



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANDRÉIA ROYER VOIGT

**Prevalência dos Marcadores Sorológicos das Hepatites B e C em
Crianças e Adolescentes da Região Metropolitana de Florianópolis,
Santa Catarina**

Florianópolis
2009



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANDRÉIA ROYER VOIGT

**Prevalência dos Marcadores Sorológicos das Hepatites B e C em
Crianças e Adolescentes da Região Metropolitana de Florianópolis,
Santa Catarina**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmácia, área de concentração Análises Clínicas, sob a orientação do Prof. Dr. Arício Treitinger.

Florianópolis

2009

(Espaço destinado à folha de apresentação)

“O rio atinge seus objetivos porque aprendeu a contornar obstáculos”

Lao-Tsé

Para Evandro...
... por todo apoio, incentivo, compreensão e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina, aos professores e funcionários da Graduação e da Pós-graduação em Farmácia – Análises Clínicas, que tanto contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal.

Ao Hospital Universitário, principalmente ao Laboratório de Análises Clínicas deste, aos bioquímicos, técnicos de laboratório e funcionários, que colaboraram e contribuíram, não apenas com esta pesquisa, mas em todo o processo de minha formação.

Aos Laboratórios de Análises Clínicas da Grande Florianópolis que colaboraram e assim, tornaram possível a execução da presente pesquisa.

A todos os participantes voluntários.

Ao farmacêutico-bioquímico do Hospital Universitário, Miguel Strazer Neto, pela realização das análises sorológicas.

Ao professor Dr. Arício Treitinger, pela orientação e confiança em mim depositada.

Aos meus pais Mario e Elma e minhas irmãs Patrícia, Fernanda e Letícia, que mesmo estando longe na maior parte do tempo, sempre acreditaram em mim, deram apoio, incentivo, amor e estrutura para chegar cada vez mais longe. Pai e mãe, a vocês dedico minha eterna gratidão.

Ao Evandro, por todo amor, carinho, compreensão, apoio e incentivo. Você é meu exemplo de força, dedicação e persistência. Obrigada por estar sempre ao meu lado. Te amo.

Às minhas grandes amigas Ângela, Silvana e Samira, que desde os tempos de graduação têm sido minhas companheiras e, presentes ou não, sempre me deram força e acreditaram em mim. Obrigada pela amizade de vocês.

A todos aqueles que acreditaram em mim e que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa e a todos aqueles que fazem parte da minha vida, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Prevalência dos marcadores sorológicos das hepatites B e C em crianças e adolescentes da região metropolitana de Florianópolis, Santa Catarina

Introdução: As hepatites B e C apresentam índices preocupantes de morbidade e mortalidade, e constituem um problema de saúde pública para muitos países. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, cerca de 15% da população está infectada com o HBV, e menos de 1% com o HCV. Todavia, a prevalência específica dos marcadores sorológicos, por faixa etária, permanece desconhecida.

Objetivo: Este estudo objetivou determinar a prevalência sorológica dos marcadores de infecção e imunidade para o HBV e o HCV nas crianças e adolescentes com idade entre 10 e 16 anos que residem na região metropolitana de Florianópolis, estado de Santa Catarina.

Métodos: O grupo de estudo foi formado por crianças e adolescentes entre 10 e 16 anos, residentes na região metropolitana de Florianópolis, cujo sangue foi testado, independentemente da razão, nos Laboratórios de Análises Clínicas da mesma região. As amostras sanguíneas foram coletadas no período compreendido entre maio de 2007 e agosto de 2008, em 14 Laboratórios de Análises Clínicas distribuídos na região de interesse. Um total de trezentos e oitenta e quatro indivíduos participou deste estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina, e consentimentos informados por escrito foram obtidos dos responsáveis legais de cada participante, tendo em vista que todos os sujeitos da pesquisa encontravam-se com idade abaixo da maioridade legal (18 anos). Os marcadores sorológicos para o HBV e o HCV (HBsAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBs e anti-HCV) foram determinados através do Teste Imunoenzimático de Micropartículas (MEIA) - AxSYM System® - utilizando kits diagnósticos da Abbott®, e seguindo recomendações do fabricante. Todos os testes sorológicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis.

Resultados: Todos os 384 adolescentes (100%) tiveram resultados negativos para HBsAg e anti-HBc IgM. Apenas dois indivíduos (0,52%) tiveram anti-HBc total positivo. Entre os indivíduos estudados, 226 (58,85%) apresentaram títulos de anti-HBs $\geq 10,0$ mUI/mL, 121 (31,1%) apresentaram anti-HBs $< 10,0$ mUI/mL, e 37 (9,64%) não apresentaram títulos de anti-HBs. Em relação ao anti-HCV, todos os 384 (100%) adolescentes apresentaram resultados negativos para este marcador.

Conclusão: O presente estudo mostrou uma baixa prevalência das infecções por HBV e HCV. Além disso, verificou-se um grande número de crianças e adolescentes (90,36%) com marcador de imunidade para o HBV positivo. Destes, 89,94% apresentaram positividade para o anti-HBs provavelmente devido à vacinação, pois os mesmos apresentaram os marcadores de infecção negativos, implicando assim, na efetividade do Programa Nacional de Imunizações para a Hepatite B, na região de estudo. Estes resultados mostram ainda um progresso em direção ao controle das hepatites B e C no Brasil.

Unitermos: HBV, HCV, anti-HBs, anti-HBc, HBsAg, anti-HCV, soro prevalência.

ABSTRACT

Prevalence of hepatitis B and C serological markers among children and adolescents in the metropolitan region of Florianópolis, Santa Catarina

Background: Hepatitis B and C present preoccupant rates of morbidity and mortality, and are a health public problem for many countries. In Brazil, according to Ministry of Health, about 15% of population is infected by HBV and less than 1% by HCV. Nevertheless, the age-specific prevalence of HBV and HCV markers remains unknown.

Objective: This study aimed to determine the seroprevalence of HBV and HCV markers of infection and immunity in children and adolescents between 10 to 16 years old who live in the metropolitan area of Florianópolis, state of Santa Catarina.

Methods: The studied group was formed by children and adolescents between 10 to 16 years old, residents in the metropolitan area of Florianópolis, whose blood was tested, regardless the reason, in Clinical Analysis Laboratories of the same region. The blood samples were obtained between May 2007 and August 2008 in 14 Clinical Analysis Laboratories distributed around the region of interest. A total of three hundred and eighty four individuals were enrolled in this study. The study was approved by the Ethical Committees of the Federal University of Santa Catarina. A written informed consent was obtained from the legal responsible persons of each participant since all subjects were under the legal majority age (18 years old). Serological markers for HBV and HCV (HBsAg, total anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs and anti-HCV) were determined through Microparticle Enzyme Immunosorbant Assay (MEIA) - AxSYM System[®] - by using commercial diagnostic kits (Abbott[®]), and following the instructions provided by the producer. All laboratory assays were performed at the Clinical Analysis Laboratory of University Hospital of Federal University of Santa Catarina, in Florianópolis.

Results: All 384 adolescents (100%) were negative for HBsAg and anti-HBc IgM. Only two (0.52%) were positive for total anti-HBc. Among the studied individuals, 226 (58.85%) presented titers of anti-HBs ≥ 10.0 mIU/mL, 121 (31.51%) presented anti-HBs < 10.0 mIU/mL, and 37 (9.64%) did not present titers of anti-HBs. Regarding to anti-HCV, all 384 adolescents (100%) presented negative results for this marker.

Conclusion: This study showed a low prevalence of HBV and HCV infections. In addition, it was verified a great number of children and adolescents (90.36%) who were positive for the seroprotection marker anti-HBs. Of these, 89.94% presented positive results for anti-HBs probably due to vaccination, because they were negative for infection markers, which implies that the National Immunization Program for Hepatitis B has been effective in the studied region. These results show progress towards the control of hepatitis B and C infections in Brazil.

Key words: HBV, HCV, anti-HBs, anti-HBc, HBsAg, anti-HCV, seroprevalence.

SUMÁRIO

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
SUMÁRIO	IX
LISTA DE ABREVIACÕES	X
1. INTRODUÇÃO	11
1.1. HEPATITE B	11
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B	15
1.2. HEPATITE C	16
1.2.1. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C	17
1.3. PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DAS HEPATITES B E C	18
1.4. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA	19
2. OBJETIVOS	21
2.1. OBJETIVO GERAL	21
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3. ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO	22
4. DISCUSSÃO	36
5. CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS	49
ANEXO B – MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52

LISTA DE ABREVIACOES

ALT	Alanina-aminotransferase
Anti-HBc IgM	Anticorpo do tipo IgM contra as proteínas do <i>core</i> (núcleo) do vírus da hepatite B
Anti-HBc total	Anticorpos contra as proteínas do <i>core</i> (núcleo) do vírus da hepatite B (anticorpos do tipo IgG + IgM)
Anti-HBe	Anticorpo contra o HBeAg
Anti-HBs	Anticorpo contra o HBsAg
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	Aspartato-aminotransferase
HBeAg	Antígeno de envelope do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
OMS	Organização Mundial de Saúde

1. INTRODUÇÃO

As infecções causadas pelos vírus das hepatites B e C ainda são uma preocupação de saúde pública para muitos países. Apesar de todos os avanços na profilaxia, diagnóstico e tratamento destas hepatites, estas continuam sendo as principais causas de doenças crônicas do fígado, sobretudo a cirrose e o carcinoma hepatocelular (FATTOVICH et al., 2004; PARKIN et al., 2004; REHERMANN; NASCIMBENI, 2005).

1.1. Hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus DNA da família *Hepadnaviridae*. Em sua estrutura, o vírus apresenta antígenos importantes imunologicamente: na superfície, o antígeno s (HBsAg), que também é encontrado nas partículas virais não-infectantes esféricas ou tubulares, e no núcleo, o antígeno *core* da hepatite B (HBcAg) e o antígeno e da hepatite B (HBeAg). Ainda no núcleo, o HBV possui uma molécula de DNA parcialmente dupla-fita e uma enzima DNA-polimerase com atividade de transcriptase reversa (SHEPARD et al., 2006).

