

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmácia

GABRIELA CHIOCHETTA TONIAL

**PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DAS HEPATITES B E C EM
ADOLESCENTES DE ITAJAÍ-SC**

FLORIANÓPOLIS

2009

GABRIELA CHIOCHETTA TONIAL

**PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DAS HEPATITES B E C EM
ADOLESCENTES DE ITAJAÍ-SC**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmácia, com ênfase em Análises Clínicas.

Orientador: Prof. Dr. Arício Treitinger

FLORIANÓPOLIS

2009

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária da
Universidade Federal de Santa Catarina

T665 Tonial, Gabriela Chiochetta

Prevalência dos marcadores das hepatites B e C em adolescentes
de Itajaí-SC [dissertação] / Gabriela Chiochetta Tonial ; orientador,
Arício Treitinger. - Florianópolis, 2009.

87 f.: il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina,
Centro de Ciências de Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia

Inclui bibliografia

1. Farmácia. 2. Hepatite B - Itajai (SC). 3. Hepatite C - Itajai
(SC). 4. Adolescentes - Itajai (SC). I. Treitinger, Arício.
I. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação
em Farmácia. III. Título.

CDU 615.12

AGRADECIMENTOS

À Deus.

Aos meus pais pelo incentivo e oportunidade de chegar até aqui.

À minha irmã pelo apoio, carinho e compreensão.

Ao Prof. Dr. Arício Treitinger pela oportunidade concedida, pela confiança, disponibilidade e empenho em orientar-me.

Ao Prof. Dr. Celso Spada pela contribuição científica no trabalho.

À professora e amiga Anna Paula Batschauer, pelo carinho, pelas sugestões, apoio e amizade em todos os momentos.

Ao Dr. Álvaro Largura e sua equipe, pela parceria indispensável e viabilização das análises realizadas neste trabalho.

À todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas Batschauer pela compreensão e auxílio nas coletas das amostras sanguíneas.

Aos professores e amigos Ednéia Casagrande Bueno, Rivaldo Niero e Clóvis Rodrigues pelo aprendizado, carinho e dedicação esses anos todos.

Às mestrandas Andréia, Andrea e Natália pela amizade e companheirismo.

À toda a equipe da Vigilância Epidemiológica do Município de Itajaí em 2008 pela importância dada ao meu trabalho.

Aos meus avôs pela presença, força e auxílio.

Às minhas queridas amigas Izabella, Caroline, Grazielle, Fernanda, Etaine, Laura, Ariany, Carina e Roberta pelo carinho, apoio, compreensão imensa e amizade.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

MUITO OBRIGADA.

RESUMO

PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DAS HEPATITES B E C EM ADOLESCENTES DE ITAJAÍ-SC

As infecções pelo HBV e pelo HCV são dois preocupantes problemas de saúde pública, que infectam o fígado causando necrose e inflamação do tecido hepático. Quando a infecção persiste, favorecem a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular. No Brasil, a prevalência do HBV em geral é moderada (2% a 7%), com baixa taxa de infecção no Sul, média taxa de infecção no Nordeste e Sudeste, e uma alta prevalência na região da Amazônia, no Espírito Santo e no oeste de Santa Catarina. Atualmente, poucos dados são disponíveis da prevalência e dos fatores de risco ao HBV e do HCV no Brasil, principalmente em indivíduos vacinados contra a hepatite B. Além disso, o conhecimento da prevalência desses vírus é crucial a fim de antecipar impactos futuros nos sistemas de saúde e permitir um adequado gerenciamento dos recursos financeiros. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência dos marcadores da hepatite B (HBsAg, anti-HBc e anti-HBs) e da hepatite C (anti-HCV) em estudantes voluntários com idade entre 10 a 15 anos. Participaram do estudo um total de 410 estudantes e foi verificado o documento de vacinação de 353. As amostras de sangue foram coletadas e as concentrações do HBsAg, anti-HBc, anti-HBs e anti-HCV foram determinadas. Os 4 marcadores foram analisados através da metodologia de imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA-Abbott AxSym System Laboratories). Os resultados mostram que a prevalência do HBsAg foi 0,5% (2/410), e a prevalência do anti-HBc foi 1% (4/410). A prevalência total do anti-HBs foi 81,22% (333/410), sendo que em 36,10% (148/410) dos adolescentes as concentrações de anti-HBs foram < 10 UI/L e em 45,12% (185/410) foram ≥ 10 UI/L. A prevalência do anti-HBs em estudantes que receberam 3 ou 4 doses da vacina foi 94,48% (325/344), atingindo a cobertura vacinal proposta pelo Ministério da Saúde. Nenhuma prevalência do anti-HCV foi observada. Os resultados do estudo mostram que na população de 10 a 15 anos de idade residentes no município de Itajaí, Santa Catarina, a prevalências dos marcadores HBsAg, anti-HBc e anti-HCV é baixa. Além disso, a elevada cobertura vacinal e a prevalência do marcador anti-HBs demonstram o êxito do programa de vacinação instituído em 1993, que deve ser mantido e ampliado, mas, também, que outras formas de prevenção devem ser desenvolvidas a fim de prevenir a transmissão do HBV e do HCV.

Palavras Chave: hepatite B, hepatite C, adolescentes, prevalência.

ABSTRACT**PREVALENCE OF HEPATITIS B AND C MARKERS IN
ADOLESCENTS FROM ITAJAI, SC**

Infection by HBV and HCV is a worldwide public health problem, which infect and result in necrosis and inflammation in the liver. When the infection persists, contribute to progression liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In Brazil, prevalence of HBV is moderate (2% to 7%), with low infection rate in Southern, middle rate in Northeast and Southeast, and high prevalence in the Amazon region, in the Espírito Santo, and in west of Santa Catarina. Little data are available on the seroprevalence and of risk factors for HBV and HCV infections in Brazil, mainly who had received hepatitis B vaccine. Knowing the prevalence of HBV and HCV in the general population is crucial for anticipating their future impact on the health system and for ensuring an adequate allocation of financial resources. The present study aimed to determine the prevalence of HBV (HBsAg, anti-HBc and anti-HBs) and HCV (anti-HCV) markers in voluntary students to aged 10 to 15 years. A total of 410 students participated in the study and 353 students vaccination document was check. Blood samples were collected and were tested four serological markers through Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA-Abbott AxSym System Laboratories). The results show that the overall HBsAg prevalence was 0.5% (2/410) and anti-HBc prevalence was 1% (4/410). The overall prevalence of anti-HBs was 81,22% (333/410), 36,10% (148/410) adolescent had anti-HBs concentrations < 10 IU/L and 45,12%(185/410) had anti-HBs concentrations \geq 10 IU/L. The prevalence of anti-HBs in vaccinated student that received 3 or 4 doses series was 94,48% (325/344) achieving the vaccination coverage goal of Health Department. None anti-HCV prevalence was observed. The results from study indicate that the prevalence of HBV and HCV markers was low in voluntary adolescents from Itajaí, Santa Catarina, aged from 10 to 15 years old. Moreover, the high vaccination coverage and prevalence of anti-HBs markers show the success of the vaccination program against hepatitis B initialized in 1993, that need to be maintained and expanded, but also that other prevention forms should be developed to prevent the HBV and HCV transmission.

Keywords: hepatitis B, hepatitis C, adolescents, prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Microscopia eletrônica do HBV.	17
Figura 2: Representação esquemática das partículas virais do HBV.	18
Figura 3: Representação da estrutura do genoma das partículas virais do HBV.	19
Figura 4: Ciclo de vida do HBV.	20
Figura 5: Representação da estrutura do genoma das partículas virais do HCV.	22
Figura 6: Perfil sorológico da infecção pelo HBV.	26
Figura 7: Perfil sorológico da hepatite B crônica.	28
Figura 8: Perfil sorológico da infecção pelo HCV.	29
Figura 9: Perfil sorológico da hepatite C crônica.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Constituição dos Grupos Estudados.	40
Tabela 2: Soroprevalência dos Marcadores do HBV.	46
Tabela 3: Soroprevalência do Anti-HBs.	47
Tabela 4: Cobertura Vacinal.	47

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

‰: porcentual

<: menor

>: maior

≥: maior ou igual

=: igual

-: menos ou negative

+: mais ou positive

°C: graus Celsius

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida

ALT: alanina aminotransferases

AST: aspartato aminotransferase

Anti-HBc: anticorpo contra o antígeno de núcleo do vírus da hepatite B

Anti-HBe: anticorpo contra o antígeno de envelope do vírus da hepatite B

Anti-HBs: anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Anti-HCV: anticorpo contra o vírus da hepatite C

cccDNA: DNA circular covalentemente fechado

DNA: ácido desoxirribonucléico

EIA: Enzime Immunoassay - imunoensaio enzimático

ELISA: Enzime-Linked Immunosorbent Assay – ensaio imunoadsorvente ligado a enzima

EUA: Estados Unidos

HAV: vírus da hepatite A

HBV: vírus da hepatite B

HBcAg: antígeno de núcleo do vírus da hepatite B

HBeAg: antígeno de envelope do vírus da hepatite B

HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HCV: vírus da hepatite C

HDV: vírus da hepatite D

HEV: vírus da hepatite E

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IgG: Imunoglobulina da classe G

IgM: Imunoglobulina da classe M

Kg: quilograma

L: litro

MEIA: imunoensaio enzimático de micropartículas

UI: Unidade Internacional

n^o: número

n: tamanho amostral

nm: nanômetro

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORF: open reading frame – fase de leitura aberta

PCR: reação da cadeia de polimerase

PNI: Programa Nacional de Imunização

RNA: ácido ribonucléico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	13
1.2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	14
1.3. AGENTES ETIOLÓGICOS	16
1.3.1. HBV.....	16
1.3.2. HCV.....	21
1.4. TRANSMISSÃO	23
1.4.1. HBV.....	23
1.4.2. HCV.....	23
1.5. PATOGÊNESE	24
1.5.1. HBV.....	24
1.5.2. HCV.....	25
1.6. DIAGNÓSTICO	26
1.6.1. HBV.....	26
1.6.2. HCV.....	28
1.7. TRATAMENTO	30
1.7.1. HBV.....	30
1.7.2. HCV.....	31
1.8. VACINAÇÃO	32
2. JUSTIFICATIVA.....	36
3. OBJETIVO	38
3.1. OBJETIVO GERAL	38
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4. MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1. CASUÍSTICA.....	39
4.2. CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	40
4.3. COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO	40
4.4. ANÁLISE LABORATORIAL	41
4.4.1. HBsAg	43
4.4.2. Anti-HBc.....	43

4.4.3. Anti-HBs	44
4.4.4. Anti-HCV	44
4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	45
5. RESULTADOS	46
5.1. HBV	46
5.1.1. Prevalência dos marcadores do HBV	46
5.1.2. Avaliação dos títulos de Anti-HBs	46
5.2. HCV	48
5.2.1. Prevalência do Anti-HCV	48
6. DISCUSSÃO	49
6.1. HBV	49
6.2. HCV	53
7. CONCLUSÕES	55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	66
ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS	67
ANEXO 2 – DIMENSIONAMENTO DA POPULAÇÃO	70
ANEXO 3: ESCOLAS SELECIONADAS E NÚMERO DE PARTICIPANTES NECESSÁRIOS	72
ANEXO 4: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRAGEM, COMPARANDO-A COM A DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO	74
ANEXO 5: CARTA DE ESCLARECIMENTO	76
ANEXO 6: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	79
ANEXO 7: DECLARAÇÕES E PARECERES DOS ÓRGÃOS ENVOLVIDOS	81

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais

Hepatites, caracterizadas por necrose e inflamação do tecido hepático, são o principal resultado clínico de infecções causadas por diferentes famílias de vírus hepatotróficos (HARRISON; DUSHEIKO; ZUCKERMAN, 2000). Apesar de vários vírus, que tem como seu principal sítio de ação o fígado, poderem causar hepatite, os cinco considerados como de maior importância são: o vírus da Hepatite A (HAV), o vírus da Hepatite B (HBV), o vírus da Hepatite C (HCV), o vírus da Hepatite D ou vírus delta (HDV) e o vírus da Hepatite E (HEV) (LEVINSON; JAWETZ, 2005).

O espectro clínico dessas doenças na fase aguda vai desde formas assintomáticas à icterícia severa, que podem evoluir para hepatites fulminantes. E quando a infecção persiste, o desenvolvimento da forma crônica também pode variar entre os diferentes tipos de vírus (HARRISON; DUSHEIKO; ZUCKERMAN; 2004).

As infecções pelo HBV e pelo HCV são dois preocupantes problemas de saúde pública, representando uma causa significativa de morbidade e mortalidade em todo o mundo (KAO, 2002). Por estarem associados a infecção persistente, favorecem a progressão para algumas formas severas da doença, como cirrose e carcinoma hepatocelular (HARRISON; DUSHEIKO; ZUCKERMAN, 2004). Esses dois vírus são responsáveis por causar carcinoma hepatocelular em aproximadamente 59% e 33%, respectivamente, em países desenvolvidos (PARKIN, 2006).

A hepatite B é a principal causa de doença hepática em todo o mundo. O desenvolvimento e aplicação da vacina contra a hepatite B contribuíram consideravelmente para o declínio do número de casos novos da infecção aguda entre crianças, adolescentes e adultos. Apesar disso, ambas as infecções agudas e crônicas pelo HBV continuam representando importantes problemas globais de saúde (NIH, 2008).

A hepatite C é a principal causa da necessidade de transplante de fígado nos EUA (NIH, 2002). A cada ano, milhares de pessoas morrem de problemas

hepáticos e outras complicações derivadas da hepatite C. As disfunções hepáticas aumentaram de forma extraordinária nos últimos anos e uma das razões é que na maioria dos casos essa enfermidade não causa nenhum sintoma durante anos (DIVE, 2005), assim, a maior parcela dos indivíduos infectados com este vírus desenvolve o seu estado de infecção crônica que pode levar a cirrose, câncer de fígado e a morte (TELLINGHUISEN, 2007).

A co-infecção pelo HBV e pelo HCV apresentam riscos dobrados de desenvolver hepatite fulminante, cirrose hepática e carcinoma (ZARSKI et al, 1998).

1.2. Dados Epidemiológicos

É estimado que mais de 2 milhões de pessoas sejam portadores do HBV (HOU; LIU; GU; 2005), e que aproximadamente 360 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas com esse vírus, enquanto o número de infectados pelo HCV é de cerca de 170 milhões (WHO, 2004). É estimado que aproximadamente 7% de toda a população sejam portadores crônicos do HBV (KAO, 2002) e 3% do HVC (NIH, 2002). Em geral, a maior parte da população mundial vive em áreas de moderada (2-7%) a alta (>8%) endemicidade para infecções crônicas pelo vírus da hepatite B (WHO, 2004).

Estudos demonstram que da maioria dos pacientes infectados com o HBV, 25% apresentam quadro de hepatite aguda com icterícia, e entre 6% a 10% dos pacientes imunocompetentes (MAHONEY et al., 1999) e imunocomprometidos desenvolvem hepatite crônica (DUFOUR, 2008). Além disso, esta infecção tem sido responsável por 40 mil mortes de hepatite aguda a cada ano e 500 mil mortes de cirrose e carcinoma hepatocelular (NIH, 2008).

A transmissão do HBV é particularmente preocupante quando ocorre no período neonatal (MAST et al, 2005), no qual as chances de se tornar portador crônico são de aproximadamente 90% nos recém nascidos e de 25%-50% naqueles que se infectam com idade entre 1 e 5 anos (CHAN; GHANY; LOK; 1998). Os riscos de transmissão vertical de mães infectadas com o HBV são de aproximadamente 10% quando o HBeAg é negativo no soro da mãe (KNIPE; HOWLEY, 2007).

Com relação à hepatite C, após a fase aguda da infecção, somente 15 a 25% dos portadores apresentam evolução da doença sem seqüelas no fígado, com ausência dos RNA-HCV e normalização dos níveis da ALT (alanina aminotransferase) no soro. O desenvolvimento da hepatite C crônica em indivíduos infectados é em torno de 75%, dos quais 60-70% apresentam persistência ou variações nos níveis de ALT, indicando o desenvolvimento de doença hepática ativa e 30-40% permanecem com os níveis de ALT normais (CDC, 1998).

Achados clínicos sugerem que a prevalência do HCV é mais elevada entre grupos de indivíduos com idade entre 30 a 49 anos (ALTER et al., 1999). Ainda é pouco conhecido a respeito da imunidade em crianças infectadas antes ou no momento do nascimento, mas acredita-se que aproximadamente 4-7% dos recém nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite C adquirem a infecção, e este risco é substancialmente aumentado se ela estiver co-infectada com o HIV (KNIPE; HOWLEY, 2007).

