasto financeiro com relação aos procedimentos médicos-clínicos-terapêuticos-laboratoriais, relacionados com o estudo;
7. Pela participação deste estudo, não receberei nenhum tipo de compensação financeira;
8. Tenho a liberdade de desistir ou interromper a colaboração neste estudo a qualquer momento, sem prejuízo a minha saúde ou bem-estar, e não virá a interferir no atendimento e/ou tratamento médico que eu necessite durante este estudo;
9. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em total sigilo, mas concordo que serão divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados. Entendo que terei acesso aos resultados referentes aos exames que forem realizados com a amostra de sangue coletada de minha pessoa.
10. O benefício esperado desse estudo é a diminuição dos casos de malária nesta localidade.

Entendi o que me foi explicado sobre o estudo e concordo em participar do mesmo, assinando abaixo.

(Assinatura do participante, ou responsável, se menor)

(Tony Hiroshi Katsuragawa – responsável pelo estudo)

(Nome da testemunha, quando o paciente ou responsável for analfabeto)

(Assinatura da testemunha, quando o paciente ou responsável for analfabeto)

(impressão digital)

Para qualquer esclarecimento adicional, entre em contato com Tony Hiroshi Katsuragawa, através do telefone (69) 3219-6012, ou celular (69) 9282-6144. Endereço eletrônico: tonykatsuragawa@yahoo.com.br, ou Dr. Mauro Shugiro Tada, através do telefone (69) 3219-6014, ou celular (69) 9982-4722, email: mauroshugiro@yahoo.com.br.

Instituto de Pesquisas em Patologias Tropicais – IPEPATRO
Centro de Pesquisas em Medicina Tropical – CEPTEM

Porto Velho, ____ de _____ de _____.

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO (A) COMO VOLUNTÁRIO (A) A PARTICIPAR DA PESQUISA: “PERFIL SORO-EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE B NAS LOCALIDADES DE CACHOEIRA DO TEOTÔNIO E VILA AMAZONAS, PORTO VELHO/RO – BRASIL.

O presente estudo justifica-se, pois o Estado de Rondônia apresenta características de uma região de alta endemicidade para hepatites virais (entre elas a hepatite B). As aglomerações humanas tendem a facilitar a transmissão dessa doença e, por esse motivo, torna-se importante realizar um monitoramento e aplicação de medidas preventivas na área, onde se espera um aumento populacional significativo. Esse estudo tem como objetivo avaliar a soro-prevalência de Hepatite B em pessoas que residem nas localidades de Cachoeira do Teotônio e Vila Amazonas, município de Porto Velho.

Os procedimentos adotados serão: coleta de material biológico (sangue) e de dados (aplicação de questionário). Quando o voluntário aceitar a participar da pesquisa, este receberá o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e as explicações sobre a pesquisa. Será realizada uma coleta de 5 ml sangue por punção venosa. Existe um desconforto, e será de leve sensação dolorosa no momento da coleta de sangue. Essa coleta será realizada por profissional capacitado (biomédico) e utilizado material estéril e descartável. Com essa amostra de sangue serão realizados exames laboratoriais para determinar a presença dos antígenos e/ou anticorpos da hepatite B. Quanto aos benefícios, esta pesquisa não fornecerá nenhum benefício direto, porém os pacientes positivos serão encaminhados ao Ambulatório Especializado em Hepatites Virais do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical e terão garantias de acompanhamento durante todo o tratamento.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os resultados das determinações laboratoriais serão guardados e poderão ser enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa

resultar desse estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Laboratório de Epidemiologia do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

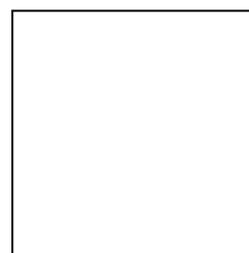
DECLARAÇÃO DO (A) PARTICIPANTE (A) OU DO SEU RESPONSÁVEL:

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O Professor Orientador Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo ou a Colaboradora Adriane Cristine Barbosa e Silva certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar os (as) estudantes e/ou o professor Orientador: Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo, no telefone 69 3219 6012, ou e-mail Juanitto2001@yahoo.com.br.

Colaboradora: Adriane Cristine Barbosa e Silva, no telefone 69 8438 1456, ou e-mail adrianebarbosa24@yahoo.com.br.

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura do Participante



Assinatura do Pesquisador

Impressão digital

Porto Velho ___/___/___

Anexo 3



Família número:

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO FAMILIAR

Senhor(a) Colaborador(a), favor realizar o preenchimento desta ficha com letras e números legíveis.

Localidade: _____ Data: ____/____/____

Endereço: _____ no.: _____

| Registro | Nome | Posição na família | Data de nascimento |
|----------|------|--------------------|--------------------|
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |
| | | | ___/___/___ |

Casa: Paredes: material _____ Tela: () SIM () NÃO

Teto: material _____ n°. de cômodos: _____

Chão: () madeira () batido () cimento () _____**Banheiro:** () fora () dentro
() fossa séptica () fossa negra () mato () _____**Água p/ beber:** () sem tratamento () filtrada () fervida
() clorada () poço () _____**Água p/ banho:** () igarapé () lagoa () rio () poço**Energia:** () não () sim**Eletrodomésticos:** () televisão () freezer/geladeira () _____**Animais:** () cão () gato () galinha () porco
() gado () pato () _____

Anexo 4



| | | | | | | | | |
|-------|--|------|--|--------------------|--|----------------------|--|--|
| | | | | | | | | |
| Local | | Casa | | Número paciente | | Perfil Sorológico | | |

DATA do preenchimento
deste questionário:

____/____/____

QUESTIONÁRIO INDIVIDUAL

Título: Perfil soro-epidemiológico da hepatite B nas localidades de Cachoeira de Teotônio e Vila Amazonas, Porto Velho/RO – Brasil.