O HBV é transmitido através da exposição por via percutânea ou da mucosa, ao sangue ou outros fluidos infectados. A transmissão deste vírus tem sido observada em várias formas de contato humano: perinatal/mãe-filho (SHIRAKI, 2000); através do convívio com alguém infectado, principalmente portadores da forma crônica (DAVIS; WEBER; LEMON, 1989); sexualmente (ALTER; MARGOLIS, 1990); através do compartilhamento de agulhas, seringas, entre outros utensílios, por usuários de drogas injetáveis (LEVINE; VLAHOV; NELSON, 1994), ou procedimentos de tatuagem e acupuntura (KENT, 1988; LIMENTANI et al., 1979); e de forma ocupacional, em centros de saúde (GUNSON, 2003). Os portadores da forma crônica da hepatite B são uma das principais fontes de transmissão da doença, pois o HBV permanece estável e infectante em superfícies do meio-ambiente por pelo menos sete dias. Portanto, a transmissão pode ocorrer também de forma indireta, através de superfícies e outros objetos contaminados (SHEPARD et al., 2006).

A infecção pelo HBV pode resultar em um quadro subclínico ou assintomático, em uma hepatite aguda auto-limitada ou em uma hepatite fulminante. As pessoas infectadas com o HBV podem também desenvolver uma infecção

crônica, a qual pode evoluir para uma cirrose ou um carcinoma hepatocelular. Um fator determinante da probabilidade de cronificação da hepatite é a idade no momento da infecção (MCMAHON et al., 1985). Mais de 90% dos recém-nascidos infectados, 25 a 50% das crianças entre 1 e 5 anos de idade, e 6 a 10% das crianças maiores de 5 anos e adultos, desenvolvem infecção crônica. Os indivíduos imunossuprimidos, como pacientes de hemodiálise e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por exemplo, também estão no grupo de alto risco de desenvolvimento da infecção crônica (HADLER et al., 1991; HYAMS, 1995).

Embora um número considerável de indivíduos com infecção crônica possa permanecer assintomático com o passar dos anos, sem desenvolver maiores complicações, 15% a 25% dos portadores da forma crônica morrem prematuramente de cirrose e carcinoma hepatocelular (BEASLEY et al., 1981; FATTOVICH et al., 2004; MCMAHON et al., 1990; PARKIN et al., 2001; REHERMANN; NASCIMBENI, 2005).

Em relação ao diagnóstico da hepatite B, uma combinação de testes bioquímicos, sorológicos e virológicos, aliados às características histológicas do tecido hepático têm sido usados para diagnosticar e classificar a infecção pelo HBV. A mensuração bioquímica das aminotransferases séricas (alanina-aminotransferase [ALT] e aspartato-aminotransferase [AST]) é utilizada como marcador de lesão do parênquima hepático. A AST e a ALT não são específicas para nenhum tipo de hepatite, porém, a dosagem sorológica destas enzimas de modo seriado se torna muito importante no acompanhamento da doença e de sua progressão (EASL CONSENSUS, 2003).

Os testes sorológicos qualitativos para detecção dos antígenos (HBsAg e HBeAg) e anticorpos do HBV (anti-HBs, anti-HBc total e IgM e anti-HBe) encontram-se amplamente disponíveis e padronizados (DECKER, 1998). Testes quantitativos para o anti-HBs são utilizados principalmente no monitoramento da resposta à vacina da hepatite B, e para direcionar a dosagem da imunoglobulina específica da hepatite B (HBIG), quando o uso desta é indicado. Já os testes qualitativos do anti-HBc IgM são utilizados na diferenciação da hepatite aguda da crônica (EASL CONSENSUS, 2003).

A hepatite aguda é definida pelas manifestações abruptas de dano hepático (clínicas, bioquímicas e/ou histológicas) que ocorrem em um período de até seis meses após a exposição ao HBV e que desaparecem em seis meses desde o

início dos sintomas. O diagnóstico é baseado na elevação dos níveis sorológicos das aminotransferases e no aparecimento do HBsAg e do anti-HBc IgM no soro do paciente (EASL CONSENSUS, 2003). O HBeAg, marcador de replicação viral, correlacionado com alta infectividade, está normalmente presente nas fases iniciais da doença. A hepatite aguda geralmente evolui para a cura quando o HBsAg é depurado do organismo, e aparece no soro o anti-HBs, marcador que indica imunidade ao HBV (SHEPARD et al., 2006).

A hepatite fulminante é definida como uma forma severa da hepatite B que é complicada pela encefalopatia, em um indivíduo sem histórico de infecção prévia pelo HBV. Nos pacientes com hepatite B fulminante, o HBsAg pode não ser detectável no momento do diagnóstico, que então depende apenas da presença do anti-HBc IgM (EASL CONSENSUS, 2003).

Na hepatite crônica, há um quadro inflamatório persistente no fígado. O HBsAg está presente no soro e há evidências histológicas de necrose inflamatória ou níveis séricos de aminotransferases que não podem ser explicados por qualquer outro motivo de dano hepático (EASL CONSENSUS, 2003). A persistência do HBsAg por mais de seis meses, juntamente com um resultado de anti-HBc IgM negativo e de anti-HBc total (anticorpos do tipo IgM mais os do tipo IgG), ou apenas de anti-HBc IgG positivos levam ao diagnóstico da hepatite crônica. Não há o aparecimento no soro do anticorpo anti-HBs, já que o antígeno HBsAg costuma persistir por décadas, não sendo depurado da circulação. Em relação ao HBeAg, para muitos portadores da infecção crônica, este se torna indetectável em algum ponto – normalmente uma década ou mais – após a infecção aguda, e esta mudança geralmente indica um decréscimo da replicação viral (SHEPARD et al., 2006).

A infecção pelo HBV e, conseqüentemente as complicações dela decorrentes, podem ser prevenidas através da vacinação. Em 1982 foi licenciada a primeira vacina da hepatite B, derivada de plasma inativado. Logo, porém, esta foi substituída pelas vacinas produzidas através da tecnologia de DNA recombinante, que começaram a ser fabricadas a partir de 1986 (EASL CONSENSUS, 2003).

Inicialmente, os programas de imunização foram direcionados à prevenção da infecção pelo HBV em casos de exposição ocupacional, bem como, para pessoas cujo estilo de vida apresentasse risco de infecção. Em 1991, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a recomendar que a vacina da

hepatite B fosse introduzida nos programas de imunização de todos os países, na infância e adolescência, até o ano de 1997 (KANE, 1996; VAN DAMME; KANE; MEHEUS, 1997).

No Brasil, em 1996, a vacinação contra o HBV era recomendada a todas as crianças menores de um ano de idade, e a adolescentes menores de 15 anos em alguns estados, como Santa Catarina e outros, onde a prevalência era mais elevada. Em 2001 houve ampliação da faixa etária para todos os indivíduos menores de 20 anos de idade, em todo o território nacional (BRASIL, 2008). Em 2004, foram instituídos o Calendário Básico de Vacinação da Criança, o Calendário de Vacinação do Adolescente e ainda o Calendário de Vacinação do Adulto e do Idoso. A vacina da hepatite B tornou-se a partir daí, integrante do Calendário Básico de Vacinação da Criança e do Calendário de Vacinação do Adolescente (BRASIL, 2004).

O esquema básico de vacinação consiste de uma seqüência de três doses, sendo o intervalo entre a primeira e a segunda dose, de 30 dias, e entre a primeira e a terceira dose, de 180 dias. Recomenda-se que a primeira dose seja aplicada já nas primeiras 12 horas após o nascimento, para prevenir a transmissão perinatal, pois a vacina da hepatite B é também altamente efetiva na imunoprofilaxia pós-exposição (BRASIL, 2004). Quando fornecida juntamente com a imunoglobulina específica para hepatite B, em 12 a 24 horas após o nascimento, seguida da complementação do esquema de vacinação, há um índice de prevenção da infecção de 89 a 98% das crianças nascidas de mães HBsAg e HBeAg positivas (GREENBERG, 1993).

De forma geral, esta é uma vacina muito eficiente com proteção de 95%, com variação de 80 a 100% entre aqueles indivíduos submetidos ao esquema de vacinação completo (DAVIS, 2005). Considera-se proteção quando os títulos de anticorpos contra o HBsAg (anti-HBs) são maiores que 10,0mUI/mL, quando testados 30 a 60 dias após o término da vacinação (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1985, 1987; INTERNATIONAL GROUP, 1988). Entretanto, após completo o esquema de vacinação, as concentrações de anti-HBs vão diminuindo com o passar dos anos, podendo chegar a níveis inferiores a 10,0mUI/mL. Apesar do critério adotado para estabelecer concentrações de proteção do anti-HBs ($\geq 10,0$ mUI/mL), estudos recentes mostram que a memória imunológica seria capaz de prevenir infecções sintomáticas ou crônicas, mesmo quando os títulos de anti-HBs se tornam indetectáveis (BANATVALA; VAN DAMME; OEHEN, 2001; BIALEK

et al., 2008; DENTINGER et al., 2005; FERREIRA; SILVEIRA, 2006; GIAMBI et al., 2008; MCMAHON et al. 2005; WANG et al., 2004; WEST; CALANDRA, 1996; ZANETTI et al., 2005).

1.1.1. Epidemiologia da hepatite B

De acordo com a OMS, estima-se que cerca de dois bilhões de pessoas estejam infectados com o HBV em todo mundo. Destes, aproximadamente 360 milhões são portadores crônicos do vírus, e possuem risco de desenvolver uma doença hepática relacionada a este. Aproximadamente um terço dos casos de cirrose e metade dos casos de carcinoma hepatocelular pode ser atribuído à infecção crônica pelo HBV. Estima-se que o HBV seja responsável por 500.000 a 700.000 mortes por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que pelo menos 15% da população já entrou em contato com o HBV e que cerca de 1% da população apresenta doença crônica relacionada a este vírus. A hepatite B, em decorrência da extensão territorial do Brasil e das diferenças econômicas e culturais do país, se distribui de modo diferenciado em cada Região. No final da década de 80 e início da década de 90 considerava-se que ocorriam três padrões de distribuição da hepatite B: alta endemicidade, com prevalência superior a 7% de HBsAg, na Região Amazônica, alguns locais do Espírito Santo e oeste de Santa Catarina; endemicidade intermediária, com prevalência entre 2 e 7% de HBsAg, nas Regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste e; baixa endemicidade, com prevalência abaixo de 2% de HBsAg na Região Sul do país (BRASIL, 2008).

Entretanto, esse padrão vem se modificando em conseqüência da implementação da vacinação contra a hepatite B, que teve seu início no Brasil em 1989. A Região Sul, categorizada anteriormente como de baixa endemicidade, apresenta prevalência moderada no oeste de Santa Catarina e alta endemicidade no oeste do Paraná. A Região Sudeste, como um todo, apresenta baixa endemicidade, com exceção do sul do Espírito Santo e do nordeste do estado de Minas Gerais, onde ainda são encontradas altas prevalências. A Região Centro-Oeste, por sua vez, apresenta baixa endemicidade, com exceção do norte do Mato-Grosso, com prevalência moderada. A Região Nordeste como um todo, encontra-se em situação de baixa endemicidade (BRASIL, 2008).