No Brasil, a prevalência do HBV é moderada (2% a 7% na maior parte do país), com baixa taxa de infecção no Sul do Brasil, média taxa de infecção no Nordeste e Sudeste, e uma alta prevalência na região da Amazônia, no estado do Espírito Santo e o oeste de Santa Catarina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Estudos prévios demonstram a ocorrência de picos de infecção em torno dos 25 anos de idade (KASSIANOS, 2000).

A prevalência da Hepatite C no Brasil é considerada intermediária, com taxas variáveis de 0,7% e 2,1% entre doadores de sangue nas diversas regiões brasileiras (WHO, 2007). O Ministério da Saúde estima que a epidemia da hepatite C que assola o Brasil é aproximadamente cinco vezes maior que a epidemia da AIDS

(http://www.hepato.com/p_epidemiologia/notifica%C3%A7%C3%A3o.1999_2005.html) acesso em 31/03/2007.

No Estado de Santa Catarina, em 2005, foram notificados e investigados 3.643 casos de hepatites virais, dos quais 1127 são de hepatite B e 1006 de hepatite C (DIVE, 2005). No entanto, é muito escasso o número de dados disponíveis sobre a soroprevalência do HBV e do HCV e sobre os fatores de riscos

destas infecções em países da América Latina, incluindo o Brasil (GISH; GADANO, 2006).

1.3. Agentes Etiológicos

No início da década de 70, dois principais tipos distintos de hepatites virais já haviam sido identificados, os quais apresentavam formas diferentes de transmissão: entérica e parenteral. Os respectivos agentes etiológicos eram o HAV e o HBV, anteriormente mencionados. Com o desenvolvimento de testes sorológicos mais sensíveis para esses agentes, ficou claro que muitos casos de hepatites pós-transfusional não eram atribuídos às infecções pelo HAV e nem pelo HBV, e sim por um novo agente etiológico, o HCV (KNIPE; HOWLEY, 2007).

1.3.1. HBV

O HBV pertence ao gênero *Orthohepadnavirus*, e é membro da família *Hepadnaviridae* (hepadnavírus) (LEVINSON; JAWETZ, 2005).

A microscopia eletrônica do vírus da hepatite B no plasma revela 3 formas morfolologicamente distintas: os vírions, que são partículas mais complexas com 42 nm de diâmetro, e que representam o vírion completo da Hepatite B (“partícula de Dane”), e são infectantes; partículas esféricas menores de 22 nm, não infectantes; e a forma tubular com aproximadamente o mesmo diâmetro, também não infectantes (Figura 1) (KNIPE; HOWLEY, 2007).

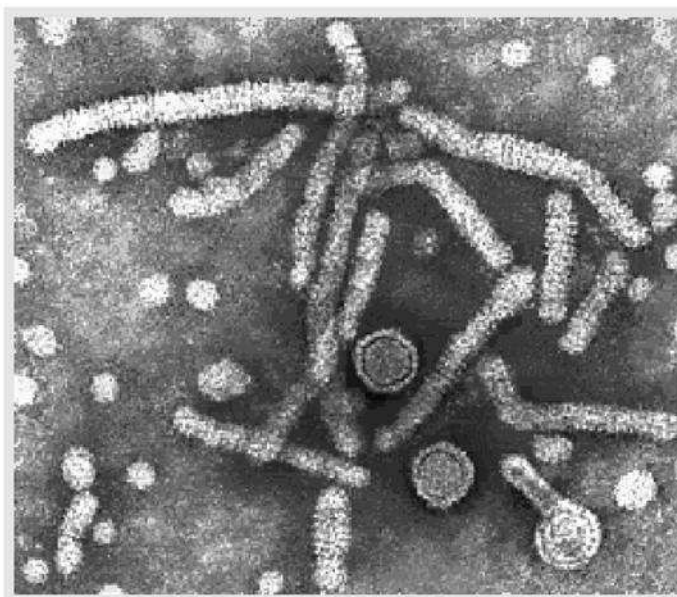


FIGURA 1: Microscopia eletrônica do HBV.

Fonte: Disponível em: (<http://www.who.int/emc>). Acesso em 24/08/2008.

As partículas esféricas menores e a forma tubular são compostos de proteínas de superfícies do vírus (HBsAg) mais alguns lipídeos e são sintetizadas pelos vírions. O ácido nucléico viral encontra-se no interior do vírion, na região conhecida como core ou cerne, e sua estrutura possui 27 nm de diâmetro. Além do ácido nucléico nessa estrutura também encontram-se a DNA polimerase e outra partícula antigênica e (HBeAg) (Figura 2) (KNIPE; HOWLEY, 2007).

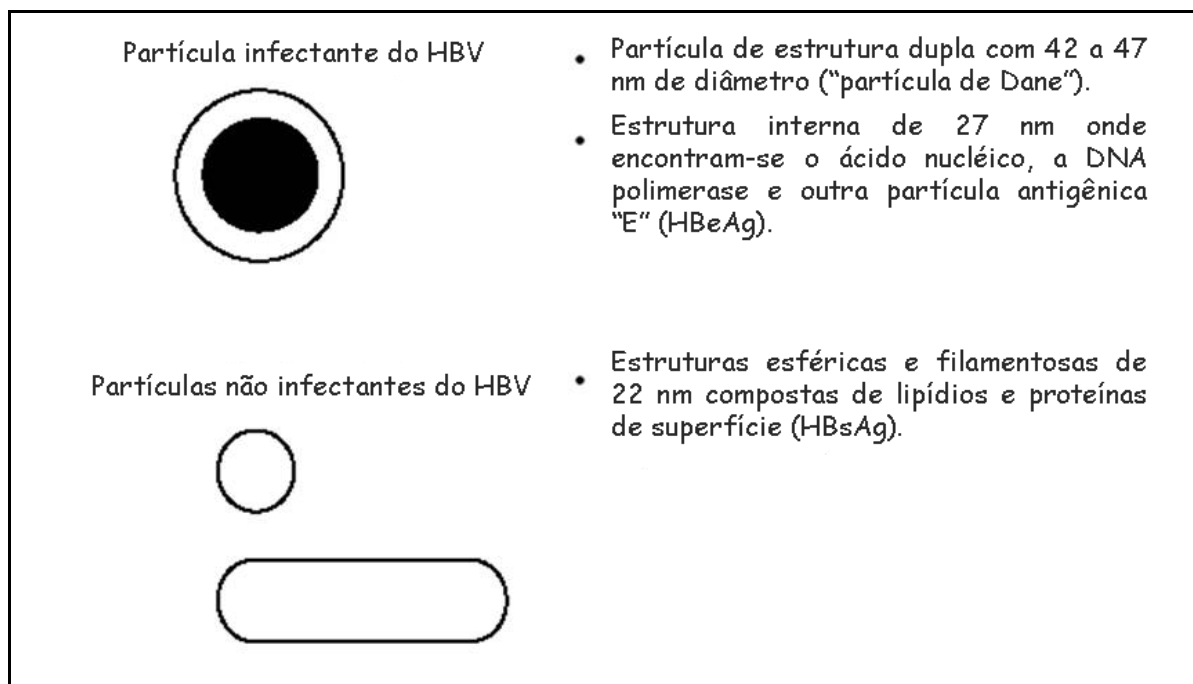


FIGURA 2: Representação esquemática das partículas virais do HBV.
Fonte: Adaptado de WHO, 2008, disponível em (<http://www.who.int/emc>). Acesso em 24/08/2008.

O genoma do vírus, representado pela figura 3, é grande, circular e parcialmente uma dupla fita de ácido desoxirribonucléico (DNA) de aproximadamente 3200 pares de bases envolvidos pelo envelope viral de 42 nm. Este DNA apresenta quatro moldes de leitura abertos (*open reading frames - ORFs*) e sobrepostos que codificam o envelope viral, o core, a polimerase e a proteína X em múltiplos sítios de iniciação (LEE; LOCARNINI, 2004). O envelope e as proteínas do núcleo (*core*) estão relacionados a estruturas virais, enquanto que a polimerase controla a replicação do RNA (ácido ribonucléico) e do DNA viral. Já a proteína X pode estar envolvida no desenvolvimento do hepatocarcinoma (GANEM; PRINCE, 2004).

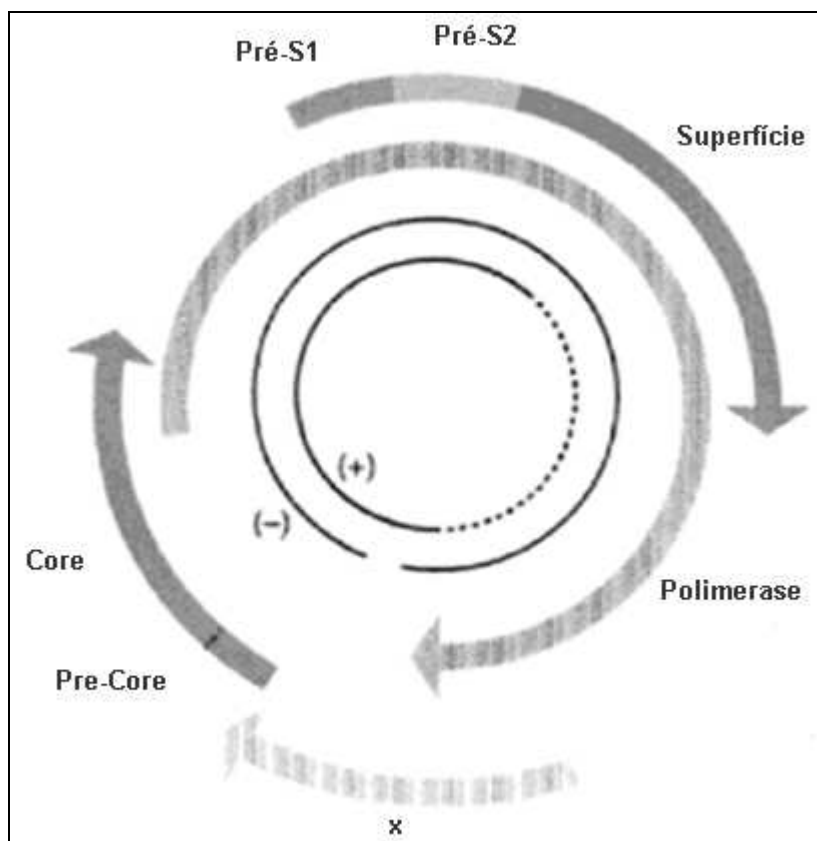


FIGURA 3: Representação da estrutura do genoma das partículas virais do HBV.
Fonte: adaptado de KHOURI; SANTOS, 2004.

Com um complexo ciclo de vida intracelular, o ciclo de replicação do HBV inicia quando o vírus se liga à membrana do hepatócito. O material viral (*virion*) entra no citoplasma e o DNA penetra no núcleo do hepatócito, onde um DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) é formado. A partir do cccDNA, um RNA pré-genômico e pré-core são formados e servem como molde (*template*) de replicação intermediária e translocação, respectivamente. A replicação ocorre pela síntese de DNA pela transcriptase reversa a partir do RNA pré-genômico, enquanto a partícula nuclear do vírus está no citoplasma. Quando a síntese da parcial dupla fita de DNA está completa, um novo *virion* é formado, o qual reentra no hepatócito para formar mais cccDNA ou é secretado na forma de um *virion* completo para infectar novas células (Figura 4) (SLOWIK; JHAVERI, 2005).

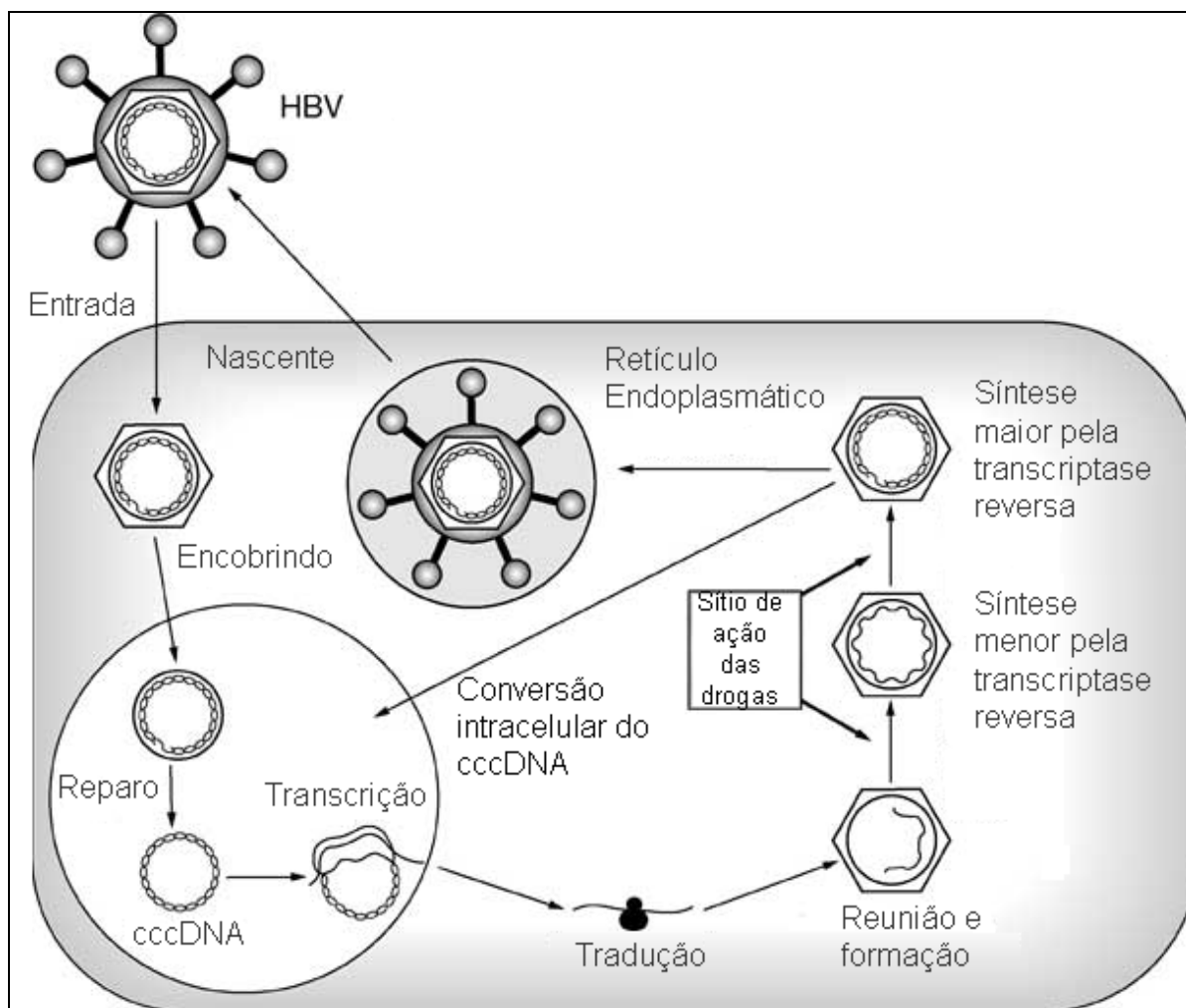


FIGURA 4: Ciclo de vida do HBV.
Fonte: adaptado de FUNG; LOK, 2004.

As principais proteínas virais presentes na infecção pelo HBV são o antígeno de superfície (HBsAg), o antígeno de core (HBcAg) e o antígeno e (HBeAg). O HBsAg é uma proteína de superfície do envelope, enquanto que ambos, HBcAg e HBeAg, estão localizados no capsídeo nuclear que envolve o genoma do HBV. O HBeAg, por sua vez, é um importante indicador de transmissão e sinalização para a replicação viral (BEFELER; DIBISCEGLIE, 2000).

1.3.2. HCV

O HCV pertence ao gênero *hepacivirus* da Família *Flaviridae*. Foi clonado pela primeira vez em 1989 e identificado como agente causal de hepatites não A e não B (BARTENSCHLAGER; LOHNRANN, 2000).

O genoma do HCV, representado na figura 5, é uma fita única de RNA com 9500 pares de bases contendo um único molde de leitura aberto (1 único ORF), e duas regiões altamente conservadas e não traduzidas dentro do nucleocapsídeo (região 5' e 3'). O genoma do HCV codifica uma única poliproteína que é clivada pelas peptidases do hospedeiro em 10 proteínas, estruturais e não estruturais (KOLYKHALOV et al, 2000; LAUER; WALKER, 2001).