I - Identificação:

| | |
|---|--|
| Nome: [_____] | |
| Sexo: [] 1: Masculino 2: Feminino | Estado Civil: [] 1: casado(a) 2: solteiro(a) 3: outros |
| Local do último endereço: [_____] | |
| Quanto tempo mora nesta comunidade (em anos): [_____] | |

II - Antecedentes e fatores de risco:

| | |
|--|---|
| Já fez exame de hepatite? 1: Sim 2: Não 3: não sabe | Se SIM, qual (is) hepatite(s)? 1: A; 2: B; 3: C; 4: A/B; 5: A/C; 6: B/C; 7: não sabe |
| Já foi vacinado para hepatite B? 1: Sim 2: Não 3: não sabe | Se SIM, tem cartão de vacina? 1: Sim 2: Não 3: não sabe |
| Fez esquema vacinal completo 1: Sim 2: Não 3: não sabe | Se SIM, qual (is) o número de dose(s)? (1, 2 ou 3) |
| Transusão de sangue, plasma ou derivados? 1: Sim 2: Não 3: não sabe | |
| Já fez cirurgia? 1: Sim 2: Não 3: não sabe | Se SIM, qual? [_____] Ano? [_____] |
| Tatuagem ou Piercing? 1: Sim 2: Não | |
| Compartilha material de higiene pessoal? 1: Sim 2: Não | Se SIM, Quais? (relacionar no máximo 4): |
| Faz uso de preservativo? 1: Sim 2: Não 3: as vezes | |
| Existe alguém na família com histórico de hepatite? 1: Sim 2: Não 3: não sabe | Se SIM, qual (is) hepatite(s)? 1: A; 2: B; 3: C; 4: A/B; 5: A/C; 6: B/C; 7: não sabe |
| Já extraiu algum dente? 1: sim 2: não | |
| Já tomou Injeção por curioso? 1: Sim 2: Não 3: não sabe | |

Instruções para o preenchimento:

- Utilizar a codificação NUMÉRICA contida em cada campo de preenchimento;
- Preencher os campos em destaque;
- Preencher de forma LEGÍVEL;
- NÃO RASURAR.

Anexo 5



Centro de Pesquisa em Medicina Tropical
Comitê de Ética em Pesquisa

REF.: Parecer 25/11 CEP/CEPEM
CAAE: 0003.0.046.000-10

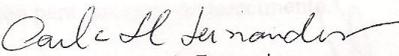
Porto Velho, 28 de Setembro de 2011.

Ilmo. Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo
Instituição: CEPEM/IPEPATRO

Sr. Pesquisador, em sua Sétima reunião realizada no dia **08 de Setembro de 2011**, a Comissão de Ética do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical - CEPEM, atendendo sua solicitação, analisou as alterações no projeto sob sua responsabilidade intitulado: **"Perfil sorológico epidemiológico da hepatite B nas comunidades de Cachoeira de Teotônio e Vila Amazonas, Município de Porto Velho, Rondônia"**. Informo que, após análise e discussão a Comissão de Ética considerou **APROVADO**, o citado projeto.

De acordo com o item VII.13.d, da resolução CNS nº 196/96, V.S^a. deve encaminhar a nossa secretaria relatórios parcial e final do referido projeto enquanto durar a pesquisa.

Atenciosamente,


Dra. Carla Freire Celedonio Fernandes
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/CEPEM

Centro de Pesquisa em Medicina Tropical – CEPEM
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEP
Aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
Av Guaporé, 215 - Lagoa Telefone: 3219-6012 / 32165442
Porto Velho – RO



Anexo 6



Governo do Estado de Rondônia
Secretaria de Estado da Saúde de Rondônia
Centro de Pesquisa em Medicina Tropical
Comitê de Ética em Pesquisa do CEPEM

REF.: Parecer 042/CEP/CEPEM
Registro no CEP/070/08
Sr. (a) Pesquisador

Porto Velho 08 de dezembro de 2008

Em sua décima segunda reunião realizada no dia 08 de dezembro p.p., a Comissão de Ética do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical - CEPEM, atendendo sua solicitação analisou o projeto sob sua responsabilidade intitulado: **“Efeito do tratamento de portadores de infecção assintomático por plasmódio na incidência de malária em população ribeirinha de Porto Velho - Rondônia”**.

Informo que, após análise e discussão a Comissão de Ética considerou o projeto de sua responsabilidade **Aprovado**, o citado projeto de DOUTORADO.

Esclareço a V. Sa. que, qualquer modificação deverá ser comunicada e dentro de 12 meses, relatório do referido projeto deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP/ CEPEM.

Atenciosamente.


Joana D. Arc Neves Costa.
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Ilmo Sr.
MSc Tony Hiroshi Katsuragawa.
Lab. Epidemiologia