1.2. Hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV) é um RNA vírus pertencente à família *Flaviviridae*. Foi identificado pela primeira vez nos Estados Unidos, como o principal agente causador da hepatite pós-transfusional não-A e não-B (CHOO et al., 1989). O genoma do HCV possui cerca de 9.400 nucleotídeos, com uma fase de leitura aberta que codifica um polipeptídeo com cerca de 3.010 aminoácidos, consistindo de domínios estruturais e não estruturais (HOUGHTON et al., 1991).

O HCV é transmitido primariamente através da exposição a sangue infectado. Entretanto, em cerca de 50% dos casos nenhum fator ou via de transmissão pode ser identificado (VAN DAMME et al., 1998). Outros fatores de transmissão como a via sexual, a perinatal e o convívio com um indivíduo infectado são reconhecidos, mas não de todo aceitos, já que dados conflitantes têm emergido acerca da presença do vírus em fluidos corporais que não o sangue (DIENSTAG, 1997; MEMON, M.I.; MEMON, M.A., 2002; TAHAN et al., 2005). Alguns autores encontraram total ausência do vírus no esperma, na saliva, na secreção vaginal e em outros fluidos (VAN DAMME et al., 1998). Porém, outros autores têm documentado a presença de antígenos específicos do HCV no sêmen de indivíduos infectados (FRIED et al., 1992; KOTWAL et al., 1992).

Os fatores de risco para a infecção com o HCV incluem abuso de drogas intravenosas, hemodiálise, transfusão de sangue ou derivados, tatuagem, comportamento sexual de risco, exposição em unidades de saúde, transplante de órgãos de doadores HCV-positivos, e o compartilhamento de utensílios para uso de drogas inaláveis, como a cocaína (DI BISCEGLIE, 1998; CONRY-CANTILENA et al., 1996; MEMON, M.I.; MEMON, M.A., 2002; SHARARA AI et al., 1996).

Os aspectos mais alarmantes da infecção pelo HCV são a alta taxa de persistência do vírus e a habilidade deste de induzir doença crônica do fígado. O vírus é capaz de se replicar com uma taxa de mutação elevada, o que resulta em uma série de variantes distintas imunologicamente, ou quasispecies, que permitem que o vírus escape ao controle imunológico, conferindo à infecção uma alta taxa de persistência no organismo (CERNY; CHISARI, 1999; FARCI et al., 2000). Com isso, mais de 80% dos pacientes com infecção aguda pelo HCV progridem para a forma crônica (SEEFF, 1997). Após 10 a 20 anos da infecção, cerca de 20% a 30% dos pacientes com hepatite C crônica progridem para a cirrose (DI BISCEGLIE et al.,

1991). Outra conseqüência da infecção crônica pelo HCV é o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (FATTOVICH et al., 2004; KIYOSAWA et al., 1990; PARKIN et al., 2004; REHERMANN; NASCIMBENI, 2005).

O diagnóstico clínico da infecção pelo HCV é baseado na detecção do anticorpo contra o HCV (anti-HCV) através de um teste sorológico do tipo imunoenzimático - ELISA, ou de um teste de *imunoblot* recombinante. Este último, porém, tem sido mais usado como um teste confirmatório, devido ao seu alto custo. No entanto, nas fases iniciais da infecção, a detecção do anti-HCV é menos sensível, e uma infecção ativa pode não ser diferenciada de uma infecção passada. Nestes casos, um teste de biologia molecular, que utiliza a detecção direta do RNA viral, se faz necessário. O uso de um método qualitativo tem se mostrado eficiente no diagnóstico confirmatório. Já os testes quantitativos, por sua vez, têm sido úteis no acompanhamento da resposta ao tratamento com antiviral (NIH CONSENSUS, 2002).

Assim como na hepatite B, a dosagem sorológica das aminotransferases ALT e AST, de modo seriado, pode também ser útil no acompanhamento da hepatite C, no que diz respeito à progressão da doença e/ou resposta ao tratamento (NIH CONSENSUS, 2002).

1.2.1. Epidemiologia da hepatite C

De acordo com informações da OMS, estima-se que o número de pessoas infectadas com o HCV seja de 170 milhões, cerca de 3% da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

No Brasil, ainda não existem estudos capazes de estabelecer a real prevalência da hepatite C. Os poucos dados epidemiológicos são fornecidos passivamente, por estudos com populações específicas, como os doadores de sangue. Dados obtidos em 2002 pela rede de hemocentros, a partir de pré-doadores de sangue, mostraram que a distribuição do HCV variou entre as regiões brasileiras: 0,62% no Norte, 0,55% no Nordeste, 0,28% no Centro-Oeste, 0,43% no Sudeste e 0,46% no Sul (BRASIL, 2008).

1.3. Prevalência e incidência das hepatites B e C

Estudos epidemiológicos enfocando a distribuição das hepatites B e C no Brasil são escassos e, geralmente, se limitam a estudos de incidência.

A incidência é definida pelo número de novos casos de uma determinada doença, surgidos em uma determinada população, em um determinado intervalo de tempo. Os estudos de incidência parecem ser mais freqüentes devido à relativa facilidade de obtenção de dados. Estes dados podem ser obtidos junto à Secretaria de Vigilância Epidemiológica, sem maiores impedimentos ou complicações, tendo em vista a hepatite se tratar de uma doença de notificação compulsória, portanto, não sendo necessária a pesquisa direta com a população. O número de notificações, porém, não reflete a real incidência da infecção, pois grande parte dos acometidos apresenta formas assintomáticas, sendo dificilmente captados. O próprio sistema de notificação adotado pela Vigilância Epidemiológica no Brasil deixa a desejar, já que se encontra em diferentes níveis de implantação e funcionamento, nas diferentes regiões brasileiras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Em estudo realizado por Chávez et al. (2003), foi traçado um panorama da infecção por hepatite B no Brasil, na Região Sul e no estado de Santa Catarina para o período de 1996 a 2002, em termos de incidência. Os resultados encontrados mostraram o Sul como a região brasileira que apresentou maior incidência de hepatite B no período de 1997 a 1999. Porém, é possível que este dado esteja refletindo uma maior eficiência dos sistemas de notificação, em relação às outras regiões do país. Este estudo também mostrou que a maior incidência de hepatite B foi observada na faixa etária dos 20 aos 49 anos para Santa Catarina e acima dos 30 anos para o Brasil.

Por outro lado, a prevalência é definida pelo número total de casos de uma determinada doença, existentes em uma determinada população e em um determinado momento temporal. Para a determinação da prevalência, é necessária a avaliação da população através de uma amostragem, e o estabelecimento do percentual de casos positivos. Portanto, os estudos de prevalência encontram uma dificuldade muito maior para sua realização, já que a obtenção de uma amostragem populacional se trata de uma prática bastante difícil, principalmente quando se necessitam de dados obtidos através de exames que requerem um procedimento invasivo, como uma punção sangüínea. Em conseqüência disto, os estudos de

prevalência encontrados na literatura brasileira geralmente são direcionados a uma população específica, como doadores de sangue ou soropositivos para o HIV (ANDRADE et al., 2006; NASCIMENTO et al., 2008; PEREIRA et al., 2006; ROSINI et al., 2003; TREITINGER et al., 1999; TREITINGER et al., 2000). Uma exceção é o estudo de Miranda et al. (2000), que determinou a prevalência dos marcadores sorológicos da hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue, em unidades de saúde de São Paulo. Neste estudo verificou-se uma prevalência de 13,9% de positividade para os marcadores de infecção HBsAg e/ou anti-HBc, com uma tendência de aumento proporcional à idade.

Para estimar a freqüência das hepatites virais nas diversas regiões brasileiras e identificar os fatores de risco associados a estas infecções, o Ministério da Saúde vem realizando um estudo de soro prevalência das hepatites A, B e C, de base populacional nas capitais do Brasil, em parceria com diversas Universidades Federais e Estaduais. A fase de campo já foi concluída nas regiões Nordeste, Centro Oeste, Sul, Sudeste e no Distrito Federal e os resultados preliminares estão sendo analisados. Em 2008 o inquérito foi iniciado nas capitais da região Norte. Porém, os dados obtidos através deste inquérito ainda não foram disponibilizados na página oficial do Ministério da Saúde na internet (www.portal.saude.gov.br).

1.4. Justificativa da pesquisa

A determinação da prevalência dos marcadores sorológicos de infecção e imunidade das hepatites B e C se faz necessária para o conhecimento da distribuição destas doenças no Brasil, principalmente devido o caráter heterogêneo da distribuição das hepatites virais no país, e da carência de maiores informações. Assim, verificada a importância de conhecer estes dados epidemiológicos, este estudo propõe o estabelecimento destes índices na região metropolitana de Florianópolis, em crianças e adolescentes que se encontram na faixa etária de 10 a 16 anos de idade e que residem nesta localidade.

A escolha da faixa etária a ser estudada se justifica pelo fato de que o início do contato com os vírus que transmitem as hepatites B e C, através dos seus vários modos de transmissão, comumente ocorre entre os 10 e os 16 anos de idade. A iniciação em algumas práticas como relações sexuais, *body-piercing*, tatuagens, uso de drogas, são alguns exemplos de possíveis contatos com estes vírus, daí a importância desta população estar consciente e informada dos meios de prevenção

destas doenças e, principalmente, de estar vacinada contra a hepatite B. Além disso, a análise desta faixa etária nos permite avaliar a efetividade do programa de vacinação no estado, que tem pelo menos 15 anos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

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 crianças e adolescentes com idade entre 10 e 16 anos, residentes na região metropolitana de Florianópolis.

2.2. Objetivos específicos

- I. Estabelecer, na população estudada:
 - A prevalência do marcador HBsAg
 - A prevalência dos marcadores anti-HBc IgM e total
 - A prevalência do marcador anti-HBs
 - A prevalência do marcador anti-HCV
- II. A partir dos resultados encontrados para o marcador de imunidade anti-HBs, fazer uma análise do impacto do Programa Nacional de Imunização para a hepatite B na região em estudo.

3. ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers among children and adolescents in the South Brazilian region - metropolitan area of Florianópolis, Santa Catarina

Andréia Royer Voigt¹, Miguel Strazer Neto², Arício Treitinger¹

¹ Clinical Analysis Department, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

² Hospital of Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

Address correspondence and reprint to: Prof. Dr. Arício Treitinger – Federal University of Santa Catarina, Health Science Center, Clinical Analysis Department, Campus Universitário Trindade, Zip Code: 88010-970 – Florianópolis – Santa Catarina – Brazil.

Phone: +55 (48) 3721 9712. Fax: +55 (48) 3721 9542

E-mail: aricio@ccs.ufsc.br

Abstract

Hepatitis B and C are important causes of morbidity and mortality around the world. In Brazil, according to Ministry of Health, about 15% of population is infected by HBV and less than 1% by HCV. Nevertheless, the age-specific prevalence of HBV and HCV markers remains unknown. This study aimed to determine the seroprevalence of HBV and HCV markers of infection and immunity in children and adolescents between 10 to 16 years old who live in the metropolitan area of Florianópolis, state of Santa Catarina, South of Brazil. Three hundred and eighty four individuals were enrolled in this study. Serological markers for HBV and HCV (HBsAg, total anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs and anti-HCV) were determined through Microparticle Enzyme Immunosorbant Assay (MEIA) - AxSYM System® - by using commercial diagnostic kits (Abbott®). All 384 adolescents (100%) were negative for HBsAg and anti-HBc IgM. Only two (0.52%) were positive for total anti-HBc. Among the studied individuals, 226 (58.85%) presented titers of anti-HBs \geq 10.0mIU/mL, 121 (31.51%) presented anti HBs $<$ 10.0mIU/mL, and 37 (9.64%) did not present titers of anti-HBs. Regarding to anti-HCV, all 384 adolescents (100%) presented negative results for this marker. In conclusion, this study showed a low prevalence of HBV and HCV infections. In addition, it was verified a great number of children and adolescents (89.84%) who were positive for the seroprotection marker anti-HBs, implying that the National Immunization Program Protocol for Hepatitis B has been effective in the studied region.

Key words: HBV, HCV, anti-HBs, anti-HBc, HBsAg, anti-HCV, seroprevalence.

Introduction

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are the most common causes of liver disease worldwide [1]. Both viruses can be transmitted parenterally, sexually and perinatally, with perinatal and sexual transmission being more common for HBV [2,3] than for HCV [4]. Despite progress on prophylaxis, diagnostic and treatment of these infections, they still are one of the major causes of chronic liver disease, such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma [5,6].

According to the World Health Organization (WHO) it is estimated that, currently, more than 2 billion of the global population had been infected with HBV. Of these, approximately 360 million are chronically infected and at risk of serious illness and death from liver cirrhosis and liver cancer, diseases that are estimated to cause 500,000 to 700,000 deaths each year worldwide [7].

Also according to WHO estimates, about 170 million people, 3% of the world's population, are infected with HCV and are at risk of developing liver cirrhosis and/or liver cancer [8].

In Brazil, the Ministry of Health estimates that 15% of the population has been in contact with HBV and not less than 1% of the population has chronic disease [9]. However, there are not studies revealing the real prevalence of HCV among Brazilians [10]. Data obtained from blood donor banks, in 2002, showed a different distribution of the illness among Brazilian regions. In the North region it was found an incidence of 0.62%, in the Northeast 0.55%, in the West-Center 0.28%, in the Southeast 0.43% and in the South 0.46% [11].

Due to Brazil's territorial extension and its economic and cultural differences, hepatitis B and C infection rates are different in each region [11]. Epidemiologic studies regarding to the distribution of these illnesses in Brazil are uncommon. In general, such studies focus the incidence rather than prevalence, like in the study of Charles et al., which demonstrated the incidence of hepatitis B in the South region of Brazil from the year of 1997 to 1999 [12].

The main reason for the predominance of incidence studies rest in the way how the data are collected. The term incidence refers to the number of new cases of infection, emerged in a certain population, in a determined interval of time. Therefore, incidence studies do not need to deal with population directly, because this information is obtained from health public organization, like Epidemiologic Vigilance.

On the other hand, the prevalence is established by the total number of positive cases of infection, in a certain population at specific time. And to get the prevalence rates, tests with population are needed. In fact, the difficulty in gathering the needful number of blood samples among the ordinary population is the main reason for this lack of prevalence studies [13]. So, these studies are almost always performed in specific groups, like blood donors [14-17] or HIV-seropositive patients [18,19]. Therefore, the age-specific prevalence of HBV and HCV serological markers among adolescent remains unknown [9,10].

Hepatitis B and C are important diseases and have serious consequences. Prevention is the best alternative to control their spread. For hepatitis C there is not a vaccine, and its prevention is reached only by educational programs, but for hepatitis B vaccination exists and is essential. The prevention of hepatitis B by vaccination is one of the most efficient tools to avoid the transmission of the virus.

In 1989, the vaccination against hepatitis B began in some regions of Brazil, for specific groups. Some years later, it was enlarged to more regions and to children younger than one year old, as well as to high risk populations. Afterwards, the coverage of the vaccine was amplified for health students and militaries, and then, for adolescents up to 15 years old in some Federal States. Regarding specifically to Santa Catarina, in 1993 the vaccination was recommended to children younger than four years old, and in 1996, to children up to fifteen years old. In 2001 the immunization was extended to whole Brazilian territory, comprehending the population up to nineteen years old [11].

This study aimed to determine the prevalence of HBV and HCV infection in children and adolescents between 10 to 16 years old who live in the metropolitan area of Florianópolis, state of Santa Catarina, in South Brazil. For this purpose, serological assays of hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis B core antigen (total anti-HBc and anti-HBc IgM), and hepatitis C antibody (anti-HCV) were performed. Moreover, one pretends to determine the prevalence of marker for immunity to hepatitis B in the same population, using antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs), allowing one evaluates the effectiveness of the National Immunization Program Protocol for hepatitis B.

Material and Methods

The studied group was formed by children and adolescents between 10 to 16 years old, residents in the metropolitan area of Florianópolis, whose blood was tested, regardless of the reason, in the Clinical Analysis Laboratories of the same region. An additional amount of blood was drawn from the same venous puncture site used to collect the original sample for the testing assigned to the patient at the Clinical Analysis Laboratory. The blood samples were obtained between May 2007 and August 2008 in 14 Clinical Analysis Laboratories distributed in the region of interest.

The study was approved by the Ethical Committees of the Federal University of Santa Catarina. A written informed consent was obtained from the legal responsible persons of each participant since all subjects were under the legal majority age (18 years old).

The minimum number of samples n was defined by [20]:

$$n = \frac{z\alpha^2 pq}{E^2}$$

where α is the confidence interval, z is the corresponding value of α at normal curve, p is the probability of finding the studied phenomenon, q ($q=1-p$) is the complementary part of probability, and E is the admissible error. In this study a confidence interval of 95% was adopted. Thus, $\alpha=0.05$ and $z=1.96$. Unknown prevalence markers at studied population makes p equals 50% ($p=0.5$) and, consequently, q equals 0.5. The admissible error was bounded in 5% ($E=0.05$). Using such criteria the minimum sample number was defined as 384, number reached at the end of the study.

The collected blood samples were centrifuged to separate the serum, which was forwarded then to laboratorial analysis. Serological markers for HBV and HCV (HBsAg, total anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs and anti-HCV) were determined through Microparticle Enzyme Immunosorbant Assay (MEIA) - AxSYM System®, by using commercial diagnostic kits (Abbott®) and following the instructions provided by the producer. All laboratory assays were performed at the Clinical Analysis Laboratory of University Hospital of Federal University of Santa Catarina, in Florianópolis. Then, prevalence of each serological marker was established according to sex.

Results

The main characteristics of the 384 children and adolescents are showed at Table 1. All 384 adolescents (100%) were negative for HBsAg (Table 2) and anti-HBc IgM (Table 3). Only two adolescents (0.52%) were positive for total anti-HBc (Table 4). Among the studied individuals, 226 (58.85%) presented concentrations of anti HBs \geq 10.0mIU/mL, 121 (31.51%) presented anti HBs $<$ 10.0mIU/mL, and 37 (9.64%) did not present titers of anti-HBs (Table 5). Thirty seven individuals were negative for all HBV markers studied, 345 (89.84%) were positive only for anti-HBs and 2 (0.52%) were positive for anti-HBs and total anti-HBc (Table 6). Regarding to anti-HCV, all individuals presented negative results for this marker (Table 7).

Table 1. Study population demographics

	Adolescents (n=384)
Sex	
male	163 (42.45%)
female	221 (57.55%)
Age at enrollment (years; mean \pmSD)	12.59 \pm 2.02
Residential location	
Florianópolis	241 (62.76%)
Metropolitan area	143 (37.24%)

Table 2. Prevalence of HBsAg according to sex

Sex	HBsAg (+)	HBsAg (-)
male	0 (0%)	163 (42.45%)
female	0 (0%)	221 (57.55%)
Total	0 (0%)	384 (100%)

*HBsAg: hepatitis B surface antigen

Table 3. Prevalence of anti-HBc IgM according to sex

Sex	anti-HBc IgM (+)	anti-HBc IgM (-)
male	0 (0%)	163 (42.45%)
female	0 (0%)	221 (57.55%)
Total	0 (0%)	384 (100%)

*Anti-HBc IgM: antibody (immunoglobulin M) to hepatitis B core antigen

Table 4. Prevalence of total anti-HBc according to sex

Sex	total anti-HBc (+)	total anti-HBc (-)	Total
male	2 (0.52%)	161 (41.93%)	163 (42.45%)
female	0 (0%)	221 (57.55%)	221 (57.55%)
Total	2 (0.52%)	382 (99.48%)	384 (100%)

*Total anti-HBc: antibodies (immunoglobulin M and G) to hepatitis B core antigen

Table 5. Prevalence of anti-HBs according to sex

Sex	anti-HBs=0.0mIU/mL	0.0>anti-HBs<10.0mIU/mL	anti-HBs≥10.0mIU/mL	Total
male	17 (4.43%)	50 (13.02%)	96 (25.00%)	163 (42.45%)
female	20 (5.21%)	71 (18.49%)	130 (33.85%)	221 (57.55%)
Total	37 (9.64%)	121 (31.51%)	226 (58.85%)	384 (100%)