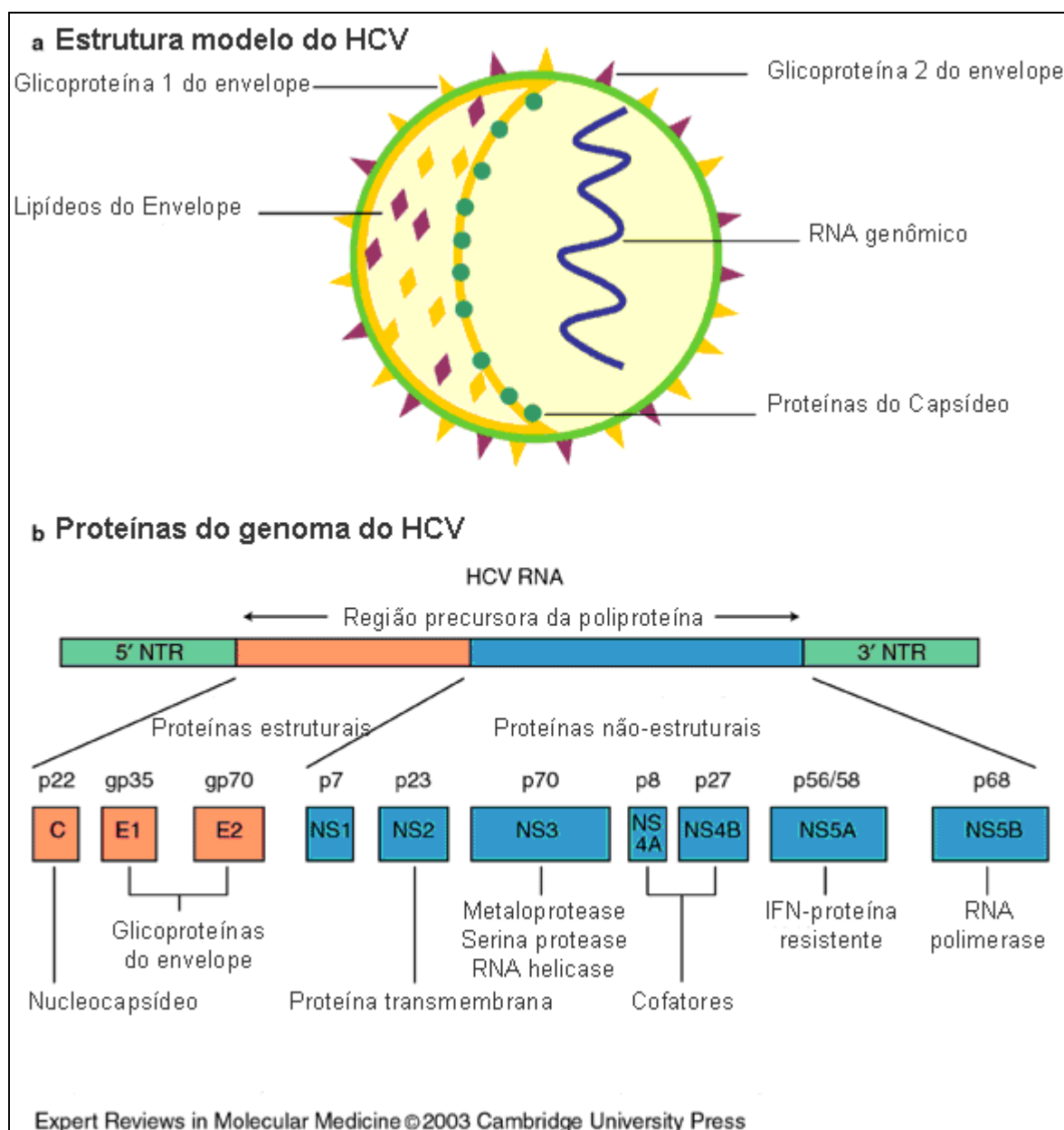


FIGURA 5: Representação da estrutura do genoma das partículas virais do HCV.

Fonte: adaptado de ANZOLA; BURGOS, 2003.

As proteínas estruturais incluem as proteínas do core e do envelope (E1 e E2). As proteínas do envelope possuem regiões hipervariáveis que exibem um alto poder de mutação em resposta aos anticorpos do sistema imune do hospedeiro. As proteínas não estruturais incluem a protease, a helicase, a RNA polimerase e outros cofatores provavelmente não elucidados. A replicação do RNA é mediada pela RNA polimerase, a qual não possui um sistema de reparo efetivo, implicando em altas taxas de mutações (SLOWIK; JHAVERI, 2005). A combinação disso mais

as regiões altamente variáveis das proteínas do envelope levam a formação de uma diversidade enorme de genomas virais, denominados de *quasispecies* (GONZALEZ-PERALTA et al, 1996). A heterogenicidade destas *quasispecies* é um dos maiores obstáculos no desenvolvimento de vacinas efetivas contra o HCV (SLOWIK; JHAVERI, 2005).

Em função da alta variabilidade na seqüência genômica do HCV, as amostras isoladas em todo o mundo foram agrupadas em 6 genótipos, sendo no Brasil os mais freqüentes os genótipos 1, 2 e 3 (www.sbhepatologia.org.br) acesso em 07/03/2008. Sabe-se que, dentre esses, o genótipo tipo 1 caracteriza-se pela maior resistência ao tratamento antiviral (BUKH, 2000).

1.4. Transmissão

1.4.1. HBV

O HBV é transmitido através de relações sexuais, lesões na pele e mucosa, exposição percutânea e/ou parenteral a agulhas ou a outros instrumentos contaminados, transfusão de sangue e seus derivados sem investigação laboratorial para doenças transmissíveis, procedimentos odontológicos, cirúrgicos e de hemodiálise que desrespeitam as normas universais de biossegurança, além do uso de drogas injetáveis e a transmissão perinatal (CHÁVEZ; CAMPANA; HAAS, 2003).

1.4.2. HCV

A transmissão do HCV é de forma semelhante ao HBV, entretanto a relação sexual parece não ser a sua principal via de infecção, como ocorre com o HBV (WRIGHT et al, 1994). A principal forma de contaminação com o HCV ocorre por transfusão de sangue contaminado, uso de drogas injetáveis, tatuagens e *body piercing* (JAECKEL et al, 2001; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

1.5. Patogênese

A hepatite é uma síndrome caracterizada pela inflamação ou dano das células hepáticas, podendo ocorrer necrose intracelular e, subsequentemente, fibrose e ou cirrose. Achados clínicos como elevação na alanina aminotransferases (ALT) e na aspartato aminotransferase (AST) são indicativos de dano nas células hepáticas. A elevação dos níveis de ALT e AST é reflexo do dano hepático agudo, no entanto não correlacionado com a severidade do processo da doença (SLOWIK; JHAVERI, 2005).

1.5.1. HBV

A hepatite B aguda possui basicamente três fases de evolução: fase prodrômica ou pré-ictérica (febre, astenia, dores musculares, náuseas, vômito e cefaléia), seguida da ictérica (abrandamento dos sintomas digestivos) e por último a fase de convalescença (desaparece a icterícia e retorna a sensação de bem-estar) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Os sintomas agudos da infecção pelo HBV são resultados do mecanismo de resposta imune do hospedeiro. Embora a lesão hepática esteja relacionada com a elevada carga viral, acredita-se que o mecanismo predominante envolvido no dano dos hepatócitos é conferido pela ação das células T citotóxicas (REHERMANN et al, 1996).

Infecções crônicas pelo HBV, definida como soropositividade concomitante para o antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg] e para o anticorpo contra o antígeno de core da hepatite B [anti-HBc] (WHO, 2004) estão associadas a variáveis formas de manifestações clínicas, desde portadores assintomáticos com histologia de normal a severa, até doenças hepáticas crônicas, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular (CHEN, 1993; CHU; LIAW, 1997).

A hepatite B crônica geralmente se divide em duas fases ao longo da vida. Na primeira fase, existe uma replicação viral pronunciada e nessa fase as tentativas do sistema imunológico de eliminar o vírus acarretam destruição dos hepatócitos com conseqüente elevação das transaminases (ALT e AST) (PORTARIA SAS/MS

nº 860, 2002). Nos pacientes em que a doença foi adquirida no período perinatal, pode haver uma fase inicial prévia de imunotolerância, em que, apesar da alta replicação viral, não há resposta imunológica, não havendo elevação de transaminases ou atividade histológica (LOK, 2002). A segunda fase é caracterizada por baixos ou indetectáveis níveis de replicação viral, com normalização das transaminases e atenuação da atividade inflamatória (PORTARIA SAS/MS nº 860, 2002).

1.5.2. HCV

Na hepatite C, apesar das manifestações clínicas da infecção aguda geralmente ser fraca ou assintomática, é quase inevitável a sua progressão para a crônica, indicada pela elevação das enzimas hepáticas no sangue ou pela alta viremia (RNA do vírus no soro) por pelo menos 6 meses (SEEFF, 1999). A ocorrência de falência hepática fulminante é raríssima em qualquer faixa etária. Das infecções agudas pelo HCV, 75% progredem para a hepatite crônica em adultos (ALTER et al, 1992), e destes, 20 a 50% desenvolvem cirrose após anos ou décadas (GARCÍA-MONZÓN et al, 1998; GUIDO et al, 1998).

Os níveis da atividade necro-inflamatória, fibrose e cirrose na hepatite C podem variar muito e não estão necessariamente associados com o aumento da atividade da ALT no soro. A progressão da doença para cirrose hepática é influenciada por vários cofatores, tais como co-infecção com outros vírus hepatotrópicos (por exemplo: HBV), consumo de álcool, ser do sexo masculino e genótipo viral (KNIPE; HOWLEY, 2007).

Crianças que adquirem o HCV verticalmente geralmente são portadores assintomáticos, mas podem apresentar elevação nas enzimas hepáticas com hepatite crônica branda durante os dois primeiros anos de vida (PALOMBA et al, 1996; TOVO; PEMBREY; NEWELL, 2000).

Infecções hepáticas crônicas com o HBV e com o HCV, juntamente com o uso abusivo de bebidas alcoólicas são importantes fatores que levam ao

desenvolvimento da cirrose no fígado, a qual é o principal fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (PARIKH, 2007).

1.6. Diagnóstico

1.6.1. HBV

A suspeita da hepatite B pode ser guiada por dados clínicos e/ou epidemiológicos e a confirmação diagnóstica é laboratorial e realiza-se por meio dos marcadores moleculares ou sorológicos do HBV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Na hepatite B são produzidos vários antígenos protéicos, sendo que o antígeno de superfície (HBsAg) e o antígeno e (HBeAg) podem ser detectados no soro. Os anticorpos para cada um desses antígenos (anti-HBs e anti-HBe) e o anti-HBc também podem ser determinados (DUFOR, 2008). O curso de tempo típico para o aparecimento dos antígenos virais e dos anticorpos antivirais na infecção pelo HBV está demonstrado abaixo na figura 6.

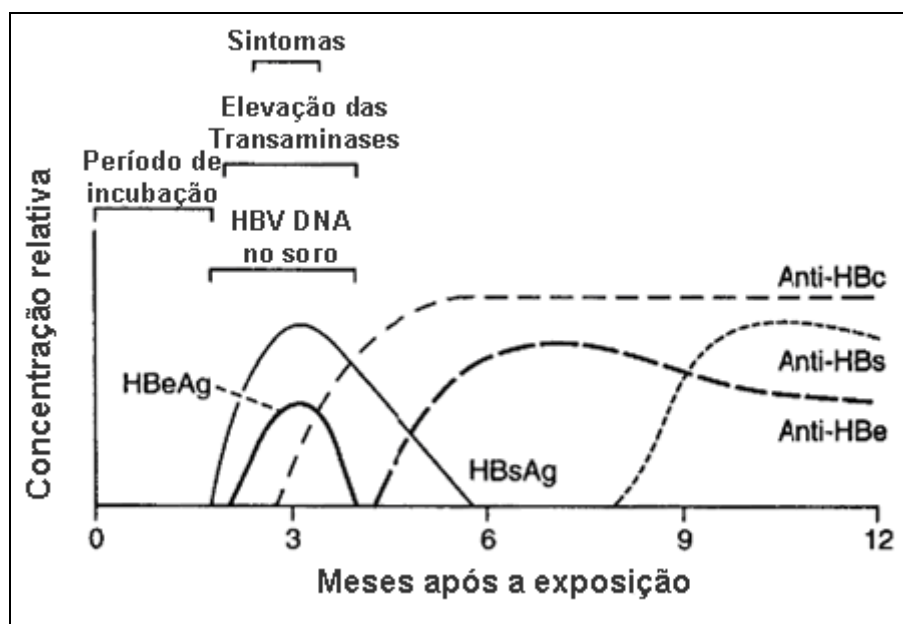


FIGURA 6: Perfil sorológico da infecção pelo HBV.

Fonte: adaptado de HARRISON; DUSHEIKO; ZUCKERMAN, 2004.

O marcador sorológico inicial da infecção aguda pelo HBV é a detecção do HBsAg no sangue, o qual aparece após um período de incubação de 1 a 3 meses (SLOWIK; JHAVERY, 2005). Cerca de 3 ou 6 meses após a exposição ao vírus, os anticorpos anti-HBc, inicialmente como anticorpo da classe IgM, aparecem como marcador de infecção aguda, o qual é acompanhado por aumento nos níveis de AST e ALT. Esses anticorpos persistem por aproximadamente 4 a 6 meses e após esse período, os anticorpos anti-HBc da classe IgG começam a ser produzidos, os quais podem persistir por anos e até mesmo na hepatite B crônica (DUFOUR, 2008).

Outro marcador importante para o entendimento da infecção pelo HBV é o HBeAg (CHAN; GHANY; LOK, 1998). O aumento dos níveis séricos do HBeAg e do DNA viral indicam replicação viral ativa e aumento da infectividade tanto nas infecções agudas como nas infecções crônicas, juntamente com o HBsAg (SLOWIK; JHAVERY, 2005). Com a recuperação da infecção aguda, HBsAg e HBeAg desaparecem, e surgem os anticorpos anti-HBs e anti-HBe. O anti-HBs é tipicamente o último marcador na recuperação, e presumivelmente indica a depuração do vírus. Anti-HBs e anti-HBc podem persistir pelo resto da vida, embora em alguns casos os níveis de anti-HBs desapareçam por completo com o decorrer dos anos (DUFOUR, 2008). A produção do anti-HBs indica proteção imunológica, conferida por exposição natural ao vírus ou por vacinação (SLOWIK; JHAVERY, 2005).

O desaparecimento do HBeAg e surgimento do anti-HBe indicam soroconversão com abrandamento dos sintomas agudos. Entretanto, uma pequena proporção dos pacientes que sofrem soroconversão, e portanto tornam-se HBeAg negativos, persistem com elevados níveis de HBV - DNA e de ALT. Esses pacientes são portadores de uma variante do HBV que não produz HBeAg devido a uma mutação no gene do pré-core ou região promotora do pré-core. Nesses pacientes, em que o HBeAg não diferencia pacientes com e sem replicação significativa, são necessários testes de quantificação viral (WEINBERGER et al, 2000).

A reação da cadeia de polimerase (PCR) tem sido utilizada na quantificação do HBV e tem se mostrado muito sensível, acurada e com uma ampla faixa de

linearidade, combinando as boas características de outros testes (BRECHTBUEHL et al, 2001). Essas técnicas são empregadas para o monitoramento da replicação viral. Entretanto, esses ensaios são freqüentemente mais onerosos e mais complexos que os imunológicos, o que limita o seu uso (WONG et al, 2007).

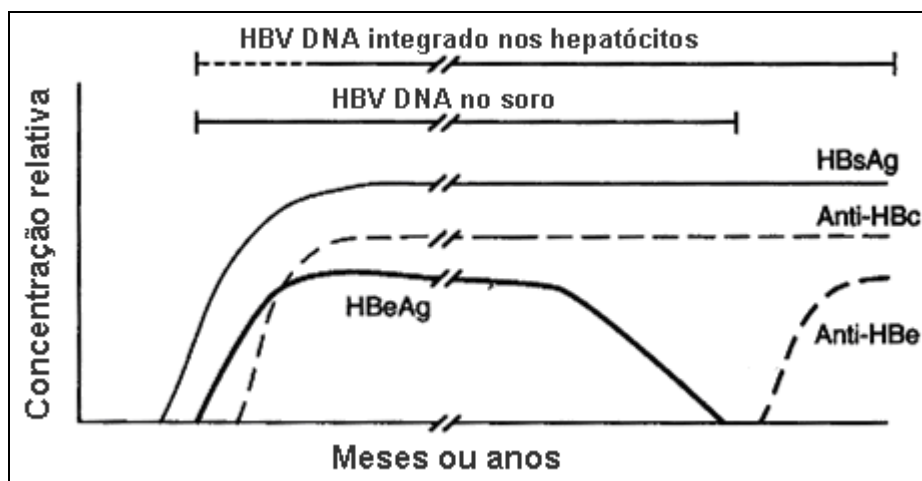


FIGURA 7: Perfil sorológico da hepatite B crônica.