* Anti-HBs: antibody to hepatitis B surface antigen

Table 6. Comparison of HBV markers prevalence according to sex

Sex	total anti-HBc (+)	total anti-HBc (-)	total anti-HBc (-)	Total
	anti-HBc IgM (-)	anti-HBc IgM (-)	anti-HBc IgM (-)	
	HBsAg (-)	HBsAg (-)	HBsAg (-)	
	anti-HBs (+)	anti-HBs (-)	anti-HBs (+)	
male	2 (0.52%)	17 (4.43%)	144 (37.50%)	163 (42.45%)
female	0 (0%)	20 (5.21%)	201 (52.34%)	221 (57.55%)
Total	2 (0.52%)	37 (9.64%)	345 (89.84%)	384 (100%)

* Total anti-HBc: antibodies (immunoglobulin M and G) to hepatitis B core antigen; *anti-HBc IgM: antibody (immunoglobulin M) to hepatitis B core antigen; *HBsAg: hepatitis B surface antigen; *anti-HBs: antibody to hepatitis B surface antigen

Table 7. Prevalence of anti-HCV according to sex

Sex	anti-HCV (+)	anti-HCV (-)
male	0 (0%)	163 (42.45%)
female	0 (0%)	221 (57.55%)
Total	0 (0%)	384 (100%)

* Anti-HCV: hepatitis C antibody

Discussion

According to Ministry of Health, the South region of Brazil is considered as a low prevalence region of hepatitis B infection (less than 2% of population is positive for HBsAg) [11]. The few prevalence studies in Brazil have showed low numbers for infection markers [13,14,16,19]. Miranda et al. [19] established prevalence of hepatitis B serological markers among 632 individuals submitted to blood tests in health centers of Ribeirão Preto, São Paulo. Such data were collected between 1994 and 1995. They found 0.3% of prevalence for HBsAg, specifically found in two individuals aged more than 60 years. Regarding to anti-HBc, it was found a prevalence of 13.9%. However, there was no case of positive anti-HBc in the age-group of 10 to 19 years old.

Furthermore, prevalence of HBV infection markers has been decreasing in last years [13,16]. Rosini et al. [16] estimated prevalence of serological markers for HBV infection among blood donors in Santa Catarina in the years of 1999, 2000 and 2001. They found HBsAg prevalence of 0.98% (1999), 0.84% (2000) and 0.64% (2001), and anti-HBc prevalence of 8.83% (1999), 7.09% (2000) and 5.35% (2001). In the present study, a very low prevalence of HBV infection was found, like in the studies presented before. Only two individuals (0.52%) presented an infection marker of hepatitis B (total anti-HBc) positive. Furthermore, they presented negative results for anti-HBc IgM and HBsAg. The anti-HBc IgM negative means that contact was not recent, whereas the HBsAg negative means that virus was depurated of the organism. Such results characterize a past cured infection.

Regarding to immunity, the majority of the studied population in this work (58.85%) presented anti-HBs \geq 10.0mIU/mL, criterion adopted to establish protective concentrations [21-23]. Moreover, 31.51% of the individuals presented titers of anti HBs < 10.0mIU/mL. The remainder 9.64% did not present titers of anti-HBs.

The anti-HBs is responsible for the immunity against HBV. In addition to cured infections, it is generally acquired through vaccination. Primary vaccination with a three-dose series of hepatitis B vaccine results in seroprotection (defined as the development of anti-HBs at a concentration greater than 10 mIU/mL) in > 95% of vaccinated infants and children [21-23]. However, following completion of the primary series, anti-HBs concentrations decline and may fall below 10.0mIU/mL after several years. Despite the criterion adopted to establish protective concentrations of anti-HBs ($\geq 10.0\text{mIU/mL}$), recent studies argue the immunologic memory would be capable of preventing chronic or symptomatic infections even after anti-HBs declines to undetectable concentrations in vaccinated ones [24-32].

Based on previous discussion, one concludes that all individuals in this study, who presented positive titers of anti HBs and were negative for infection markers (89.84%), may have been vaccinated (Table 6). Actually, one can say that hepatitis B vaccination coverage in the region of study is probably higher than 90%, on account of a small number of individuals (approximately 5%) who are not responsive to this vaccine.

Concerning to Brazilian Immunization Program, the range of vaccination coverage for children and adolescents is not available, just for infants under one year old. In this population, the vaccination coverage for hepatitis B in the state of Santa Catarina has reached 95% in the last years [33].

The Secretariat of Epidemiologic Vigilance, department subordinate to the Brazilian Ministry of Health, does not have a database referent to the vaccination program. Pertinent information such as who was vaccinated, whether the vaccination schedule was completed and when it was accomplished can be obtained just through vaccination cards. Since the majority of the adolescents enrolled in this study did not present the vaccination cards, it is not know if individuals without titers of anti-HBs (9.64%) represent not-vaccinated individuals, if they were vaccine primary nonresponders or if their antibodies titers declined over time. Even though the vaccination cards were available, it would not be possible to have sure about these information, because Secretariat of Health does not have control in the expedition of these cards, and it is common people have more than one.

On the other hand, the prevalence rates found in the present study (Table 5) are very similar to those showed in Italy [29], in which among 1,212 vaccinated children (mean

age 10.9 years), 64% presented titers of anti-HBs ≥ 10.0 mUI/mL, 27% presented antibody titers less than 10.0 mUI/mL, and 9% presented undetectable amounts. Regarding to infection markers, only one child presented anti-HBc positive in the Italian study [29], compared to two found in ours. In both studies, there was no case of HBsAg positive.

Regarding to HCV infection, in the present study, all 384 adolescents (100%) were negative for this marker (anti-HCV), which means none infection case in the studied population. Such result was not surprising due to the HCV modes of transmission and the age-group of the studied population. In fact, one of the few Brazilian's studies about hepatitis C prevalence, carried out in São Paulo, demonstrated an estimated HCV prevalence of 1.42%. This specific infection occurred more frequently among adults 30 years of age or older, with the prevalence reaching a peak of 3.80% among the group aged 50 to 59 years [34]. In addition, Rosini et al. [16] estimated the anti-HCV prevalence among blood donors in Santa Catarina, in the years of 1999, 2000 and 2001. They found a prevalence of 0.41% in Florianópolis region; number a little bit higher than found in the state of Santa Catarina as a whole (0.35%).

The lack of data relative to child and adolescents in Brazil makes difficult a deep comparison of the results obtained in this study. Most of studies deal with specific groups. The prevalence found in studies with blood donors, for example, refers to an age-group higher than the object of the present study, since the minimum age for blood donor is 18 years old. On the other hand, HIV seropositive groups are not good representatives for a population in general because they refer to a group of individuals with a high risk of HBV and HCV infection due to the common modes of transmission between such diseases. Hence, more studies with children and adolescents are needed to confirm the results observed in the present study.

Despite the uncertainties, the results observed in this study reveal a good perspective for the future. A low prevalence of HBV and HCV infection and a high prevalence of HBV immunity among children and adolescents show progress towards the control of hepatitis B and C infections in Brazil. However, it is important to keep or even improve educational programs, especially because there is not a vaccine for the HCV prevention. As a matter of fact, diseases which have the same mode of transmission, like hepatitis B, hepatitis C and AIDS, could share the same prevention campaigns.

Conclusion

In conclusion, this study showed a low seroprevalence of HBV and HCV infections among children and adolescents in the metropolitan area of Florianópolis, Santa Catarina, South of Brazil. In addition, a large number of individuals presented titers of the seroprotection marker anti-HBs, implying that National Immunization Program Protocol for hepatitis B has been effective in the studied region. Besides low prevalence of HBV and HCV infections, prevention campaigns are important to remind children and adolescents how these infections can be prevented, mainly HCV, which does not have a vaccine for its prevention.

References

- [1] Rehermann B., Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-229.
- [2] Bond W.W., Petersen N.J., Favero M.S. Viral hepatitis B: aspects of environmental control. *Health Lab Sci* 1977; 14: 235–252.
- [3] Alter M.J., Margolis H.S. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1529–1541.
- [4] Tahan V., Karaca C., Yildirim B., et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 821-824.
- [5] Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
- [6] Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: (suppl) S35–S50.
- [7] World Health Organization. Programmes and projects - Immunization service delivery and accelerated disease control – New vaccines and technologies - Hepatitis B. 2008. (http://www.who.int/immunization_delivery/new_vaccines/hepb/en/index.html).
- [8] World Health Organization. Programmes and projects – Media centre - Fact sheet n° 164 - Hepatitis C. 2000. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>).
- [9] Hepatite B: Glossário de doenças. Programa Nacional de Hepatites Virais. (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=27151) (*in portuguese*).
- [10] Hepatite C: Glossário de doenças. Programa Nacional de Hepatites Virais. (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=27220) (*in portuguese*).
- [11] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008 (*in portuguese*).
- [12] Chávez J.H., Campana S.G., Haas P. Panorama de hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 14 (2): 91-96.
- [13] Miranda L.V.G., Passos A.D.C., Figueiredo J.F.C., et al. Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde. *Journal of Public Health* 2000, 34 (3): 286-291.
- [14] Andrade A.F.B., Silva M.O., Silva S.G.C., et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006, 101 (6): 673-676.

- [15] Nascimento M.C., Mayaud P., Sabino E.C., et al. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol* 2008; 80: 53-57.
- [16] Treitinger A., Spada C., Ferreira L.A.P., et al. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among blood donors and HIV-1 infected patients in Florianópolis-Brazil. *Braz J Infect Dis* 2000; 4 (4):192-196.
- [17] Rosini N., Mousse D., Spada C. Treitinger A. Seroprevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis* 2003; 7 (4): 262-267.
- [18] Treitinger A., Spada C., Silva E.L., et al. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis-Brazil. *Braz J Infect Dis* 1999; 3 (1):1-5.
- [19] Pereira R.A.R.A., Mussi A.D.H., Silva V.C.A., Souto F.J.D. Hepatitis B virus infection in HIV-positive population in Brazil: results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 34.
- [20] Motta V.T., Wagner M.B. *Bioestatística*. Caxias do Sul, RS: Educ; São Paulo, SP: Robe Editorial, 2003. (*in portuguese*).
- [21] Centers for Disease Control. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Recommendations for protection against viral hepatitis. *Morb Mortal Wkly Rep* 1985; 34: 313-324, 329-335.
- [22] Centers for Disease Control. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Update on hepatitis B prevention. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 38: 353-360, 366.
- [23] International Group. Immunization against hepatitis B. *Lancet* 1988; 1: 875-76.
- [24] West D.J., Calandra G.B. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*; 14 (11): 1019-1027, 1996.
- [25] Banatvala J., Van Damme P., Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*. v. 19, p. 877-885, 2001.
- [26] Wang R.X., Boland G.J., Hattum J.V., De Gast G.C. Long term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (2): 260-263.
- [27] McMahon B.J., Bruden D.L., Petersen K.M., et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142: 333-341.

- [28] Dentinger C.M., McMahon B.J., Butler J.C., et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 786-792.
- [29] Zanetti A.R., Mariano A., Romanò, L., et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1379-1384.
- [30] Ferreira C.T., Silveira T.R. Viral hepatitis prevention by immunization. *J. Pediatr* 2006; 82 (3) suppl: S55-S66.
- [31] Giambi C., Bella A., Barale A., et al. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infect Dis* 2008; 8:100.
- [32] Bialek S.R., Bower W.A., Novak R. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis b vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 881-885.
- [33] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação - Santa Catarina. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007 (*in portuguese*).
- [34] Focaccia R., Conceição O.J., Sette H.J., et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infect Dis* 1998; 2: 269-284.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo determinou a prevalência dos marcadores sorológicos de infecção para a hepatite B (HBsAg, anti-HBc total e IgM) e hepatite C (anti-HCV), assim como a prevalência do marcador sorológico de imunidade para a hepatite B (anti-HBs). A população alvo foi constituída de crianças e adolescentes com idade entre 10 e 16 anos, residentes na região metropolitana de Florianópolis.

Os resultados obtidos demonstraram uma baixa prevalência das infecções causadas pelos vírus da hepatite B (0,52%) e da hepatite C (0,0%). A prevalência encontrada para o marcador de imunidade à hepatite B, o anti-HBs (achado isolado, com marcadores de infecção negativos) foi considerada elevada (89,84%), confirmando a efetividade do Programa Nacional de Imunizações para a Hepatite B na região de estudo.

Os baixos números encontrados para a infecção pelo HBV condizem com os dados do Ministério da Saúde, que enquadra a Região Sul do Brasil como região de baixa prevalência, ou seja, com menos de 2% de HBsAg na população em geral (BRASIL, 2008). Porém, dados específicos para a faixa etária dos 10 aos 16 anos não são encontrados na literatura.

Alguns dos poucos estudos de prevalência de marcadores realizados no Brasil são citados a seguir. Miranda et al., (2000) estabeleceram a prevalência dos marcadores sorológicos da hepatite B em 632 indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde de Ribeirão Preto, São Paulo. Os dados foram coletados entre 1994 e 1995. Os resultados encontrados por eles foram 0,3% para o HBsAg, encontrado apenas em 2 indivíduos com mais de 60 anos de idade, e 13,9% para o anti-HBc. Entretanto, não houve nenhum caso de soropositividade para o anti-HBc na faixa etária dos 10 aos 19 anos.

Rosini et al., (2003) estimaram a prevalência dos marcadores de infecção do HBV entre doadores de sangue em várias regiões do estado de Santa Catarina, para o período de 1999 a 2001. Os resultados encontrados para o HBsAg foram 0,98% (1999), 0,84% (2000) e 0,64% (2001). Para o anti-HBc, as prevalências encontradas foram 8,83% (1999), 7,09% (2000) e 5,35% (2001).

Nascimento et al., (2008), em estudo multicêntrico realizado no ano de 2003, envolvendo doadores de sangue primários, encontraram prevalência do anti-HBc de 5,25% para as mulheres e 4,31% para os homens, com uma média de

4,64%, se ignorada a diferença entre sexos. Para o HBsAg, uma prevalência de 0,68% foi encontrada para as mulheres e de 0,18% para os homens, com uma média de 0,35%, se ignorada a diferença entre sexos.

Andrade et al., (2006) estabeleceram a prevalência do HBsAg e do anti-HBc em doadores de sangue do estado do Rio de Janeiro entre os anos de 1998 e 2005. Uma média de 0,27% foi encontrada para o HBsAg e de 3,68% para o anti-HBc, sendo que o HBsAg variou de 0,36% em 1998, para 0,14% em 2005, e o anti-HBc variou de 6,12% em 1998 para 2,05% em 2005.

É importante lembrar, porém, que a idade mínima para doação de sangue é 18 anos, portanto, as prevalências encontradas em estudos que envolvem tal população se referem a uma faixa etária mais elevada do que a objeto deste estudo. A falta de dados referentes à prevalência do HBV entre crianças e adolescentes torna difícil uma comparação mais aprofundada dos resultados obtidos na presente pesquisa.

Devido à existência de uma vacina específica para a prevenção da hepatite B, e de esta constar do Calendário Nacional de Imunizações, os baixos índices de infecção encontrados neste estudo, cuja população alvo se encontra na faixa etária onde a vacinação é recomendada, podem indicar que esta população provavelmente encontra-se imunizada. Porém, tal afirmativa só pode ser confirmada através dos resultados obtidos para o marcador de imunidade anti-HBs.

Em relação ao HCV, a ausência de casos positivos para infecção com este vírus também vai ao encontro dos poucos dados disponíveis sobre prevalência da hepatite C no Brasil. Geralmente, uma prevalência maior é encontrada na população adulta, muito provavelmente devido aos meios de transmissão desta doença.

Focaccia et al., (1998) em estudo realizado na cidade de São Paulo, estimaram a prevalência do anti-HCV em 1,42% na população geral. Esta infecção específica ocorreu com mais frequência entre adultos com 30 anos ou mais, sendo que a prevalência alcançou um pico de 3,8% entre aqueles indivíduos com idade entre 50 e 59 anos.

Rosini et al., (2003) estimaram a prevalência do anti-HCV entre doadores de sangue de várias regiões do estado de Santa Catarina, para o período de 1999 a 2001. A prevalência encontrada para o anti-HCV foi de 0,35% na média, e de 0,41% para a região de Florianópolis.

Andrade et al., (2006) estabeleceram a prevalência do anti-HCV para doadores de sangue do estado do Rio de Janeiro entre os anos de 1998 a 2005, e encontraram uma média de 0,90%.

No estudo multicêntrico feito por Nascimento et al., (2008) entre doadores de sangue primários, a prevalência encontrada para o anti-HCV foi de 0,97% para as mulheres e de 0,38% para os homens, com uma média de 0,58%, se ignorada a diferença entre sexos.

Também aqui, pela falta de dados referentes à prevalência do HCV entre crianças e adolescentes, uma comparação mais aprofundada dos resultados obtidos no presente estudo é difícil de ser realizada. Considerando os meios de transmissão deste vírus, é provável que a população mais jovem ainda não teve contato direto com o HCV, ou mesmo este vírus possui baixa circulação no meio em que vive esta população, daí a importância de se realizar campanhas de prevenção para evitar que esta população venha a se infectar com este vírus no futuro, já que não existe uma vacina.

Na realidade, mesmo com a baixa prevalência também encontrada para a hepatite B, demonstrada neste estudo na população mais jovem, campanhas de prevenção direcionadas a esta mesma população são essenciais para evitar que estes números aumentem. Tais campanhas podem englobar as várias doenças que possuem os mesmos meios de transmissão, como a AIDS e as hepatites B e C.

Os resultados mais interessantes deste estudo dizem respeito ao marcador de imunidade anti-HBs, pois é possível avaliar o impacto e a efetividade do Programa Nacional de Imunizações para a Hepatite B, com base nestes resultados.

O anti-HBs é responsável pela imunidade contra o HBV, desenvolvendo-se em resposta a uma infecção passada que evoluiu para a cura, quando então ele é detectado no soro juntamente com a presença do anti-HBc total ou IgG, ou em resposta à vacinação, quando então aparece como marcador isolado. A vacina contra o HBV, quando ministradas as três doses recomendadas, gera um título mínimo de 10mUI/mL de anti-HBs, mensurados 30 a 60 dias após a última dose, título este, declarado como protetor. Entretanto, os títulos de anti-HBs tendem a diminuir com o tempo, chegando a níveis muito inferiores ao declarado protetor, por vezes tornando-se indetectáveis. O tempo decorrido desde a vacinação até a queda dos títulos de anticorpos é variável, e depende de uma série de fatores. O tipo da vacina, se derivada do plasma ou recombinante, a idade no momento da vacinação,

contatos posteriores com o próprio HBV, ou ainda, o recebimento de mais de três doses da vacina, podem ser alguns dos fatores que influenciam na diminuição dos títulos de anti-HBs (DEITINGER et al., 2005).

Muitos estudos têm sido realizados com o intuito de verificar por quanto tempo os anticorpos gerados na vacinação permanecem responsivos ao estímulo infeccioso. Até o momento, levando-se em consideração o tempo decorrido desde o início da vacinação mundial contra a hepatite B, se comprovou a ativação destes anticorpos e a elevação dos seus títulos sorológicos frente a um estímulo infeccioso, no caso uma dose de reforço da própria vacina, por pelo menos 16 anos (WEST; CALLANDRA, 1996; MCMAHON et al., 2005; ZANETTI et al., 2005; FERREIRA; SILVEIRA, 2006; GIAMBI et al., 2008; BIALEK; BOWER; NOVAK, 2008). Esta resposta imunológica parece estar comprovada pela presença de células T e células B de memória (BANATVALA; VAN DAMME; OEHEN, 2001; WANG et al., 2004).

No caso deste estudo, o objetivo não foi determinar se os indivíduos vacinados permaneciam responsivos, mas sim, conhecer a cobertura vacinal do programa de vacinação. Tal conhecimento pode ser inferido de acordo com o percentual de positividade para o anti-HBs na população, independente do valor de seus títulos, levando-se em consideração apenas a população não reagente para os marcadores de infecção.

Portanto, com base nos resultados obtidos na pesquisa, pode-se dizer que a cobertura vacinal contra a hepatite B, na região estudada, provavelmente é superior a 90%, pois se sabe que há um remanescente de cerca de 5% dos indivíduos vacinados que não imunizam. De fato, de acordo com o último relatório de situação do estado de Santa Catarina, publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2007), Santa Catarina vem atingindo nos últimos anos a meta de 95% de cobertura vacinal, para menores de 1 ano. Dados específicos sobre cobertura vacinal de crianças maiores de 1 ano e adolescentes, porém, não estão disponíveis.

Com o objetivo de controlar a hepatite B através da vacinação, um esforço global promovido pela OMS tem sido feito para que se alcance 95% de cobertura vacinal de crianças menores de um ano, em todos os países. Alguns países como os EUA, a Itália, a China e mesmo a Arábia Saudita já alcançaram este patamar (ALFALEH et al., 2008; MELE; STROFFOLINI; ZANETTI, 2002; STANWYCK et al.,

2006; ZHOU; WU; ZHUANG, 2009). No caso do Brasil, nem todas as regiões alcançaram este nível de cobertura vacinal, mas se encaminham para tal.