Fonte: adaptado de HARRISON; DUSHEIKO; ZUCKERMAN, 2004.

A persistência do HBsAg por mais de 6 meses indica infecção crônica (SLOWIK; JHAVERY, 2005), a qual está demonstrada na figura acima (Figura 7). A detecção desse marcador no soro ou plasma do paciente é utilizada tanto no diagnóstico quanto no monitoramento do estado de indivíduos infectados (para diferenciar se houve evolução para a cura ou para a fase crônica da doença) (PERRILLO; AACH, 1981). Além disso, o monitoramento dos níveis de HBsAg é, também, utilizado para monitorar o tratamento, verificando a eficácia da droga (DUSHEIKO et al, 1985) e a segurança dos fármacos anti-virais no organismo, auxiliando no ajuste da dose e, em alguns casos, na suspensão do tratamento (PORTARIA SAS/MS nº 860, 2002)..

1.6.2. HCV

O diagnóstico da hepatite C pode ser realizado tanto pela pesquisa de anticorpos anti-HCV no soro, como pela realização de ensaios que envolvem

técnicas de biologia molecular (PCR), para a detecção do RNA viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

O teste sorológico para diagnóstico de hepatite C, rotineiramente utilizado desde o início dos anos 90, é um teste imunoenzimático chamado de ELISA, que adquiriu maior sensibilidade e especificidade ao passar de testes de primeira para segunda e terceira gerações (ELISA II ou III), o que fez com que reduzisse a janela sorológica (STRAUSS, 2001).

Na infecção aguda, o HCV-RNA é detectado dentro de 2 a 3 semanas após a exposição ao vírus, mas declina na medida que os anticorpos começam a ser produzidos (DUFOUR, 2008). Os anticorpos anti-HCV também começam a aparecer dentro de 2 a 3 semanas após a doença aguda (SLOWIK; JHAVERI, 2005), mas são detectados no soro dos pacientes somente entre a sétima e a décima semana de infecção (Figura 8) (DUFOUR, 2008).

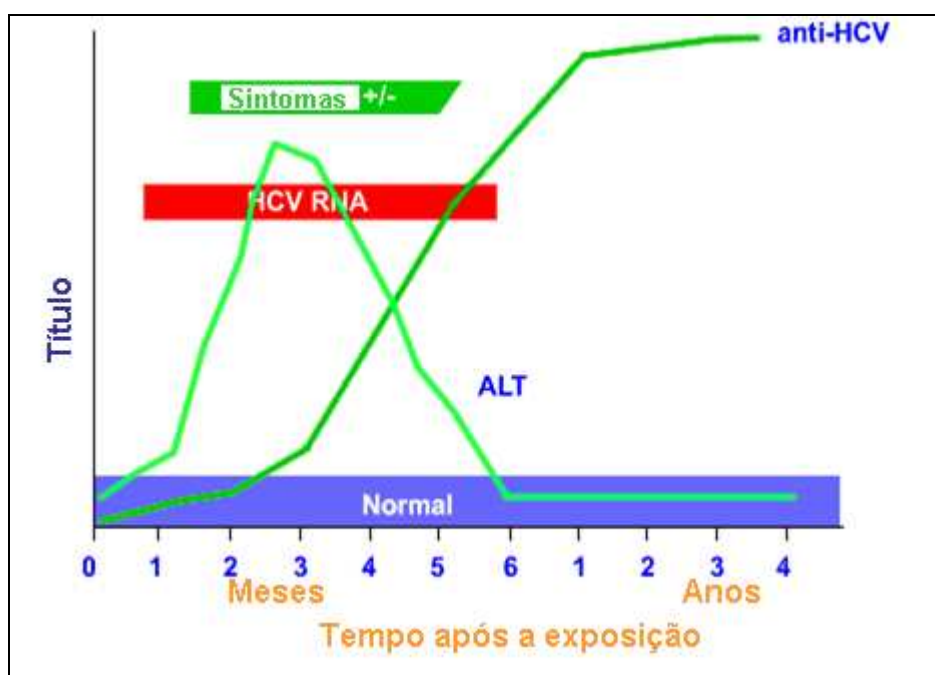


FIGURA 8: Perfil sorológico da infecção pelo HCV.

Fonte: Disponível em: (<http://www.thailabonline.com/hepatitisc.htm>)
Acesso em 15/12/2008.

A persistência do HCV-RNA por mais do que 6 meses caracteriza infecção crônica (Figura 9) (NIH, 2002) e é demonstrada pela pesquisa do vírus no sangue através do exame qualitativo do RNA viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). A

quantificação viral é indicada para o monitoramento da infecção e da resposta à terapia utilizada (SLOWIK; JHAVERI, 2005).

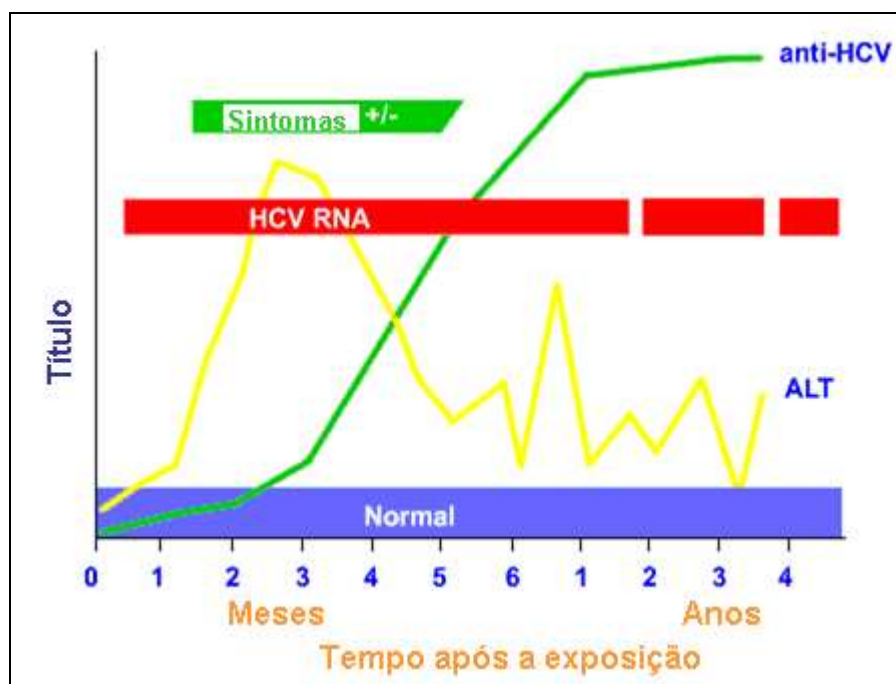


FIGURA 9: Perfil sorológico da hepatite C crônica.

Fonte: Disponível em: (<http://www.thailabonline.com/hepatitisc.htm>)
Acesso em 15/12/2008.

1.7. Tratamento

1.7.1. HBV

Efetivas terapias são necessárias na prevenção da progressão da hepatite B crônica em cirrose, carcinoma hepatocelular e, à morte. O objetivo do tratamento é diminuir a progressão do dano hepático através da supressão da replicação viral. Geralmente é considerado que o paciente está respondendo ao tratamento quando ocorre supressão sustentada do HBeAg e HBV-DNA e melhora nos parâmetros de dano hepático (normalização da ALT e diminuição da necro-inflamação na biópsia hepática) dentro de 12 meses do início do tratamento (MALIK; LEE, 2000).

Atualmente os consensos da Ásia, Europa e EUA recomendam a Lamivudina, Adefovir ou o Interferon Alfa convencional para o tratamento da hepatite B crônica (EASL, 2003; LIAW et al, 2005; LOK; MACMAHON, 2004). No

Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, Portaria SAS/MS nº 860, 2002, as opções farmacológicas atuais para o HBV são o interferon alfa e a lamivudina.

O interferon-alfa está disponível desde 1992 para hepatite B crônica. Seu mecanismo de ação envolve efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores. Já a lamivudina inibe competitivamente a transcriptase reversa, agindo na cadeia de DNA pró-viral (LOK; HEATHCOTE; HOOFNAGLE, 2001).

A duração do tratamento com interferon tem a vantagem de ser por um período mais curto; embora seja realizado por via subcutânea e possua um maior número de efeitos adversos potenciais, como comprometimento da função hepática. O tratamento com lamivudina, por sua vez, é realizado por via oral e tem menos efeitos adversos, mas pode selecionar cepas mutantes resistentes, ainda sendo incertas tanto a durabilidade da resposta quanto à significância clínica do aparecimento destas variantes com resistência (LEE, 1997; LOK; HEATHCOTE; HOOFNAGLE, 2001).

O uso de interferon e de lamivudina também se mostraram efetivos em crianças com hepatite B crônica com mais de 2 anos de idade. Os fatores preditivos de boa resposta são os mesmos dos adultos, incluindo ALT elevada, baixa viremia e sexo feminino. Entretanto permanece a indicação de não tratar e apenas monitorar os pacientes na fase de imunotolerância (PORTARIA SAS/MS nº 860, 2002).

No caso da hepatite aguda, é necessário que se faça repouso, dieta normalmente de fácil digestão, abstinência de consumo alcoólico e uso de medicação para vômitos e febre, se necessário, além do acompanhamento ambulatorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

1.7.2. HCV

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, Portaria SAS/MS nº 863, 2002, o tratamento com interferon alfa peguilado é indicado para portadores do HCV do genótipo 1 e o tratamento com interferon

convencional e ribavirina aos portadores do HCV dos genótipos 2 e 3. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A terapia com esses medicamentos requer um longo período de administração, e, além de ser altamente onerosa, produz graves efeitos colaterais, exigindo monitoramento médico especializado (MILELLA, 1993; SILVA; ONO, 1996). O tratamento com interferon produz melhoras transitórias através da redução das cargas virais e dos valores de ALT em aproximadamente 50% dos pacientes e as chances de cura são dependentes do genótipo do vírus. Os genótipos 2 e 3 geralmente são mais responsivos ao tratamento (BORAL; WEISS; HENRY, 2008).

O interferon peguilado ou peginterferon consiste na peguilação do interferon a uma molécula de polietilenoglicol, tornando-o maior. Com isso o medicamento é mais dificilmente metabolizado e suas dosagens permanecem elevadas por mais tempo no sangue, sem o comprometimento da atividade biológica, o que possibilita a redução do número de doses administradas por semana (<http://www.portaldahepatite.com.br/>) acesso em 29/10/2008.

Pacientes com menos de 12 anos, devem ser avaliados por um comitê especial sobre o uso de interferon com ou sem ribavirina, em virtude de não existirem estudos que assegurem a eficácia e a segurança desses tratamentos em menores de 18 anos com hepatite C (PORTARIA SAS/MS nº 863, 2002).

Os critérios de inclusão e exclusão no protocolo de tratamento do Ministério da Saúde para essas duas doenças, assim como os esquemas de administração e monitorização de cada medicamento estão descritos nas mesmas Portarias SAS/MS nº 860 para os portadores de hepatite B e SAS/MS nº 863 para os portadores de hepatite C.

1.8. Vacinação

O principal objetivo da vacinação contra a hepatite B é a prevenção de doenças hepáticas crônicas (como cirrose e carcinoma hepatocelular) através da

redução do número de portadores infectados (PARKIN; PISANI; FERLAY, 1999; EVANS; LONDON, 1998).

A infecção pelo vírus da hepatite B é um problema de saúde pública extremamente preocupante em todo o mundo, particularmente em muitos países da Ásia (MERICAN et al, 2000). Em Taiwan, o programa de imunização contra a hepatite B foi implantado em 1984, devido as taxas de portadores do HBsAg da população em geral girarem em torno de 15-20% naquela época, um dos mais altos índices do mundo (SUNG et al, 1984), o que sofreu uma importante queda após a vacinação em massa dos recém nascidos (LIN et al, 2003).

A vacinação contra o HBV é considerada a estratégica mais eficaz na prevenção da hepatite B. No Brasil, até o início dos anos 90, a vacina era disponível somente na rede privada (OLIVEIRA et al, 2006). Segundo dados do Programa Nacional de Imunização (PNI), 1998, a implantação da vacina contra a hepatite B teve início na Amazônia Ocidental em 1989. Em 1992 foi estendida para grupos de alto risco de infecção e em 1993 para menores de cinco anos em Santa Catarina e no Espírito Santo, e para profissionais de risco do setor público, a qual foi ampliada para profissionais de risco do setor privado no ano seguinte. No ano de 1997 então, a vacina foi incluída no calendário de rotina do Ministério da Saúde para todas as crianças com idade inferior a 1 ano em todo o país e para menores de 15 anos em áreas de alta prevalência. Atualmente a vacina é recomendada para crianças e adolescentes até 19 anos em todo o país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A série primária da vacinação da hepatite B pode consistir de 3 ou 4 doses, administradas de acordo com o esquema de 0, 1 e 6 meses ou 0, 1, 2 e 12 meses, respectivamente. (VAN DAMME; VAN HERCK, 2007).

No Brasil o calendário de vacinação das crianças consiste no esquema básico de 3 doses, sendo a primeira dose da vacina administrada na maternidade, nas primeiras 12 horas de vida do recém-nascido, com intervalos de 30 dias da primeira para a segunda dose e 180 dias da primeira para a terceira dose. Os adolescentes que não tiverem comprovação de vacinação anterior, devem seguir o mesmo esquema de 3 doses aplicado nos recém nascidos, e no caso de

apresentarem documentação com esquema incompleto, devem completar o esquema já iniciado (PORTARIA n°597, 2004).

O princípio da vacinação em recém nascidos é prevenir a transmissão perinatal e a aquisição precoce da infecção pelo HBV, já que a persistência dessa infecção nessa faixa etária está altamente associado à hepatite B crônica (MAST et al, 2005).

A vacina contra a hepatite B, que é administrada logo após o nascimento, é constituída pelo antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) purificado, o qual é administrado por via intramuscular. A administração de imunização passiva à base de imunoglobulina humana específicas (as quais possuem altos títulos de anticorpos contra o HBsAg) estão mais associadas com indivíduos recém expostos a situações de risco (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/indicacoes_cries.pdf) Acesso em 05/04/2007.

A primeira geração de vacinas derivadas de plasma contra o HBV foi introduzida nos anos 70 (VAN HERCK et al, 1999) e nos anos 80, uma vacina recombinante do HBsAg foi produzida. Atualmente as vacinas disponíveis tendem a ser mais seguras e imunogênicas (MAST et al, 2004). No Brasil, a vacina contra a hepatite B disponível é derivada do antígeno de superfície do vírus da hepatite B, produzida por tecnologia a partir de DNA recombinante em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) (GADELHA; AZEVEDO, 2003).

Após três doses intramusculares de vacina contra hepatite B, mais de 90% dos adultos jovens e mais de 95% das crianças e adolescentes desenvolvem anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV (anti-HBs) numa concentração igual ou superior a 10 UI/L, título esse considerado protetor contra esta infecção de acordo com os padrões internacionais (MAST et al, 2004). Porém, com a idade, ocorre queda da imunogenicidade e aos 60 anos, aproximadamente, somente cerca de 75% dos vacinados desenvolvem anticorpos protetores. Os fatores que podem afetar a resposta à vacina incluem: modo de conservação da vacina, local da aplicação, sexo, idade, peso maior que 70 kg, obesidade, fumo, fatores genéticos, doenças crônicas e condição nutricional e imunológica (ATKINSON; WOLFE, 2002).

A duração da proteção, depois que a série das três doses estiver completa, ainda é motivo de estudo, mas pensa-se que essa proteção seja estendida para a adolescência e até mesmo para a fase adulta, e desta forma nenhuma dose adicional é atualmente recomendada (ARMSTRONG et al, 2001). Entretanto, sabe-se que com o passar dos anos as concentrações de anti-HBs tendem a sofrer um declínio, podendo atingir valores abaixo de 10 UI/L ou até mesmo indetectáveis (DENTINGER, et al, 2005; SAMANDARI et al, 2005).

2. JUSTIFICATIVA

Segundo o Plano Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais de 2006, as regiões consideradas de alta endemicidade para o HBV, como é o caso de Santa Catarina, necessitam de novos estudos de soroprevalência de base populacional, a fim de serem reclassificadas (em alta endemicidade, baixa endemicidade e endemicidade intermediária), uma vez que a prevalência atual dos marcadores HBsAg e anti-HBc em adolescentes também não é conhecida.