O presente estudo mostrou o caso específico da região metropolitana de Florianópolis, mas outros estudos estão sendo realizados em outras cidades do estado de Santa Catarina, com o objetivo conhecer melhor a situação das hepatites virais B e C. Assim como, o Inquérito Nacional de base populacional que está sendo realizado nas capitais brasileiras, quando finalizado, certamente trará o conhecimento da prevalência destas infecções.

Apesar das incertezas, os resultados deste estudo revelam boas perspectivas para o futuro. A baixa prevalência de infecção pelo HBV e HCV, assim como a alta prevalência de imunidade ao HBV entre crianças e adolescentes mostram um progresso em direção ao controle das hepatites B e C no Brasil. Entretanto, é importante que se ampliem os programas educacionais relacionados a estas doenças, especialmente porque não existe uma vacina para a prevenção da hepatite C. Na verdade, as doenças que compartilham as mesmas vias de transmissão, como a hepatite B, a hepatite C e a AIDS poderiam ser focadas nas mesmas campanhas de prevenção.

5. CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou uma baixa prevalência de infecção das hepatites B (0,52%) e C (0,0%), entre crianças e adolescentes com 10 a 16 anos, residentes na região metropolitana de Florianópolis. Além disso, um grande número de indivíduos (89,84%) apresentou títulos do marcador de imunidade para o HBV, sem, no entanto, apresentar marcadores de infecção positivos, implicando na efetividade do Programa Nacional de Imunizações para a Hepatite B na região de estudo.

Apesar da baixa prevalência verificada na população estudada, campanhas de prevenção são muito importantes para manter estes números baixos e lembrar as crianças e os adolescentes como estas infecções podem ser prevenidas, principalmente o HCV, que não possui uma vacina desenvolvida para sua prevenção.

REFERÊNCIAS¹

ALFALEH, F.; ALSHEHRI, S.; ALANSARI, S.; ALJEFFRI, M.; ALMAZROU, Y.; SHAFFI, A.; ABDU, A.A. Long-term protection of hepatitis B vaccine 18 years after vaccination. *The Journal of Infection*. v. 57, p. 404-409, 2008.

ALTER, M.J.; MARGOLIS, H.S. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *The Medical Clinics of North America*. v. 74, p. 1529–1541, 1990.

ANDRADE, A.F.B.; SILVA, M.O.; SILVA, S.G.C.; MOTTA, I.J.F.; 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, n. 6, p. 673-676, 2006.

BANATVALA, J., VAN DAMME, P.; OEHEN, S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*. v. 19, p. 877–885, 2001.

BEASLEY, R.P.; LIN, C.C.; HWANG, L.Y.; CHIEN C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*. v. 2, p.1129–1133, 1981.

BIALEK, S.R.; BOWER, W.A.; NOVAK, R. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis b vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. v. 27, p. 881–885, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº597, de 8 abril 2004. Institui, em todo o território nacional, o calendário de vacinação. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 12 abr. 2004. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação - Santa Catarina. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais. *Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 116 p. Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Recommendations for protection against viral hepatitis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. v. 34, p. 313-324, 329-335, 1985.

¹ABNT – NBR 6023/2002

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Update on hepatitis B prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. v. 38, p. 353-360, 366, 1987.

CERNY, A.; CHISARI, F.V. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology*. v. 30, p. 595-601, 1999.

CHÁVEZ, J.H.; CAMPANA, S.G.; HAAS, P. Panorama de hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. *Revista Panamericana de Salud Publica*. v. 14, n. 2, p. 91-96, 2003.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. v. 244, p. 359-362, 1989.

CONRY-CANTILENA, C.; VAN RADEN, M.; GIBBLE, J.; MELPOLDER, J.; OBAID SHAKIL, A.; VILADOMIU, L.; CHEUNG, L.; DIBISCEGLIE, A.; HOOFNAGLE, J.; SHIH, J.W.; KASLOW, R.; NESS, P.; ALTER, H.J. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. v. 334, n. 26, p. 1691-1696, 1996.

DAVIS, J.P. Experience with hepatitis A and B vaccines. *The American Journal of Medicine*. v. 118, n. 10A (suppl), p. 7S-15S, 2005.

DAVIS, L.G.; WEBER, D.J.; LEMON, S.M. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. v. 1, p. 889-893, 1989.

DECKER, R.H. Diagnosis of acute and chronic hepatitis. In: Zuckermann, A.; Thomas, H., editors. *Viral Hepatitis*. London: Churchill Livingstone, p. 201-215, 1998.

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. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. v. 24, p. 786-792, 2005.

DI BISCEGLIE, A.M. Hepatitis C. *Lancet*. v. 351, p. 351-355, 1998.

DI BISCEGLIE, A.M.; GOODMAN, Z.D.; ISHAK, K.G.; HOOFNAGLE, J.H.; MELPOLDER, J.C.; ALTER, H.J. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology*. v. 14, p. 969-974, 1991.

DIENSTAG, J.L. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology*, v. 26, n. 1 (suppl), p. 66S-70S, 1997.

EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. *Journal of Hepatology*. v. 39 (suppl) p. S3–S25, 2003.

FARCI, P.; SHIMODA, A.; COIANA, A.; DIAZ, G.; PEDDIS, G.; MELPOLDER, J.C.; STRAZZERA, A.; CHIEN, D.Y.; MUNOZ, S.J.; BALESTRIERI, A.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*. v.288, p. 339-344, 2000.

FATTOVICH, G.; STROFFOLINI, T.; ZAGNI, I.; DONATO, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. v. 127 (suppl), p. S35–S50, 2004.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Viral hepatitis prevention by immunization. *Journal of Pediatrics*. v. 82, n. 3 (suppl), p. S55-S66, 2006.

FOCACCIA, R.; CONCEIÇÃO, O.J.; SETTE, H.J.; SABINO, E.; BASSIT, L.; NITRINI, D.R.; LOMAR, A.V.; LORENÇO, R.; SOUZA, F.V.; KIFFER, C.R.; SANTOS, E.B.; GONZALES, M.P.; SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; RISCAL, J.R.; FISCHER, D. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. v. 2, p. 269-284, 1998.

FRIED, M.W.; SHINDO, M.; FONG, T. L.; FOX, P.C.; HOOFNAGLE, J.H.; DI BISCEGLIE, A.M. Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. v. 102, p. 1306-1308, 1992.

GIAMBI, C.; BELLA, A.; BARALE, A.; MONTU, D.; MARCHISIO, M.; ODDONE, M.; ZITO, S.; RAPICETTA, M.; CHIONNE, P.; MADONNA, E.; CIOFI DEGLI ATTI, M.L. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infectious Diseases*. v. 8, p.100, 2008.

GREENBERG, D.P. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. v. 12, p. 438–445, 1993.

GUNSON, R.N.; SHOUVAL, D.; ROGGENDORF, M.; ZAAIJER, H.; NICHOLAS, H.; HOLZMANN, H.; DE SCHRYVER, A.; REYNDERS, D.; CONNELL, J.; GERLICH, W.H.; MARINHO, R.T.; TSANTOULAS, D.; RIGOPOULOU, E.; ROSENHEIM, M.; VALLA, D.; PURO, V.; STRUWE, J.; TEDDER, R.; AITKEN, C.; ALTER, M.; SCHALM, S.W.; CARMAN, W.F.; EUROPEAN CONSENSUS GROUP. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *Journal of Clinical Virology*. v.27, p. 213–230, 2003.

HADLER, S.C.; JUDSON, F.N.; O'MALLEY, P.M.; ALTMAN, N.L.; PENLEY, K.; BUCHBINDER, S.; SCHABLE, C.A.; COLEMAN, P.J.; OSTROW, D.N.; FRANCIS, D.P. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to

prior human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases*. v. 163, p. 454-459, 1991.

HOUGHTON, M.; WEINER, A.; HAN, J.; KUO, G.; CHOO, Q.L. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology*. v. 14, p. 381-388, 1991.

HYAMS, K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Disease*. v. 20, p. 992-1000, 1995.

INTERNATIONAL GROUP. Immunization against hepatitis B. *Lancet*. v. 1, p. 875-876, 1988.

KANE, M. Global status of hepatitis B immunization. *Lancet*. v. 348, p. 696, 1996.

KENT, G.P.; BRONDUM, J.; KEENLYSIDE, R.A.; LAFAZIA, L.M.; SCOTT, H.D. A large outbreak of acupuncture-associated hepatitis B. *American Journal of Epidemiology*. v. 127, p. 591-598, 1988.

KIYOSAWA, K.; SODEYAMA, T.; TANAKA, E.; GIBO, Y.; YOSHIZAWA, K.; NAKANO, Y.; FURUTA, S.; AKAHANE, Y.; NISHIOKA, K.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J. Interrelationship of blood transfusion, non-a, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. v. 12, p. 671-675, 1990.

KOTWAL, G.J.; RUSTGI, K.K.; BAROUDY, B.M. Detection of hepatitis C virus-specific antigens in semen from non-A, non-B hepatitis patients. *Digestive Diseases Sciences*. v. 37, p. 641-644, 1992.

LEVINE, O.S.; VLAHOV, D.; NELSON, K.E. Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions. *Epidemiologic Reviews*. v. 16, p. 418-436, 1994.

LIMENTANI, A.E.; ELLIOTT, L.M.; NOAH, N.D.; LAMBORN, J.K. An outbreak of hepatitis B from tattooing. *Lancet*. v. 2, p. 86-88, 1979.

LOK, A.S.; MCMAHON, B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. v. 34, p.1225-1241, 2001.

MCMAHON, B.J.; ALBERTS, S.R.; WAINWRIGHT, R.B.; BULKOW, L.; LANIER, A.P. Hepatitis B-related sequelae: prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska Native carriers. *Archives of Internal Medicine*. v. 150, p.1051-1054, 1990.

MCMAHON, B.J.; ALWARD, W.L.; HALL, D.B.; HEYWARD, W.L.; BENDER, T.R.; FRANCIS, D.P.; MAYNARD, J.E. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of Infectious Diseases*. v.151, p. 599-603, 1985.

MCMAHON, B.J.; BRUDEN, D.L.; PETERSEN, K.M.; BULKOW, L.R.; PARKINSON, A.J.; NAINAN, O.; KHRISTOVA, M.; ZANIS, C.; PETERS, H.; MARGOLIS, H.S. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Annals of Internal Medicine*. v. 142, p. 333-341, 2005.