A vacinação contra a hepatite B implantada em 1993 é atualmente recomendada pelo Ministério da Saúde para todas as crianças recém-nascidas e até a idade de 19 anos. Porém, a prevalência do marcador de imunidade, anti-HBs, entre a população alvo não é conhecida, bem como não é conhecido o comportamento dos títulos deste marcador.

Em relação ao HCV, ainda há poucos estudos sobre a sua prevalência em adolescentes no Brasil e em seus estados individualmente. Os estudos realizados são pequenos e muitos deles oriundos de bancos de sangue, onde alguns dos doadores é rejeitada por não atender os critérios de seleção. E também é sabido que nas regiões Sul e Sudeste o percentual de infectados com o vírus da hepatite C é alto, devido ao elevado consumo de drogas nos grandes centros urbanos destas regiões.

Com base nestes dados, a determinação dos marcadores de infecção e de imunização para o vírus da hepatite B e de infecção para o vírus da hepatite C, em adolescente de Itajaí, poderá contribuir com a elucidação do perfil destas doenças nessa região do estado de Santa Catarina, com a finalidade de tentar instituir outras formas de prevenção, visto que estas patologias acometem uma grande faixa da população.

No que diz respeito à imunização contra a hepatite B, a vacinação em massa traz como benefício a redução dos gastos pelo governo com a realização de transplantes, internações e/ou tratamentos de pacientes portadores agudos ou crônicos, bem como a prevenção à evolução destas doenças para cirrose e carcinoma hepatocelular, além do aumento do número de doadores nos bancos de sangue.

Quanto à hepatite C, que ainda não possui uma vacina desenvolvida para sua imunização, também é interessante se analisar o perfil imune dos adolescentes, com o intuito de se verificar se a faixa etária estudada necessita de um programa direcionado de divulgação dos meios de prevenção desta doença.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

O presente trabalho objetiva estabelecer a prevalência dos marcadores de infecção e de imunidade para o vírus da hepatite B e do marcador de infecção para o vírus da hepatite C, em adolescentes com idade entre 10 e 15 anos, estudantes do ensino fundamental, do município de Itajaí.

3.2. Objetivos específicos

- ❖ Estabelecer, na população estudada, observando as diferentes idades e sexo:
 - A prevalência do marcador HBsAg;
 - A prevalência do marcador anti-HBc total;
 - A prevalência do marcador anti-HBc IgM;
 - A prevalência do marcador anti-HBs;
 - A prevalência do marcador anti-HCV;
- ❖ Estabelecer a percentagem de jovens que apresentam imunidade para o vírus da hepatite B;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Casuística

O presente trabalho teve o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, conforme consta do processo N° 284/2007, cujo parecer encontra-se em anexo (Anexo n°1).

Participaram deste estudo 353 adolescentes, com idade entre 10 e 15 anos, voluntários, alunos do ensino fundamental das redes municipal, estadual e particular, residentes no município de Itajaí, Santa Catarina.

O tamanho amostral foi calculado e determinado com base na fórmula estatística proposta por MOTTA e WAGNER, (2003) que demonstrou serem necessárias 344 amostras para que fosse garantido um intervalo de confiança mínimo de 95%.

Um plano amostral foi então delineado, objetivando reproduzir a mesma distribuição da população de adolescentes encontrada na população geral. Inicialmente, as regiões do município de Itajaí foram subdivididas em nove setores, organizados de acordo com a disposição dos bairros e propostos pela Secretaria Municipal da Educação de Itajaí. Desta mesma forma as escolas e colégios foram classificados quanto a sua dimensão (pequenas, médias e grandes) e tipo de escola ou colégio (Estadual, Municipal e Particular) (Anexo n°2).

As escolas e colégios foram então selecionados através de sorteio. Em caso de não haver uma escola ou colégio de determinado tipo, ou dimensão, numa região, o número de alunos que caberia a este foi redistribuído nas escolas e colégios já selecionados, preferencialmente mantendo-se na mesma rede (tipo de escola ou colégio) e na mesma região, quando possível (Anexo n°3).

Na seleção das escolas e colégios, procurou-se garantir que a distribuição da amostragem nos diversos parâmetros avaliados fosse a mesma, ou muito semelhante à distribuição da população, em termos percentuais, principalmente em relação ao porte da escola ou colégio e a região onde o estabelecimento está localizado (Anexo n°4).

4.2. Constituição dos Grupos Estudados

Dos 353 adolescentes, voluntários, participantes deste estudo, 129 eram do sexo masculino e 224 do sexo feminino. Quanto à idade, participaram 5 adolescentes com 10 anos, 19 adolescentes com 11 anos, 71 adolescentes com 12 anos, 86 adolescentes com 13 anos, 120 adolescentes com 14 anos e 52 adolescentes com 15 anos, os quais foram agrupados conforme a distribuição da Tabela 1.

Sexo	Adolescentes (n=353)	
	n	%
Masculino	129	36,54%
Feminino	224	63,46%
Idade (anos)		
10 -11	24	6,8%
12-13	157	44,48%
14-15	172	48,73%
Idade média; DP=13,29 ±1,18		

n= número de participantes

DP = Desvio padrão

Tabela 1: Constituição dos Grupos Estudados

4.3. Coleta do material biológico

Mediante a permissão geral das Secretarias Municipais da Educação e da Saúde de Itajaí e da Secretaria da Educação do Estado, as escolas e colégios selecionados foram visitados e esclarecidos sobre a pesquisa, e uma permissão para trabalhar em cada estabelecimento foi também solicitada junto à direção. As turmas de alunos a participarem foram previamente escolhidas de comum acordo com a direção da escola.

Os objetivos da pesquisa foram então esclarecidos para todos os alunos da(s) turma(s) selecionada(s), bem como os respectivos pais ou responsáveis destes

adolescentes, através de uma Carta de Esclarecimento (Anexo nº 5), que foi entregue aos alunos.

Após terem sido devidamente informados sobre o estudo e de que os resultados seriam tornados públicos, quaisquer fossem os mesmos, foi solicitado aos pais ou responsáveis, antes da coleta das amostras sanguíneas, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo nº 6). Então, em posse dos termos de consentimento assinados, autorizando a participação dos adolescentes na pesquisa, foi acordado um dia para a realização das coletas junto à instituição de ensino. Nenhum dos voluntários, bem como quaisquer dos membros da equipe de pesquisa tiveram benefícios financeiros decorrentes de sua realização.

Foram recrutados 353 adolescentes, de abril a setembro de 2008, e as amostras sanguíneas foram colhidas por venopunção, respeitando as normas de biossegurança, nas próprias unidades escolares selecionadas para a pesquisa. Foram colhidos, aproximadamente 6 mililitros de sangue em tubos à vácuo contendo gel separador (Vacutainer®), para determinação dos marcadores imunológicos HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs e anti-HCV.

No momento da coleta, todos os participantes apresentaram o documento de vacinação e foi verificado se eles haviam sido vacinados contra a hepatite B, bem como quantas doses da vacina haviam recebido.

As amostras que apresentaram anti-HBc total positivas, foram submetidas à realização da dosagem do anti-HBc da classe IgM para diferenciar o estágio da doença em aguda e crônica.

Essas amostras foram devidamente identificadas no momento da coleta e posteriormente ocorreu a separação do soro e então o armazenamento e congelamento das amostras identificadas em freezer a - 20 °C. Após o término da coleta de todas as amostras, estas foram transportadas em gelo seco até o laboratório onde as análises foram realizadas.

4.4. Análise laboratorial

As análises das amostras sanguíneas foram realizadas no Instituto de Investigações Científicas do Paraná (IICP), situado no município de Cascavel, Paraná que apoiou a realização deste estudo.

A mensuração dos marcadores sorológicos anti-HBs, HbsAg, anti-HBc total e anti-HCV foi realizada através da metodologia de imunoensaio enzimático de micropartículas (*Microparticle Enzyme ImmunoAssay*[®] - MEIA), utilizando o equipamento *Abbott AxSym Sistem*[®], e reagentes também *Abbott*, conforme as instruções dos fabricantes.

O imunoensaio enzimático de micropartículas (MEIA) é uma variação do princípio do Imunoensaio enzimático (EIA), sendo a fase sólida composta por micropartículas que aumentam a sensibilidade do método. Essa fase sólida do EIA, primeiramente descrito no início dos anos 70, utiliza antígenos e/ou anticorpos adsorvidos na sua superfície para a ligação de analitos complementares (ENGVALL, 1971). O analito ligado é detectado por uma série de reações antígeno-anticorpo. EIAs estão disponíveis para identificar diversos antígenos e anticorpos relacionados com hepatites virais. Na reação final do *AxSym*, um anticorpo ligado a uma enzima atua sobre um substrato e produz um produto final fluorescente. A fluorescência produzida pela reação enzimática é medida e é proporcional a quantidade de anticorpos ligados.

Todos os ensaios utilizaram como enzima conjugada a fosfatase alcalina, cuja geração de sinal foi feita por meio da adição do substrato, o 4-metilumbeliferil fosfato, que pela ação da enzima, transforma – se em 4-metilumbeliferona, que é fluorescente.

O ensaio imunoenzimático que detecta qualitativamente o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) no soro ou plasma humano utiliza micropartículas revestidas com anticorpos monoclonais anti-HBs para a detecção do HBsAg. Desta mesma forma, aqueles que detectam qualitativamente os anticorpos anti-HBc total e os anticorpos anti-HCV, e quantitativamente os anticorpos anti-HBs possuem os respectivos antígenos recombinantes adsorvidos nas micropartículas da fase sólida.

A detecção de HBsAg e anti-HBc foram baseados respectivamente nos métodos sandwich e competição, e o método indireto para a dosagem de anti-HBs e a detecção de anti-HCV. Já para a detecção do anti-HBc IgM foi utilizado o método de captura do IgM.

4.4.1. HBsAg

Na determinação do HBsAg, a amostra, as micropartículas revestidas com anticorpos anti-HBs e os anticorpos anti-HBs biotinizados são pipetados dentro da célula de reação. Se o HBsAg estiver presente na amostra, ele se ligará ao anticorpo recombinante presente nas micropartículas, formando um complexo anticorpo-antígeno-anticorpo. Uma porção é transferida à *matrix cell* (matriz de fibra de vidro), onde as micropartícula ligam-se irreversivelmente. Posteriormente, um anticorpo anti-biotina, conjugado à enzima fosfatase alcalina, é dispensado sobre a *matrix cell* e se liga à qualquer complexo anticorpo-antígeno-anticorpo ligado às micropartículas. A *matrix cell* é lavada e um substrato para a fosfatase alcalina é adicionado. O sinal é gerado conforme descrito no item 4.4.

A presença ou ausência de HBsAg na amostra é determinada pela comparação do índice de formação do produto fluorescente com índice de corte (Cutoff), o qual foi previamente determinado através de uma calibração específica para essa determinação realizada pelo equipamento. Se a taxa de formação do produto fluorescente na amostra for superior ou igual à taxa de limite de corte, a amostra é considerada reativa para o HBsAg.

4.4.2. Anti-HBc

Na determinação do anti-HBc total (anti-HBc IgG e anti-HBc IgM) a amostra, o diluente da amostra e as micropartículas recobertas de antígenos de núcleo recombinantes do vírus da hepatite B são pipetados dentro da célula de reação. Se o anti-HBc estiver presente, ele se ligará ao antígeno recombinante presente nas micropartículas, formando um complexo antígeno-anticorpo. Uma porção é transferida à *matrix cell*, onde as micropartículas ligam-se irreversivelmente, os anticorpos anti-IgG, conjugados à enzima fosfatase alcalina, são dispensados e se ligam aos antígenos recombinantes presentes nas micropartículas que não reagiram com os anti-HBc da amostra. A *matrix cell* é lavada e um substrato para a fosfatase alcalina é adicionado. O sinal é gerado conforme descrito no item 4.4.

A presença ou ausência de anti-HBc na amostra é determinada por meio de comparação do índice de formação do produto fluorescente com índice de corte, o qual foi previamente determinado através de um índice de calibração específico para

essa determinação. Se o índice de formação do produto fluorescente na amostra for inferior ou igual ao índice de corte, a amostra é considerada reativa para o anti-HBc.

4.4.3. Anti-HBs

Na determinação do anti-HBs, a amostra e as micropartículas revestidas de antígenos de superfície do vírus recombinante da hepatite B são pipetados dentro de uma célula de reação. Quando o anti-HBs está presente na amostra, ele se liga às micropartículas, formando um complexo antígeno-anticorpo na mistura da reação. Uma parte da mistura de reação é transferida à matriz de fibra de vidro (*matrix cell*) e essas micropartículas ligam-se de maneira irreversível a essa *matrix cell*. Um HBsAg biotilado é adicionado na célula de reação, formando um complexo antígeno-anticorpo-antígeno. Posteriormente a isso, um anticorpo anti-biotina, conjugado à enzima fosfatase alcalina, é dispensado sobre a *matrix cell* com o objetivo de se ligar à qualquer complexo antígeno-anticorpo-antígeno ligado às micropartículas. A *matrix cell* é lavada para remover os materiais que não se ligaram às micropartículas e um substrato para a fosfatase alcalina é adicionado. O sinal é gerado conforme descrito no item 4.4.

A concentração de anti-HBs na amostra é determinada através de uma curva de calibração previamente determinada. Se a concentração da amostra for maior ou igual a 10,0 UI/L, a amostra é considerada reativa para o anti-HBs.

4.4.4. Anti-HCV

E na determinação do anti-HCV, a amostra é diluída (por 2 diluentes) e as micropartículas recobertas de antígenos recombinantes são adicionados. A mistura é incubada e na presença de anti-HCV na amostra, estes irão se ligar ao antígeno na superfície das micropartículas, formando um complexo antígeno-anticorpo. Uma parte da reação é transferida para a *matrix cell*, onde as micropartículas ligam-se irreversivelmente. A *matrix cell* é lavada e os anticorpos anti-IgG, conjugados à enzima fosfatase alcalina, são dispensados dentro dessa matriz de fibra de vidro e ligam-se ao complexo antígeno-anticorpo. O sinal é gerado conforme descrito no item 4.4.

A presença ou ausência de anti-HCV na amostra é determinada pela comparação do índice de formação do produto fluorescente com índice de corte, o qual foi previamente determinado através de um índice de calibração específico para essa determinação. Se o índice de formação do produto fluorescente na amostra for superior ou igual ao índice de corte, a amostra é considerada reativa para o anti-HCV.

O AxSym versão 3.0 (terceira geração), o qual foi utilizado na pesquisa dos anti-HCV, consegue detectar anticorpos contra proteínas estruturais e proteínas não-estruturais do genoma do HCV.

4.5. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os voluntários com idade inferior a 10 anos, aqueles com idade superior a 15 anos e os que não apresentaram o documento de vacinação e o termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado pelo seu responsável, no momento da coleta do material biológico.

5. RESULTADOS

5.1. HBV

5.1.1. Prevalência dos marcadores do HBV

A prevalência do HBsAg na população estudada foi 0,57%. A prevalência do anticorpo anti-HBc da classe IgG foi 1,14%, sendo que 0,57% apresentaram positividade concomitante com o HBsAg e 0,57% apresentaram positividade concomitante com o anti-HBs (Tabela 2). A prevalência do anti-HBs, por sua vez, foi 83,56%. Já a presença de anticorpos anti-HBc da classe IgM não foi verificada na população estudada e nenhum participante apresentou somente o HBsAg.

Marcadores sorológicos	Positivo	
	n	%
HBsAg/Anti-HBc Total	2	0,57%
Anti HBc total/Anti-HBs	2	0,57%
AntiHBs	295	83,56%
Ausência de marcadores	54	15,30%
Total	353	100,00%

n = número de participantes

Tabela 2: Soroprevalência dos marcadores do HBV

5.1.2. Avaliação dos títulos de Anti-HBs

Dos 83,56% que apresentaram títulos de anti-HBs, 31,73% apresentaram títulos de anticorpos inferiores a 10 UI/L, 51,84% apresentaram títulos de anticorpos superiores ou iguais a 10 UI/L e 16,43% não apresentou nenhum título de anticorpo (Tabela 3).

Anti-HBs	Adolescentes (n = 353)	
	n	%
Indetectável	58	16,43%
<10mUI/MI	112	31,73%
>10mUI/mL	183	51,84%
Total	353	100,00%

n = número de participantes

Tabela 3: Soroprevalência do Anti-HBs

De acordo com os documentos de vacinação, 2,55% não receberam nenhuma dose da vacina contra o vírus da hepatite B e também não apresentaram títulos de anti-HBs. Dos outros 97,45%, 2,27% adolescentes receberam 1 dose da vacina contra o vírus da hepatite B, 3,12% receberam 2 doses da vacina, 91,78% receberam 3 doses da vacina (número de dose recomendada pelo Ministério da Saúde, 2006) e 0,28% recebeu 3 doses da vacina e mais uma dose de reforço (tabela 4).

Número de doses	Adolescentes (n =353)	
	n	%
Nenhuma	09	2,55
01	08	2,27
02	11	3,12
03	324	91,78
Maior que três	01	0,28

n = número de participantes

Tabela 4: Cobertura vacinal

5.2. HCV

5.2.1. Prevalência do Anti-HCV

A presença de anticorpos anti-HCV não foi verificada entre os adolescentes que participaram do estudo.

6. DISCUSSÃO

6.1. HBV

De acordo com o Ministério da Saúde em 2004, o presente estudo identificou um padrão de endemicidade baixa para o HBV (abaixo de 2%), com uma prevalência de portadores do vírus de 0,57% (HBsAg positivo) e com 1,14% de prevalência de infecção pregressa (anti-HBc positivo) (Tabela 2). Também é possível observar nesta tabela que todos os indivíduos que apresentaram prevalência para o HBsAg também foram positivos para o anti-HBc, o que caracteriza serem eles portadores de infecção crônica pelo HBV. Os outros 0,57% que não apresentaram positividade para o HBsAg, mas foram concomitantemente positivos para o anti-HBs, sugerem infecção prévia com provável evolução para a cura. Não se observou nenhum caso de infecção aguda nos voluntários do estudo, pois não houve nenhum caso de positividade para o anti-HBc da classe IgM e nem para o HBsAg isolado, como mencionado anteriormente (SLOWIK; JHAVERY, 2005).

A tabela 2 também mostra que 83,56% dos participantes apresentaram prevalência do marcador de imunidade (anti-HBs positivo) e que 15,30% apresentaram a ausência dos 3 marcadores, os quais não são portadores do vírus mas também não estão protegidos e se expostos podem acabar contraindo a doença. Essa ausência dos 3 marcadores foi observado também em 45,8% dos adolescentes estudados da região Metropolitana do município de Goiânia (OLIVEIRA et al, 2006), e em 39% dos indivíduos analisados em Rio Branco, no Acre em 2000 (TAVARES-NETO et al, 2004).

Em relação à prevalência do HBsAg e do anti-HBc nos adolescentes estudados, dados semelhantes com 0,5% de positividade concomitante para o HBsAg e para o anti-HBc também foi observada entre adolescentes (12 a 19 anos) da Região Metropolitana do município de Goiânia, região esta considerada de baixa endemicidade do HBV (OLIVEIRA et al, 2006). Já em relação a dados do município de Rio Branco, no Acre, região amazônica, que mostram, por sua vez, que 3,3% dos participantes (2 a 79 anos) apresentaram positividade tanto para o anti-HBc quanto para o HBsAg (TAVARES-NETO et al, 2004), a prevalência do município estudado foi inferior.

A prevalência desses dois marcadores (HBsAg e anti-HBc) foi inferior em relação à estudos realizados entre doadores de sangue no período de 1999 a 2001, em várias regiões do estado de Santa Catarina (0,98% em 1999; 0,84% em 2000 e 0,64% em 2001 para o HBsAg e 8,83% em 1999; 7,09% em 2000 e 5,35% em 2001 para o anti-HBc) (ROSINI et al, 2003). As prevalências verificadas também foram inferiores quando comparadas com dados da região amazônica como em indivíduos residentes em Lábrea, no estado do Amazonas em 2000 (2,7% para o HBsAg e 10% para o anti-HBc naqueles com 5-14 anos) (BRAGA et al, 2005) e em áreas indígenas, no estado do Pará (3,9% para o HBsAg e 53,5% para o anti-HBc em 2004) (NUNES; MONTEIRO; SOARES, 2007).

Em outro estudo realizado com doadores de sangue do Rio de Janeiro, no qual, assim como em Santa Catarina, também foi observado com o passar dos anos um decréscimo na prevalência tanto do HBsAg (0,36% em 1998; 0,32% em 1999; 0,4% em 2000; 0,29% em 2001; 0,22% em 2002; 0,26% em 2003 e 0,14% em 2004 e em 2005) quanto do anti-HBc (6,12% em 1998; 4,72% em 1999; 3,91% em 2000; 3,52% em 2001; 3,29% em 2002; 3,03% em 2003; 2,61% em 2004 e 2,05 em 2005), a prevalência do HBsAg foi inferior em comparação com a encontrada nos adolescentes de Itajaí, entretanto, a prevalência do anti-HBc foi superior (ANDRADE et al, 2006).

Em relação a estudos realizados em outros países, a prevalência do HBsAg na população analisada se mostrou semelhante a verificada na população com idade entre 0 e 24 anos do norte da Itália em 2002 (0,6%) (FABRIS et al, 2008). Contudo, em comparação com os resultados obtidos em outros países desenvolvidos, como nos Estados Unidos (0,07% em 2002) (ZOU et al, 2004), na Alemanha (0,16% entre 1997-2002) (OFFERGELD et al, 2005) e no Canadá (0,012% em 2000) (CHIAVETTA et al, 2003), os dados de prevalência da população de adolescentes de Itajaí, Santa Catarina, foram superiores.

A prevalência do anti-HBc, por sua vez, também foi semelhante quando comparada com a do norte da Itália em 2002, a qual situou em torno de 1% nos grupos com idades entre 0 e 24 anos (FABRIS et al, 2008).

Os resultados deste estudo em adolescentes, juntamente com aqueles obtidos por Rosini e colaboradores, em 2003, mostram um importante decréscimo na prevalência dos marcadores HBsAg e anti-HBc no estado, indicando uma alteração expressiva no perfil epidemiológico do HBV. Considerando que a população

envolvida naquele estudo em 2003 não havia sido alvo do Programa Nacional de Imunização, instituído em Santa Catarina somente no ano de 1993 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998), essa mudança pode ser atribuída ao elevado percentual de adolescentes submetidos ao esquema completo de vacinação contra a hepatite B. Em virtude disto, com a vacinação atualmente em vigor, é possível indicar como perspectiva para gerações futuras, a continuidade na queda da prevalência desse vírus com o passar dos anos de forma semelhante ao que pode ser observado em outros países.

Em Taiwan (KAO et al, 2001), nos EUA (MAST et al, 2005), na Itália (GABBUTI, 2007) e na Arábia Saudita (AL-FALEH et al, 1999) isso foi bem evidenciado, mostrando eficiência na redução de infecções agudas e crônicas pelo HBV, bem como na prevalência desses marcadores em crianças após a inicialização dos programas nacionais de vacinação contra a hepatite B.

A vacinação primária completa, com a série das 3 doses, resulta na soroproteção (definida como o desenvolvimento de anticorpos contra o antígeno de superfície [anti-HBs] em uma concentração maior que 10 Unidades Internacionais por litro [UI/L]) em 95% das crianças e recém nascidos vacinados (DENTINGER et al, 2005; SAMANDARI et al, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Entretanto a não realização do esquema completo é um fato que pode ocorrer, seja por esquecimento (uma vez que são 3 aplicações), ou seja pela idéia de que uma única dose já confere imunidade.

De acordo com dados do Programa Nacional de Imunizações, a meta de cobertura vacinal recomendada pelo Ministério da Saúde para a hepatite B é de 95%. Em 2005, o Brasil atingiu uma cobertura de 91,3% e em 2006, o estado de Santa Catarina atingiu 92,05% (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/f13.def>). Os resultados deste estudo apontam que, dos 353 adolescentes envolvidos, 97,45% receberam 1 ou mais doses da vacina contra a hepatite B na infância e que 92,06% receberam 3 ou mais doses (Tabela 4). Considerando que metade dos adolescentes que participaram da pesquisa nasceram no ano em que a vacinação foi implantada no estado (em 1993), ou no ano seguinte, essa cobertura vacinal é considerada muito favorável, ficando muito próxima da meta proposta pelo Ministério da Saúde. Esse alto índice de cobertura vacinal reflete diretamente na baixa prevalência dos

marcadores da hepatite B em adolescentes do município estudado, semelhante ao que ocorre nos países desenvolvidos.

O declínio dos níveis de anti-HBs para níveis baixos ou indetectáveis não são incomuns (JILG; SCHMIDT; DEINHARDT, 1988). Através de estudos distintos realizados com populações submetidas à esquemas completos de vacinação, vários pesquisadores demonstraram que com o passar dos anos as concentrações de anti-HBs tendem a sofrer uma queda, podendo atingir valores abaixo de 10 UI/L ou até mesmo indetectáveis (VAN HERCK et al, 1998; WATSON et al, 2001; SETO; WEST; IOLI, 2002; WILLIAMS et al, 2003; DENTINGER et al, 2005; SAMANDARI et al, 2005). Em função disso, uma dose de reforço da vacina, oferecida 5, 7 ou 10 anos após a administração da série primária, era recomendada por muitos grupos de pesquisa durante anos. Entretanto, as recomendações de países da Europa e Estados Unidos variavam consideravelmente tanto se a administração de uma dose de reforço era capaz de recuperar os níveis de anti-HBs quanto qual deveria ser o intervalo entre a série primária e a dose de reforço (EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY, 2000)

Esta variabilidade ocorria provavelmente pelo fato de que os vários grupos não estavam tendo o entendimento necessário para explicar como a diminuição da concentração de anti-HBs não refletia em aumento da prevalência da hepatite B. Além disso, sabia-se muito pouco a respeito da imunidade celular frente ao declínio dos níveis de anticorpos com o passar dos anos. Desta forma, a detecção da persistência dos níveis de anti-HBs induzidos pela vacina tem sido usado como um dos caminhos para prever a “existência de proteção”; e este foi, com certeza, o caminho mais fácil (VAN DAMME; VAN HERCK, 2007).

Entretanto a queda nas concentrações de anti-HBs não necessariamente indica perda da proteção, já que a imunidade é dependente de uma complexa relação entre memória de células B, memória de células T auxiliares, memórias de linfócitos T citotóxicos e da interação antígeno-anticorpo e pode ser detectada *in vitro* em linfócitos de sangue periférico e *in vivo* pela demonstração da resposta imunológica frente a uma exposição à antígenos. Isso pode explicar porque um indivíduo corretamente vacinado com 10 anos de idade ou mais produz uma quantidade significativa de linfócitos B de memória em pouco tempo em resposta a uma sensibilização ao HBsAg, mesmo quando as concentrações de anti-HBs

circulantes se apresentam baixas ou indetectáveis antes da exposição (VAN HERCK et al, 1998; VAN DAMME; VAN HERCK, 2007).

Em um estudo realizado com adolescentes do Alaska (idade média de 14,6 anos) que receberam a série completa da vacinação contra a hepatite B na infância, somente 5% apresentaram níveis de anti-HBs igual ou superiores a 10 UI/L; entretanto ao receber uma dose de reforço, 62% atingiram títulos acima de 10 UI/L dentro de 3-5 dias, caracterizando, segundo os autores, ser desnecessária a administração de doses de reforço na adolescência (HAMMITT et al, 2007). Vários outros estudos, também, constataram aumento súbito nos níveis de anti-HBs mediante uma dose de reforço 10 a 15 anos após a completa série primária da vacina, demonstrando, assim, não ser preciso a aplicação de doses adicionais (ZANETTI et al, 2005; DENTINGER et al, 2005; GABBUTI et al, 2007).

Neste contexto, levando em consideração que 95% dos adolescentes corretamente vacinados desenvolvem anticorpos numa concentração superior a 10 UI/L, e que 92,06% dos adolescentes realizaram o esquema completo da vacinação, essa queda nos níveis do anti-HBs também foi observada nos adolescentes analisados, já que 31,73% apresentaram títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/L e somente 51,84% superiores ou iguais a 10 UI/L (tabela 3). Estes resultados foram semelhantes aos encontrados em adolescentes italianos vacinados, nos quais 64% tiveram títulos acima de 10 UI/L e 27% títulos abaixo de 10 UI/L (ZANETTI et al, 2005) e também em adolescentes vacinados da região Metropolitana de Goiânia, onde a prevalência do anti-HBs com títulos acima de 10 UI/L foi 51,9% (OLIVEIRA et al, 2006).

6.2. HCV

Não foi observada prevalência do marcador anti-HCV na população estudada (dados não mostrados), o que sugere que a exposição ao vírus é rara entre grupos com idade inferior ou igual a 16 anos. Alter e colaboradores, em 1999, já demonstraram que a prevalência do HCV é mais elevada entre grupos de indivíduos com idade entre 30 a 49 anos. Dados semelhantes obtidos de adolescentes do norte da Itália, em 2002, também mostram que a prevalência do anti-HCV aumenta de 0% naqueles com idade inferior a 24 anos para 12% em indivíduos com idade superior a

75 anos, ocorrendo picos de infecção em sujeitos com idade entre 35-44 anos (FABRIS et al, 2008).

A prevalência do anti-HCV verificada neste estudo foi inferior à encontrada em estudos prévios realizados com doadores de sangue de algumas regiões de Santa Catarina (0,38% em 1999; 0,31% em 2000 e 0,34% e 2001) (ROSINI et al, 2003); do Rio de Janeiro (1,04% em 1998; 1,04% em 1999; 0,94% em 2000; 0,88% em 2001; 0,78% em 2002; 0,72% em 2003; 0,79% em 2004 e 1,09% em 2005) (ANDRADE et al, 2006) e em outras cidades do Brasil, como São Paulo, Salvador e Manaus (1,35% em 2003) (NASCIMENTO et al, 2008). Na população estudada se verificou que a prevalência do marcador anti-HCV é menor, inclusive, em doadores de sangue de países desenvolvidos como nos EUA (0,25% em 2002) (DODD et al, 2002); na Alemanha (0,1% de 1997 a 2002) (OFFERGELD et al, 2005) e no Canadá (0,017% em 2000) (CHIAVETTA et al, 2003).

A baixa incidência de infecção pelo HCV em pessoas mais jovens pode se dar pelo fato de que esses indivíduos ainda são pouco expostos à práticas como uso abusivo de drogas injetáveis, transfusão de sangue ou até mesmo risco de contaminação ocupacional e também porque são atingidos pelas campanhas de prevenção contra a AIDS iniciadas na década de 90, prevenindo, assim, indiretamente contra as hepatites B e C (FABRIS et al, 2008). Desta forma, em virtude da ausência de uma vacina efetiva contra o HCV, é preciso cada vez mais fortalecer o uso dos meios de comunicação com fins de esclarecimento e conscientização da população em relação aos meios de prevenção dessas doenças, e a melhor forma de atingir os adolescentes, e até mesmo outros membros da família, é através de campanhas educativas inseridas dentro dos estabelecimentos de ensino.

7. CONCLUSÕES

Os resultados no presente estudo permitiram concluir que:

- a prevalência dos marcadores HbsAg, anti-HBc e anti-HCV na população nascida após 1993 é considerada baixa, o que indica um baixo padrão de endemicidade dessas doenças no município;
- a elevada prevalência do marcador anti-HBs, decorrente do êxito do programa de vacinação até o momento, reduziu expressivamente a circulação do HBV na população nascida após 1993;
- a prevalência do anti-HBs foi semelhante à alcançada em países onde se desenvolveu com sucesso os programas de vacinação contra a hepatite B;
- a cobertura vacinal verificada atingiu a meta proposta pelo Ministério da Saúde;
- o programa deve ser mantido e ampliado para faixas etárias ainda não alcançadas atualmente;
- outras formas de prevenção devem ser desenvolvidas a fim de prevenir a transmissão do HBV e do HCV.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-FALEH, F. Z.; AL-JEFFRI, M.; RAMIA, S.; AL-RASHED, R.; ARIF, M.; REZEIG, M.; AL-TORAIF, I.; BAKHSH, M.; MISHKHKHAS, A.; MAKKI, O.; AL-FREIHI, H.; MIRDAD, S.; ALJUMA, A.; YASIN, T.; AL-SWAILEM, A.; AYOOLA, A. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. **Journal of Infection**. v. 38, p. 167-70, 1999.

ALTER, M. J.; MARGOLIS, H. S.; KRAWCZYNSKI, K.; JUDSON, F. N.; MARES, A.; ALEXANDER, W. J.; HU, P. Y.; MILLER, J. K.; GERBER, M. A.; SAMPLINER, R. E. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A non-B Hepatitis Study Team. **New England journal of medicine**. v. 327, p. 1899-905, 1992.

ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; MCQUILLAN, G. M.; GAO, F.; MOYER, L. A.; KASLOW, R. A.; MARGOLIS, H. S. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **New England journal of medicine**. v. 341, p. 556-562, 1999.

ANDRADE, A. F.; OLIVEIRA-SILVA, M.; SILVA, S. G.; MOTTA, I. J.; BONVICINO, C. R. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 101, p. 673-676, 2006.