MELE, A.; STROFFOLINI, T.; ZANETTI, A.R. Hepatitis B in Italy: where we are ten years after the introduction of mass vaccination. *Journal of Medical Virology*. v. 67, p. 440-443, 2002.

MEMON, M.I.; MEMON, M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis*. v. 9, p. 84-100, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da saúde. Brasil. Disponível em <<http://portal.saude.gov.br/saude/#>>. Acesso em 10 jun. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da saúde. Brasil. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=29708>. Acesso em 20 mai. 2009.

MIRANDA, L.V.G.; PASSOS, A.D.C.; FIGUEIREDO, J.F.C.; GASPAR, A.M.C.; YOSHIDA, C.F.T. Marcadores sorológicos de hepatite B em indivíduos submetidos a exames de sangue em unidades de saúde. *Journal of Public Health*. v. 34, n. 3, p. 286-291, 2000.

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: 2002. National Institutes of Health Consensus and State of the Science Statements. v. 19, n. 3, p. 1-46, 2002.

PARKIN, D.M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI, P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International Journal of Cancer*. v. 94, p. 153-156, 2001.

PEREIRA, R.A.R.A.; MUSSI, A.D.H.; SILVA, V.C.A.; SOUTO, F.J.D. Hepatitis B virus infection in HIV-positive population in Brazil: results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil. *BMC Infectious Diseases*. v. 6, p. 34, 2006.

REHERMANN, B.; NASCIMBENI, M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Reviews - Immunology*. v. 5, p. 215-229, 2005.

ROSINI, N.; MOUSSE, D.; SPADA, C.; TREITINGER, A. Seroprevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. v. 7, n. 4, p. 262-267, 2003.

SEEFF, L.B. Natural history of hepatitis C. *Hepatology*. v. 6, n. 1 (suppl), p. S21-S28, 1997.

SHARARA, A.I.; HUNT, C.M.; HAMILTON, J.D. Hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. v. 125, n. 8, p. 658-668, 1996.

SHEPARD, C.W.; SIMARD, E.P.; FINELLI, L.; FIORE, A.E.; BELL, B.P. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic Reviews*. v. 28, p. 112-125, 2006.

SHIRAKI, K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. v. 15, p. E11-E15, 2000.

STANWYCK, C.; DAVILA, J.; LYONS, B.; KNIGHTON, C. Vaccination coverage among children entering school—United States, 2005-06 school year. *The Journal of the American Medical Association*. v. 296, n. 21, p. 2544-2547, 2006.

TAHAN, V.; KARACA, C.; YILDIRIM, B.; BOZBAS, A.; OZARAS, R.; DEMIR, K.; AVSAR, E.; MERT, A.; BESISIK, F.; KAYAMAKOGLU, S.; SENTURK, H.; CAKALOGLU, Y.; KALAYCI, C.; OKTEN, A.; TOZUN, N. Sexual transmission of HCV between spouses. *The American Journal of Gastroenterology*. v. 100, p. 821-824, 2005.

TREITINGER, A.; SPADA, C.; FERREIRA, L.A.P.; NETO, M.S.; REIS, M.; VERDI, J.C.; MIRANDA, A.F.B.; OLIVEIRA, O.V.; SILVEIRA, M.V.S.; ABDALLA, D.S.P. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among blood donors and HIV-1 infected patients in Florianópolis-Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. v. 4, n. 4, p.192-196, 2000.

TREITINGER, A.; SPADA, C.; SILVA, E.L.; MIRANDA, A.F.B.; OLIVEIRA, O.V.; SILVEIRA, M.V.S.; VERDI, J.C.; ABDALLA, D.S.P. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis-Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. v. 3, n. 1, p. 1-5, 1999.

VAN DAMME, P., et al. Epidemiology of hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastroenterologica Belgica*. v. 61, p. 175-182, 1998.

VAN DAMME, P.; KANE, M.; MEHEUS, A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *British Medical Journal*. v. 314, p. 1033-1037, 1997.

WANG, R.X.; BOLAND, G.J.; VAN HATTUM, J.; DE GAST, G.C. Long term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World Journal of Gastroenterology*. v. 10, n. 2, p. 260-263, 2004.

WEST, D.J.; CALANDRA, G.B. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*. v. 14, n. 11, p. 1019-1027, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Programmes and projects - Immunization service delivery and accelerated disease control – New vaccines and technologies - Hepatitis B. 2008. Disponível em <http://www.who.int/immunization_delivery/new_vaccines/hepb/en/index.html>. Acesso em: 01 dez. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Programmes and projects – Media centre - Fact sheet n° 164 - Hepatitis C. 2000. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 01 dez. 2008.

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.

ZHOU, Y.H.; WU, C.; ZHUANG, H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chinese Medical Journal*. v. 122, n. 1, p. 98-102, 2009.

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
Parecer Consubstanciado Projeto nº 351 / 2006

I - Identificação

Título do Projeto: Prevalência dos marcadores de hepatite B e C em adolescentes de Florianópolis.
Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Arício Treitinger - Depto de Análises Clínicas / Curso de Pós-Graduação em Farmácia / CCS.
Pesquisador Principal: Mestranda Andréia Royer Voigt.
Instituição onde se realizará: HU/UFSC, Secretaria Municipal de Educação do município de Florianópolis e Secretaria de Estado de Desenvolvimento Regional da Grande Florianópolis – Gerência de Educação, Ciência e Tecnologia.
Data de entrada no CEP: 17/ 11/2006.

II - Objetivos

Geral: Estabelecer a prevalência dos marcadores de infecção e de imunidade para o vírus da hepatite B (HBV) e do marcador de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), em adolescentes com idade entre 10 e 15 anos, estudantes do ensino fundamental, do município de Florianópolis.

Específicos:

- ◆ Estabelecer, na população estudada, observando as diferenças idade e sexo:
 - A prevalência do marcador HbsAg, marcador imunológico de infecção aguda e recente pelo vírus da hepatite B (HBV);
 - A prevalência do marcador anti-HBc, marcador imunológico de infecção crônica pelo HBV;
 - A prevalência do marcador anti-HBs, marcador imunológico de imunidade (vacinal ou adquirida ao HBV);
 - A prevalência do marcador anti-HCV, marcador imunológico de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV);
- ◆ Estabelecer a percentagem de jovens que apresenta imunidade para o vírus da hepatite B;
- ◆ Estabelecer a percentagem de jovens que não apresenta imunidade para o vírus da hepatite B, verificando qual a faixa etária prevalente, propondo esta como faixa etária ideal de um programa de vacinação em massa, para prevenção da infecção pelo HBV;
- ◆ Verificar na população estudada, a necessidade da realização de um programa direcionado para a faixa etária em questão, de divulgação dos meios de prevenção das hepatites B e C.

III – Sumário do Projeto

Pesquisa epidemiológica a ser desenvolvida em 18 escolas das redes municipais e estaduais de ensino, envolvendo a participação de 440 adolescentes, com idade entre 10 e 15 anos. Os pais e/ou responsáveis pelos adolescentes deverão assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), concordando com a participação dos mesmos na pesquisa. Serão coletados 10 ml de sangue venoso, por punção antero-cubital, realizada mediante sistema de coleta a vácuo, no laboratório do Hospital Universitário (HU/UFSC), para onde os adolescentes participantes serão encaminhados. O material coletado será submetido a testes específicos e, posteriormente, os resultados serão submetidos à análise estatística inferencial para diferentes proporções e análise de clusters.

IV – Comentários

Pesquisa cujos objetivos sociais e científicos são de relevância indiscutível, o protocolo apresenta os documentos necessários, contendo todas as declarações das instituições envolvidas. Pela análise dos currículos, os pesquisadores estão qualificados ao desenvolvimento do projeto, que se apresenta

bem escrito e fundamentado. No entanto, para que o mesmo se enquadre nos objetivos éticos determinados pela resolução 196/96 do CNS, questiona-se:

1. Quem vai arcar com os custos dos exames laboratoriais necessários ao desenvolvimento do projeto, tendo em vista o orçamento apresentado deixar a desejar quanto ao real custo da pesquisa, somente esclarecendo que não haverá ônus para os pesquisadores e que aos mesmos, não cabe remuneração. Salienta-se que os gastos decorrentes da pesquisa não podem ser repassados ao Sistema Único de Saúde.
2. Quem vai arcar com as despesas decorrentes do descolamento dos participantes da pesquisa de sua residência ou escola ao local de coleta (laboratório do HU/UFSC)? Como determinado pela Resolução 196/96 do CNS, o sujeito não pode ser onerado pela pesquisa, devendo o pesquisador ou o patrocinador responsabilizar-se pela despesa. Solicita-se a apresentação de um orçamento detalhado, discriminando o custo do projeto e a fonte das despesas previstas.
3. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deve ser reformulado, tendo em vista estar escrito em linguagem elevada, contendo termos específicos e técnicos, dificilmente compreensíveis a uma população leiga (punção antero-cubital, p.ex.). Também deve ser dada ao sujeito da pesquisa, a garantia de que não serão realizadas pesquisas genéticas com o material biológico coletado.

V - Parecer do CEP: **Com pendências**

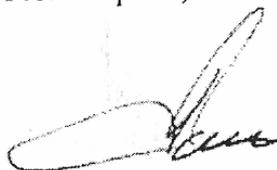
VI - Data da Reunião
Florianópolis, 18 de dezembro de 2006

Vera Lúcia Bosco
Coordenadora

VII – Parecer final: tendo em vista o atendimento das pendências apresentadas, somos de parecer que este Comitê aprove o presente projeto, assim como o TCLE.

(x) Aprovado

VIII - Data da Reunião
Florianópolis, 26 de março de 2007



Prof. Washington Portela de Souza
Washington Portela de Souza
Coordenador CEP

Devem ser encaminhados relatórios parciais anuais e relatórios finais dos projetos Aprovados pelo CEP da UFSC.

Fonte: CONEP/ANVS - Resolução 196/ 96 do CNS.

ANEXO B – Modelo do 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 Florianópolis”**, que será realizada junto à Universidade Federal de Santa Catarina, 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 de 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 Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, sito no Campus da Universidade Federal de Santa Catarina, na cidade de Florianópolis. Embora os procedimentos de coleta de sangue sejam idênticos àqueles aplicados rotineiramente, fui detalhadamente esclarecido(a) dos riscos que este procedimento apresenta. 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.

Florianópolis, ____/____/_____.

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:
Prof. Arício Treitinger: (48) 3721.9712 – Ramal 222 / (48) XXXX.XXXX
Andréia Royer Voigt: (48) XXXX.XXXX