ANZOLA, M.; BURGOS, J. J. **Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organization**. Expert Reviews in Molecular Medicine: Cambridge University Press, p.1, 2003.

ARMSTRONG, G. L.; MAST, E. E.; WOJCZYNSKI, M.; MARGOLIS, H. S. Childhood hepatitis B virus infections in the United States before hepatitis B immunization. **Pediatrics**. v. 108, p. 1123–1128, 2001.

ATKINSON, W.; WOLFE, C. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: January 2002**. Washington: Department of Health and Human Services, ed. 7, 2002.

BARTENSCHLAGER, R.; LOHNRANN, V. Replication of hepatitis C virus. **Journal of general virology**. v. 81, p. 1631-1648, 2000.

BEFELER, A. S.; DIBISCEGLIE, A. M. Hepatitis B. **Infectious disease clinics of North America**. v. 14, p. 617-632, 2000.

BORAL, L. I.; WEISS, E. D.; HENRY, J. B. Medicina Transfusional. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. Barueri: Manole Ltda. ed 20, p. 315, 2008.

De acordo com a norma NBR 6023/02 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o: **CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI)**.

BRAGA, W. S.; SILVA, E. M.; SOUZA, R. A.; TOSTA, C. E. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e pelo plasmódio em Lábrea, Amazonas: estimativa da ocorrência de prováveis coinfeções. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 38, p. 218-223, 2005.

BRECHTBUEHL, K.; WHALLEY, A. S.; DUSHEIKO, G. M.; SAUNDERS, N. A. A rapid real-time quantitative polymerase chain reaction for hepatitis B virus. **Journal of virological methods**. v. 93, p. 105-113, 2001.

BUKH, J. The hepatitis C vírus. In: SCHIFF, E.; HOOFNAGLE, J. H. **Postgraduate Course 2000: update on viral hepatitis**. Dallas: American Association for the Study of the Liver, p. 102-111, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. **MMWR. Recommendations and Reports**. v. 47, p. 1-39, 1998.

CHAN, H. L.; GHANY, M. G.; LOK, A. S. F. Hepatitis B. In: SCHIFF, E. R. **Schiff's Diseases of the Liver**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, v. 8, p. 757-792, 1998.

CHÁVEZ, J. H.; CAMPANA, S. G.; HAAS, P. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 14, p. 91-96, 2003.

CHEN, D. S. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. **Science**. v. 262, p. 369-370, 1993.

CHIAVETTA, J.A.; ESCOBAR, M.; NEWMAN, A.; HE, Y.; DRIEZEN, P.; DEEKS, S.; HONE, D. E.; O'BRIEN, S. F.; SHER, G. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. **Canadian Medical Association Journal**. v. 169, p. 767-773, 2003.

CHU, C. M.; LIAW, Y. F. Natural histology of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study. **Journal of gastroenterology and hepatology**. v. 12, p. 218-222, 1997.

DENTINGER, C. M.; MCMAHON, B. J.; BUTLER, J.C.; DUNAWAY, C. E.; ZANIS, C. L.; BULKOW, L. R.; BRUDEN, D. L.; NAINAN, O. V.; KHRISTOVA, M. L.; HENNESSY, T. W.; PARKINSON, A. J. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska Natives immunized at birth. **Pediatric infectious disease journal**. v. 24, p. 786-792, 2005.

DODD, R. Y.; NOTARI, E. P.; STRAMER, S. L. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. **Transfusion**. v. 42, p. 975-979, 2002.

DUFOUR, R. Avaliação da Função e da Lesão Hepática. In: HENRY, J. B. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. Barueri: Manole Ltda. ed 20, p. 315, 2008.

DUSHEIKO, G.; DIBISCEGLIE, A.; BOWYER, S.; SACHS, E.; RITCHIE, M.; SCHOUB, B.; KEW, M. Recombinant Leukocyte Interferon Treatment of Chronic Hepatitis B. **Hepatology**. v. 5, p. 556-560, 1985.

EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. **Journal of Hepatology**. v. 38, p. 533-540, 2003.

ENGVALL, E.; PERLMANN, P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): qualitative assay of immunoglobulin G. **Immunochemistry**. v. 8, p. 871-874, 1971.

EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? **Lancet**. v. 355, p. 561–565, 2000.

EVANS, A. A.; LONDON, W. T. The epidemiology of hepatitis B virus. In: ZUCKERMAN, A. J.; THOMAS, H. C.; **Viral Hepatitis**. London: Harcourt Brace and Co. Ltd., p.107-114, 1998.

FABRIS, P.; BALDO, V.; BALDOVIN, T. BELLOTTO, E.; RASSU, M.; TRIVELLO, R.; TRAMARIN, A.; TOSITTI, G.; FLOREANI, A. Changing Epidemiology of HCV and HBV Infections in Northern Italy: A Survey in the General Population. **Journal of clinical gastroenterology**. v. 42, p. 527–532, 2008.

FUNG, S. K.; LOK, A. S. F. Drug Insight: nucleoside and nucleotide analog inhibitors for hepatitis B. **Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology**. v. 1, p. 90-97, 2004.

GABBUTI, A.; ROMAN`O, L.; BLANC, P.; MEACCI, F.; AMENDOLA, A.; MELE, A.; MAZZOTTA, F.; ZANETTI, A. R. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. **Vaccine**. v. 25, p. 3129–3132, 2007.

GADELHA, C.; AZEVEDO, N. **Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais**. Rio de Janeiro: História, ciências, saúde - Manguinhos, v.10, p. 697-724, 2003.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. **New England journal of medicine**. v. 350, p. 1118-1129, 2004.

GARCÍA-MONZÓN, C.; JARA, P.; FERNÁNDEZ-BERMEJO, M.; HIERRO, L.; FRAUCA, E.; CAMARENA, C.; DÍAZ, C.; DE LA VEGA, A.; LARRAURI, J.; GARCÍA-IGLESIAS, C.; BORQUE, M. J.; SANZ, P.; GARCÍA-BUEY, L.; MORENO-MONTEAGUDO, J. A.; MORENO-OTERO, R. Chronic hepatitis C in children: A clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. **Hepatology**. v. 28, p. 1696-1701, 1998.

GISH, R. G.; GADANO, A. C. Chronic hepatitis B: Current epidemiology in the Americas and implications for management. **Journal of viral hepatitis**. v. 13, p. 787–798, 2006.

GONZALEZ-PERALTA, R. P.; QIAN, K.; SHE, K. Y.; DAVIS, G. L.; OHNO, T.; MIZOKAMI, M.; LAU, J. Y. Clinical implications of viral quasispecies heterogeneity in chronic hepatitis C. **Journal of Medical Virology**. v. 49, p. 242-247, 1996.

GRUPO OTIMISMO DE APOIO AO PORTADOR DE HEPATITE. De cada cem brasileiros, noventa e cinco desconhecem que possuem um vírus no organismo que os pode levar a óbito. Disponível em (http://www.hepato.com/p_epidemiologia/notifica%C3%A7%C3%A3o_1999_2005.html) Acesso em 31/03/2007.

GUIDO, M.; RUGGE, M.; JARA, P.; HIERRO, L.; GIACCHINO, R.; LARRAURI, J.; ZANCAN, L.; LEANDRO, G.; MARINO, C. E.; BALLI, F.; BAGNI, A.; TIMITILLI, A.; BORTOLOTTI, F. Chronic hepatitis C in children: The pathological and clinical spectrum. **Gastroenterology**. v. 115, p. 1525-1529, 1998.

HAMMITT, L. L.; HENNESSY, T. W.; FIORE, A. E.; ZANIS, C.; HUMMEL, K. B.; DUNAWAY, E.; BULKOW, L.; MCMAHON, B. J. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: A follow-up study at 15 years. **Vaccine**. v. 25, p. 6958–6964, 2007.

HARRISON, T. J.; DUSHEIKO, G. M.; ZUCKERMAN, A. J. Hepatitis Viruses. In: ZUCKERMAN, A. J.; BANATVALA, J. E.; PATTISON, J. R. **Principles and practice of clinical virology**. London: Library of Congress Cataloging, ed. 4, p. 202-248, 2000.

HARRISON, T. J.; DUSHEIKO, G. M.; ZUCKERMAN, A. J. Hepatitis Viruses. In: ZUCKERMAN, A. J.; BANATVALA, J. E.; PATTISON, J. R.; GRIFFITHS, P. D.; SCHOUB, B. D. **Principles and practice of clinical virology**. London: British Library Cataloging, ed. 5, p. 199-247, 2004.

Hou, J.; Liu, Z.; Gu, F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. **International Journal of Medical Sciences**. v. 2, p. 50-57, 2005.

Indicações Para Uso Dos Imunobiológicos Especiais Nos Centro De Referência – Crie. Disponível em (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/indicacoes_cries.pdf) Acesso em 05/04/2007.

JAECKEL, E.; CORNBERG, M.; WEDEMEYER, H.; SANTANTONIO, T.; MAYER, J.; ZANKEL, M.; PASTORE, G.; DIETRICH, M.; TRAUTWEIN, C.; MANN, M. P.; GERMAN ACUTE HEPATITIS C THERAPY GROUP. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. **New England Journal of Medicine**. v. 345, p. 1452-1457, 2001.

JILG, W.; SCHMIDT, M.; DEINHARDT, F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. **Journal of Hepatology**. v. 6, p. 201–207, 1988.

KAO, J. H.; HSU, H. M.; SHAU, W. Y.; CHANG M. H.; CHEN, D. S. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. **Journal of Pediatrics**. v. 139, p. 349–352, 2001.

KAO, J. H.; CHEN, P. J.; LAI, M. Y.; chen, d. s. Occult Hepatitis B Virus Infection and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Hepatitis C. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 40, p. 4068-4071, 2002.

KASSIANOS, G. C. **Immunization: childhood and travel health**. Oxford: Blackwell Science Ltda, ed. 3, 2000.

KHOURI, M. E.; SANTOS, V. A. D. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. **Revista do Hospital das Clínicas**. v. 59, p. 216-224, 2004.

KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. Flaviviridae: Hepatitis C virus. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields Virology**. Boston:Lippincott Williams & Wilkins. ed. 5, p. 1255-1292, 2007.

KOLYKHALOV, A. A.; MIHALIK, K.; FEINSTONE, S. M.; RICE, C. M. Hepatitis C virus encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3'nontranslated region are essential for virus replication in vivo. **Journal of Virology**. v. 74, p. 2046-2052, 2000.

LAUER, G. M.; WALKER, B. D. Hepatitis C virus infection. **New England journal of medicine**. v. 345, p. 41-51, 2001.

LEE, W. M. Hepatitis B Virus Infection. **New England journal of medicine**. v. 337, p. 1733-1745, 1997.

LEE, J. Y.; LOCARNINI, S. Hepatitis B virus: Pathogenesis, viral intermediates, and viral replication. **Clinics in Liver Disease**. v. 8, p. 301-320, 2004.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunológica**. Porto Alegre: Artmed, ed. 7, 2005.

LIAW, Y. F.; LEUNG, N.; GUAN, R.; LAU, G. K.; MERICAN, I.; MCCAUGHAN, G.; GANE, E.; KAO, J. H.; OMATA, M.; ASIAN-PACIFIC CONSENSUS UPDATE WORKING PARTY ON CHRONIC HEPATITIS B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. **Liver International**. v. 25, p. 472-489, 2005.

LIN, H. H.; WANG, L. Y.; HU, C. T.; HUANG, S. C.; HUANG, L. C.; LIN, S. S.; CHIANG, Y. M.; LIU, T. T.; CHEN, C. L. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. **Journal of Medical Virology**. v. 69, p. 471–474, 2003.

LOK, A. S.; HEATHCOTE, E. J.; HOOFNAGLE, J. H. Management of Hepatitis B: 2000 – Summary of a Workshop. **Gastroenterology**. v. 120, p. 1828-1853, 2001.

LOK A. S. Chronic hepatitis B. **New England journal of medicine**. v. 346, p. 1682-1683, 2002.

LOK, A. S.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B: update of recommendations. **Hepatology**. v. 39, p. 857-861, 2004.

MAHONEY, F. J.; KANE, M. Hepatitis B vaccine. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A. **Vaccines**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, ed. 3, p. 158-182, 1999.

MALIK, A. H.; LEE, W. M. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment Strategies for the Next Millenium. **Annals of Internal Medicine**. v. 132, p. 723-731, 2000.

MAST, E. E.; MARGOLIS, H. S.; FIORE, A. E. , BRINK, E. W.; GOLDSTEIN, S. T.; WANG, S. A.; MOYER, L. A.; BELL, B. P.; ALTER, M. J.; ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. **MMWR. Recommendations and Reports**. v. 54, p. 1–31, 2005.

MAST, E.; MAHONEY, F.; KANE, M.; MARGOLIS, H. Hepatitis B Vaccine. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A. **Vaccines**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, ed. 4, p. 299-337, 2004.

MERICAN, I.; GUAN, R.; AMARAPUKA, D.; ALEXANDER, M. J.; CHUTAPUTTI, A.; CHIEN, R. N.; HASNIAN, S. S.; LEUNG, N.; LESMANA, L.; PHIET, P. H.; SJALFOELLAH NOER, H. M.; SOLLANO, J.; SUN, H. S.; XU, D. Z. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 15, p. 1356–1361, 2000.

MILELLA, M. Neutralizing Antibodies to Recombinant Alpha-Interferon and Response to Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Liver**. v. 13, p. 146-150, 1993.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de Imunizações: PNI 25 anos**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, p. 88, 1998.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde - Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). Disponível em (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/f13.def>) acesso em 14/12/2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, ed. 4, p. 172-176, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de aconselhamento em hepatites virais** – Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, p. 52, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estado de Santa Catarina/Secretaria de Estado da Saúde/Sistema Único de Saúde/**Diretoria de Vigilância Epidemiológica - DIVE**/Programa Estadual de Hepatites Virais, Estruturação de Serviços de Referência para realização de Biópsia Hepática no estado de Santa Catarina, 2005.

MINISTERIO DA SAUDE. Plano Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites virais, Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2006. Disponível em (http://hepato.com/pnhv/Plano%20_PNHV.pdf) Acesso 31/03/2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, p. 51, 2006.

MOTTA, V. T.; WAGNER, M. B. **Bioestatística. Caxias do Sul: Educs**. São Paulo: *Robe Editorial*, 2003.

NASCIMENTO, M. C.; MAYAUD, P.; SABINO, E. C.; TORRES, K. L.; FRANCESCHI, S. Prevalence of Hepatitis B and C Serological Markers Among First-Time Blood Donors in Brazil: A Multi-Center Serosurvey. **Journal of Medical Virology**. v. 80, p. 53–57, 2008.

NIH - Consensus Statement on Management of Hepatitis C. **NIH consensus and state-of-the-science statements**. v. 19, p. 1-46, 2002.

NIH - Consensus Development Statement on Management of Hepatitis B. **NIH consensus and state-of-the-science statements**. v. 25, p. 1-29, 2008.

NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; SOARES, M. C. P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. v. 23, p.2756-2766, 2007.

OFFERGELD, R.; FAENSEN, D.; RITTER, S.; HAMOUDA, O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. **Euro Surveillance**. v. 10, p. 8-11, 2005.

OLIVEIRA, M.D.S.; MARTINS, R.M.B.; MATOS, M.A.; FERREIRA, R. C.; DIAS, M. A.; CARNEIRO, M. A.; JUNQUEIRA, A. L.; TELES, S. A. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection and high rate of response to hepatitis B virus Butang® vaccine in adolescents from low income families in Central Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 101, p. 251-256, 2006.

PALOMBA, E.; MANZINI, P.; FIAMMENGO, P.; MADERNI, P.; SARACCO, G.; TOVO, P. A. Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. **Clinical Infectious Diseases**. v. 23, p. 47-50, 1996.

PARIKH, S.; HYMAN, D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. **American Journal of Medicine**. v. 120, p. 194-202, 2007.

PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. **International Journal of Cancer**. v. 80, p. 827-841, 1999.

PARKIN, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. **International Journal of Cancer**. v. 118, p. 3030–3044, 2006.

PERRILLO, R. P.; AACH, R. D. The Clinical Course and Chronic Sequelae of Hepatitis B Virus Infection. **Seminars in Liver Disease**. v. 1, p. 15-25, 1981.

PORTARIA n°597, de 8 de abril de 2004. Humberto Costa. Ministério da Saúde. Comunidade Virtual em Vigilância Sanitária. Disponível em (http://cvirtual-anvisa.bireme.br/tiki-read_article.php?articleId=290) Acesso em 05/04/2007.

PORTARIA SAS/MS n°860, de 4 de novembro de 2002. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica B. Disponível em (http://www.unifra.br/pos/aafarm/downloads/artigo_2.pdf) Acesso em 10/10/2008.

PORTARIA SAS/MS n°863, de 4 de novembro de 2002. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica C. Disponível em (http://www.unifra.br/pos/aafarm/downloads/artigo_3.pdf) Acesso em 10/10/2008.

REHERMANN, B.; LAU, D.; HOOFNAGLE, J. H.; CHISARI, F. V. Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. **Journal of Clinical Investigation**. v. 97, p. 1655-1665, 1996.

RELATÓRIO DO GRUPO DE ESTUDOS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Disponível em (www.sbhepatologia.org.br) Acesso em 07/03/2008.

ROSINI, N.; MOUSSE, D.; SPADA, C.; TREITINGER, A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 7, p. 262-267, 2003.

SAMANDARI, T.; FIORE, A. E.; MCMAHON, B.; NEGUS, S.; HOMAN, C.; WILLIAMS, J. L. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. In: ERBELDING, E. J. **HIV update from the 43rd annual meeting of the Infectious Disease Society of America**. San Francisco: The Hopkins HIV report; v. 17, p. 3-4, 2005.

SEEFF, L.B. Natural History of Hepatitis C. **The American Journal of Medicine**. v. 107, p. 10-15, 1999.

SETO, D.; WEST, D. J.; IOLI, V. A. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. **Pediatric Infectious Disease Journal**. v. 21, p. 793-795, 2002.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infectious Diseases**. v. 5, p. 558-567, 2005.

SCHERING-PLOUGH. Peginterferon - Bula do Medicamento. Disponível em (<http://www.portaldahepatite.com.br/>) Acessado em 29/10/2008.

SILVA, L. C.; ONO, K. S. Interferon in Viral Liver Diseases: Pharmacological Aspects. **Revista do Hospital das Clínicas**. v. 51, p. 211-16, 1996.

SLOWIK, M. D.; JHAVERI, R. Hepatitis B and C Viruses in Infant and Young Children. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**. v. 16, p. 296-305, 2005.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 34, p. 69-82, 2001.

SUNG, J. L.; CHEN, D. S.; LAI, M. Y.; ET, A. L.; YU, J. Y.; WANG, T. H.; WANG, C. Y.; LEE, C. Y. Epidemiological study of hepatitis B virus infection in Taiwan. **Journal of Gastroenterology**. v. 1, p. 1-9, 1984.

TAVARES-NETO, J.; ALMEIDA, D.; SOARES, M. C.; UCHOA, R.; VIANA, S.; DARUB, R.; FARIAS, E.; ROCHA, G.; VITVITSKI, L.; PARANÁ, R. Seroprevalence of Hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon Region (Rio Branco, Acre): A Pilot Study Carried Out During a Hepatitis B Vaccination Program. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 8, p. 133-139, 2004.

THAILABONLINE: HEALTHCARE & DIAGNOSTIC INFORMATION. Natural history of chronic hepatitis C. Disponível em: (<http://www.thailabonline.com/hepatitisc.htm>) Acesso em 15/12/2008.

TELLINGHUISEN, T. L.; EVANS, M. J.; VON HAHN, T.; YOU, S.; RICE, C. M. Studying Hepatitis C Virus: Making the Best of a Bad Virus. **Journal of Virology**. v. 81, p. 8853-8867, 2007.

TOVO, P. A.; PEMBREY, L. J.; NEWELL, M. L. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network: Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. **Journal of Infectious Diseases**. v. 181, p. 419-424, 2000.

VAN DAMME, P.; VAN HERCK, K. A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. **Travel Medicine and Infectious Disease**. v. 5, p. 79-84, 2007.

VAN HERCK, K.; VAN DAMME, P.; THOELLEN, S.; MEHEUS A. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine: 8-year results. **Vaccine**. v. 16, p. 1933-1935, 1998.

VAN HERCK, K.; VAN DAMME, P.; COLLARD, F.; THOELLEN, S. Two dose combined vaccination against hepatitis A and B in healthy subjects aged 11-18 years. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v. 34, p. 1236-1240, 1999.

WATSON, B.; WEST, D. J.; CHILKATOWSKY, A.; PIERCY, S.; IOLI, V. A. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. **Vaccine**. v. 19, p. 3164-3168, 2001.

WEINBERGER, K. M.; WIEDENMANN, E.; BÖHM, S.; JILQ, W. Sensitive and accurate quantitation of hepatitis B virus DNA using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). **Journal of Virological Methods**. v. 85, p. 75-82, 2000.

WILLIAMS, I. T.; GOLDSTEIN, S. T.; TUFA, J.; TAUILLII, S.; MARGOLIS, H. S.; MAHONEY, F. J. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. **Pediatric Infectious Disease Journal**. v. 22, p. 157–163, 2003.

WONG, D. K.; TANAKA, Y.; LAI, C. L.; MIZOKAMI, M.; FUNG, J.; YUEN, M. F. Hepatitis B Virus Core-Related Antigens as Markers for Monitoring Chronic Hepatitis B Infection. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 45, p. 3942–3947, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis B vaccines. **Weekly epidemiological record**. v. 79, p. 255–263, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2007. Disponível em: (<http://www.who.int/topics/Hepatitis/es>). Acesso em 20/04/2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2008. Disponível em (<http://www.who.int/emc>). Acesso em 24/08/2008.

WRIGHT, T. L.; HOLLANDER, H.; PU, X.; HELD, M. J.; LIPSON, P.; QUAN, S.; POLITO, A.; THALER, M. M.; BACCHETTI, P.; SCHARSCHMIDT, B. F. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. **Hepatology**. v. 20, p. 1152-1155, 1994.

ZANETTI, A. R.; MARIANO, A.; ROMANÒ, L.; D'AMELIO, R.; CHIRONNA, M.; COPPOLA, R. C.; CUCCIA, M.; MANGIONE, R.; MARRONE, F.; NEGRONE, F. S.; PARLATO, A.; ZAMPARO, E.; ZOTTI, C.; STROFFOLINI, T.; MELE, A. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. **Lancet**. v. 366, p. 1379–1384, 2005.

ZARSKI, J. P.; BOHN, B.; BASTIE, A.; PAWLITSKY, J. M.; BAUD, M.; BOST-BEZEUX, F.; TRAN VAN NHIEU, J.; SEIGNEURIN, J. M.; BUFFET, C.; DHUMEAUX, D. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. **Journal of Hepatology**. v. 28, p. 27-33, 1998.

ZOU, S.; NOTARI IV, E. P.; STRAMER, S. L.; WAHAB, F.; MUSAVI, F.; DODD, R. Y.; ARCNET RESEARCH GROUP. Patterns of age- and sex-specific prevalence of major blood-borne infections in United States blood donors, 1995 to 2002: American Red Cross blood donor study. **Transfusion**. v. 44, p. 1640-1647, 2004.

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

ANEXO 2 – Dimensionamento da População

Tabela 11 – Dimensionamento da população e proposta de dimensionamento da amostra

<i>DIMENSIONAMENTO DA POPULAÇÃO</i>					
Dimen	Tipif	N_de alunos	N_coleg	%	Amostra
1	Grd	6754	16	54,19	238
2	Med	3643	15	29,23	129
3	Peq	2067	16	16,58	73
		12464	47	100,00	440

Tipo	Tipif	N_de alunos	N_coleg	%	Amostra
1	Est	2350	10	18,85	83
2	Mun	7981	29	64,03	282
3	Part	2133	8	17,12	75
		12464	47	100,00	440

Local	Tipif	N_de alunos	N_coleg	%	Amostra
1	Setor 1	2344	7	18,81	83
2	Setor 2	1144	2	9,18	40
3	Setor 3	2296	7	18,42	81
4	Setor 4	1713	6	13,74	60
5	Setor 5	934	4	7,49	33
6	Setor 6	853	3	6,84	30
7	Setor 7	957	6	7,68	34
8	Setor 8	528	4	4,24	19
9	Setor 9	1695	8	13,60	60
		12464	47	100,00	440

ANEXO 3: Escolas Selecionadas e Número de Participantes Necessários

Tabela 12 – Escolas selecionadas e o número de participantes necessários

Região e Nome da Escola	N_alunos	Tipo	Dimens
SETOR 1			
EEB XV de Junho	20	Estadual	Grande
EB Pedro Paulo Rebelo	63	Municipal	Média
SETOR 2			
Centro Ed. Cacildo Romagnani - CAIC	29	Municipal	Grande
EB Elias Adaime	11	Municipal	Média
SETOR 3			
EEB Elizabeth Konder Reis	13	Estadual	Grande
EB João Paulo II	68	Municipal	Média
SETOR 4			
Colégio Cen. Pedro Antônio Fayal	21	Particular	Grande
EB Avelino Werner	21	Municipal	Média
EEB Dep. Nilton Kucker	18	Estadual	Pequena
SETOR 5			
EB Arnaldo Brandão	19	Municipal	Grande
EEB Paulo Bauer	14	Estadual	Média
SETOR 6			
EB Gaspar da Costa Moraes	22	Municipal	Grande
EB Ariribá	8	Municipal	Média
SETOR 7			
EEB Carlos Fantini	8	Estadual	Média
EB Francisco Celso Mafra	26	Municipal	Pequena
SETOR 8			
EB Thereza B. de Athayde	15	Municipal	Média
EEB Prof. Maria N. F. Evaristo	4	Estadual	Pequena
SETOR 9			
Colégio de Aplicação da Univali	38	Particular	Grande
EEB Prof. Pedro Paulo Philippi	6	Estadual	Pequena
Centro Educ Sistema Unificado	16	Particular	Pequena
440			

ANEXO 4: Distribuição da amostragem, comparando-a com a distribuição da população.

Tabela 13 – Dimensionamento da amostra comparado à população

<i>DIMENSIONAMENTO DA AMOSTRA</i>					
Dimen	Tipif	N_de alunos	N_coleg	% Amostra	% Popul
1	Grd	238	7	54,09	54,19
2	Med	129	8	29,32	29,23
3	Peq	73	5	16,59	16,58
		440	20	100,00	100,00

Tipo	Tipif	N_de alunos	N_coleg	% Amostra	% Popul
1	Est	83	7	18,86	18,85
2	Mun	282	10	64,09	64,03
3	Part	75	3	17,05	17,12
		440	20	100,00	100,00

Local	Tipif	N_de alunos	N_coleg	% Amostra	% Popul
1	Setor 1	83	2	18,86	18,81
2	Setor 2	40	2	9,09	9,18
3	Setor 3	81	2	18,41	18,42
4	Setor 4	60	3	13,64	13,74
5	Setor 5	33	2	7,50	7,49
6	Setor 6	30	2	6,81	6,84
7	Setor 7	34	2	7,73	7,68
8	Setor 8	19	2	4,32	4,24
9	Setor 9	60	3	13,64	13,60
		440	20	100,00	100,00

ANEXO 5: Carta de Esclarecimento:



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CARTA DE ESCLARECIMENTO

A pesquisa “**Prevalência dos Marcadores das Hepatites B e C em Adolescentes de Itajaí**” está sendo realizada em parceria entre a Universidade Federal de Santa Catarina como um projeto de Pós-Graduação do curso de Farmácia, e o Instituto de Investigações Científicas do Paraná e Álvaro. Para tal, conta com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e das Secretarias Municipais e Estaduais da Saúde e da Educação.

Tal pesquisa tem por objetivo estabelecer a prevalência dos marcadores das hepatites B e C em adolescentes com idade entre 10 e 15 anos, estudantes do ensino fundamental, no município de Itajaí, Santa Catarina. O estudo dessas prevalências se dará através da medida de marcadores imunológicos presentes no sangue. Portanto, para se realizar este estudo, será necessário coletar uma amostra de sangue dos adolescentes participantes, a qual será posteriormente analisada no Instituto de Investigações Científicas do Paraná e Álvaro.

As doenças, hepatite B e hepatite C, são infecções que podem evoluir e resultar em complicações hepáticas como a cirrose hepática ou mesmo o hepatocarcinoma celular (câncer de fígado).

Para a hepatite B, existe uma vacina que por determinação do Ministério da Saúde, deveria ser aplicada em todas as crianças recém-nascidas ou até os 20 anos. Porém, sabemos que a realidade não é essa, e muitas crianças e jovens não são vacinados. Algumas vezes mesmo após a aplicação das três doses de vacina recomendadas, a imunização não ocorre, pois o organismo não produziu anticorpos ou os produziu em quantidade insuficiente para protegê-lo. Todavia esta situação deve ser comprovada através de exames laboratoriais, realizados no sangue, que pesquisam marcadores imunológicos (anticorpos) contra o vírus da hepatite B. Portanto, é muito importante a realização de tais exames, para saber se a pessoa está protegida, ou não.

Para a hepatite C, a qual não possui vacina, também é importante verificar, através de exames laboratoriais do sangue, se a pessoa já teve algum contato com o vírus. Assim, o tratamento pode ser iniciado o quanto antes, se necessário.

A participação nesta pesquisa será importante, pois os adolescentes terão a oportunidade de saber seus resultados com total **segurança e sigilo** e sem custos para o participante, ou seja, **gratuitamente**.

É importante lembrar que a escolha dos adolescentes que participarão da pesquisa se dará por **sorteio**, dentre aqueles cuja participação for previamente consentida através da assinatura do **Termo de Consentimento** em anexo, pelo responsável. Esse sorteio se torna necessário, visto que o número de exames a serem realizados é bastante **limitado**.

Quaisquer dúvidas e informações podem ser esclarecidas e/ou fornecidas pela equipe de pesquisadores: pesquisadora principal Gabriela Chiochetta Tonial: (47) 9925.5909 e seu orientador Profº Dr. Arício Treitinger: (48) 3271.9 712 – Ramal 202

Agradecemos à atenção e a colaboração com a pesquisa.

Gabriela Chiochetta Tonial
Pesquisadora responsável

ANEXO 6: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, responsável pelo(a) menor de idade _____, após ser esclarecido(a) sobre a pesquisa **“Prevalência dos Marcadores das Hepatites B e C em Adolescentes da Região Metropolitana de Itajaí”**, que será realizada junto à Universidade Federal de Santa Catarina em parceria com o Instituto de Investigações Científicas do Paraná e Álvaro, aceitei espontaneamente a participação do(a) menor acima citado(a) nesta pesquisa. Da mesma forma, concordo que ele(a) forneça uma amostra de sangue venoso a ser coletado da veia localizada no antebraço, como normalmente realizado em coleta de sangue para a realização de exames laboratoriais, a fim de que sejam realizados os exames que permitem verificar se ele teve contato com o vírus causador da hepatite B e/ou com o vírus causador da hepatite C, bem como se apresenta imunidade para a infecção pelo vírus causador da hepatite B. Todos os exames serão realizados no Instituto de Investigações Científicas do Paraná e Álvaro, situado no município de Cascavel, Paraná. Em caso de negatividade de infecção e de imunidade ao vírus da hepatite B, o adolescente será orientado à vacinação, e em caso de positividade de infecção, tanto com o vírus da hepatite B quanto com o vírus da hepatite C, à busca de acompanhamento médico especializado. Embora os procedimentos de coleta de sangue sejam idênticos àqueles aplicados rotineiramente, fui detalhadamente esclarecido(a) dos riscos que este procedimento apresenta (como pequenos hematomas no local da venopunção). Estou ciente de que esta pesquisa é feita sem fins lucrativos para mim e para os pesquisadores, e que ela é confidencial, não sendo o meu nome ou do menor pelo qual sou responsável, objeto em qualquer de suas fases. Fui esclarecido(a), ainda, de que o sangue de meu filho(a) não será utilizado para a realização de pesquisa genética de qualquer natureza. Concordo, portanto, com a publicação dos resultados obtidos na pesquisa, preservadas essas condições. Estou consciente da importância desta pesquisa, de que os resultados dos exames realizados nos serão disponibilizados e de que seus significados serão detalhadamente esclarecidos, bem como também nos serão fornecidos quaisquer outros esclarecimentos, caso se façam necessários.

Itajaí, ____/____/____

NOME COMPLETO DO(A) PACIENTE: _____

DATA DE NASCIMENTO DO(A) PACIENTE: ____/____/____

NOME COMPLETO DA MÃE: _____

RG: _____ CPF: _____

RUA: _____ Nº _____

COMPLEMENTO: _____

BAIRRO: _____ CEP: _____

CIDADE: _____

TELEFONE(S) PARA CONTATO: _____

Assinatura do responsável

Telefones para contato: ProfºDr. Arício Treitinger: (48)3271.9712–Ramal 20 2 / (48)8804.1841 e
Gabriela Chiochetta Tonial: (47)9925.5909

ANEXO 7: Declarações e pareceres dos órgãos envolvidos

