

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

ALAN HUDSON GANUM AREAL

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE DELTA NO MUNICÍPIO
DE SENA MADUREIRA - ACRE - BRASIL**

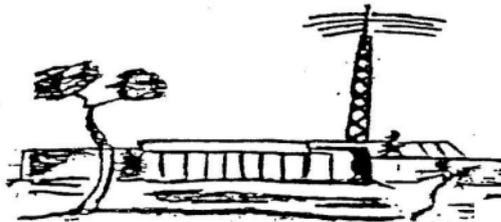
**BRASÍLIA
2015**

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE DELTA NO MUNICÍPIO
DE SENA MADUREIRA - ACRE - BRASIL**

ALAN HUDSON GANUM AREAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Doutor João Barberino Santos
Co-orientador: Raymundo Paraná



**BRASÍLIA
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ae AREAL, ALAN HUDSON
ESTUDO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DA HEPATITE DELTA NO
MUNICIPIO DE SENA MADUREIRA - ACRE - BRASIL / ALAN
HUDSON AREAL; orientador JOÃO BARBERINO; co
orientador RAYMUNDO PARANÁ. -- Brasília, 2015.
130 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina
Tropical) -- Universidade de Brasília, 2015.

1. ESTUDO CLINICO EPIDEMIOLOGICO DA HEPATITE DELTA
EM SENA MADUREIRA - ACRE - BRASIL. 2. ALAN AREAL. I.
BARBERINO, JOÃO, orient. II. PARANÁ, RAYMUNDO, co
orient. III. Título.]

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

14 de agosto de 2015

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor JOÃO BARBERINO SANTOS (presidente)

Universidade de Brasília

Professor Doutor CLEUDSON NERY DE CASTRO (membro)

Universidade de Brasília

Professor Doutor JEFFERSON LESSA SOARES DE MACEDO (membro externo)

Escola Superior de Ciências da Saúde

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu Orientador Professor Doutor João Barberino Santos, por seu dom nos longos e afincos anos de ensinamentos, pelo exemplo de ser humano justo e humilde, um médico inspirador e por toda sua trajetória profissional dedicada à docência e ao zelo pela saúde dos que mais necessitam.



Foto: Arquivo Pessoal

DEDICATÓRIAS (*in memorian*)

Dedico ao meu Tio padrinho Narcélio Areal, homem de grande valor e de um coração imensurável. Seu apoio em minha vida profissional se fazem presente desde quando ainda estava na graduação.

Dedico ao meu primo Júlio Areal, por seu carinho, um verdadeiro amigo, desde o primeiro dia de minha partida na busca do sonho de cursar medicina. Sua partida precoce nos deixou um grande vazio.

Dedico ao amigo Reginaldo Silveira, por seu apoio, um verdadeiro amigo, sempre prestativo e sempre me incentivando no crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar e sempre agradeço a Deus, por me dar força, coragem e mansidão nas horas mais difíceis, que minha fé permaneça sempre inabalável.

À minha querida e amada família, em especial, meu pai Eugênio, minha mãe Juzeide, minha irmã Emily, meu filho, meus sobrinhos, partes de mim.

À minha amada esposa Nêssa, por ser a outra parte de mim.

Por todo apoio de sempre e principalmente, por compreenderem minhas ausências no cotidiano da vida familiar.

A todos os demais familiares, tios e tias, primos e primas, pela acolhida e carinho nos momentos disfrutados em família.

Ao Pe. Paolino Baldassari, um exemplo de vida dedicada aos mais necessitados, e pelos conselhos e experiências vividas no amparo aos ribeirinhos de nossa região, tão sofridos e acometidos por essa mesma enfermidade estudada na pesquisa.

Aos amigos de infância de Sena Madureira – AC, local escolhido para a pesquisa, onde nasci e me criei, lugar de formação da minha personalidade, onde tive e tenho o privilégio de desfrutar das amizades de sempre.

À população do nosso Estado do Acre, que sofre com tanto, incluindo nossas endemias, por nós atendida rotineiramente nos ambulatórios e que, com o fruto de investigações científicas esperamos também poder ajudar.

Todo êxito na realização de um trabalho como este, é possível somente com a soma de um esforço coletivo. Devo os mais profundos e sinceros agradecimentos:

Ao Prof. Dr. João Barberino, pela orientação, pelo incentivo e pela confiança, sem os quais seria impossível ter chegado a este ponto.

Ao Prof. Dr. Cleudson Castro, por todo apoio, sua atenção e os ensinamentos nas aulas da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Gustavo Romero, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, pela crítica sempre minuciosa, e todos os seus docentes e funcionários, por me proporcionarem tão elevado nível de aprendizado.

Aos colegas do curso da Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília por todo companheirismo e os momentos disfrutados no cotidiano das disciplinas.

Ao Prof. Dr. Raymundo Paraná, pela co-orientação e pelos constantes e profundos ensinamentos, incentivando-me sempre.

Ao Governador Tião Viana, colega de profissão e especialidade, amigo de sonhos e ideais, um incentivador e parceiro para a realização deste trabalho.

A todos os profissionais da Secretaria Estadual de Saúde do Acre (SESACRE) que se envolveram na agilização dos trâmites legais para realização dos créditos em Brasília – DF.

A todos os profissionais do Serviço de Assistência Especializada (SAE) e o Hospital das Clínicas do Acre, em nome da nossa gerente de assistência, Edna Gonçalves, pelo apoio e parceria na realização do projeto.

A todos os profissionais em saúde da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco (CCIH-HUERB), na pessoa da colega médica Rossana Macedo, pelo apoio, compreensão e parceria em todos os momentos do projeto.

A todos os profissionais em saúde da Unidade de Saúde “Carlos Afonso Vieira Araújo”, no município de Sena Madureira – AC, local de referência para o desenvolvimento deste trabalho, sem a valiosa ajuda e dedicação de todos não seria possível concluir tal desafio.

A todos os Profissionais do Laboratório Central do Acre (LACEN-AC), por todo apoio na realização das coletas das amostras e por dedicarem parte de seu tempo a concretização deste trabalho.

À Professora Mônica Nunes e aos acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Acre (UFAC), à Dra. Ângela, Cássio Braga, Athaid David e Humberto Oliart, por me auxiliarem nos resultados.

Ao Estatístico Frederico Moreira, por me ajudar e aprofundar meus conhecimentos em bioestatística, extremamente necessários para este trabalho.

À Prefeitura Municipal de Sena Madureira – AC, e todos os seus funcionários das Secretarias Municipais de Saúde e Educação que, de certa forma colaboraram para a concretização deste trabalho.

A todos os meus colegas de profissão do Serviço de Assistência Especializada do Hospital das Clínicas do Acre (SAE/HC - AC), desde os anos de convívio, que

tiveram início na Residência Médica em Infectologia e antes dela: Amanda, Andréia, Cirley, Diógenes, Danielly, Eduardo Farias, Francileide, Janilson, Igor, Irenilce, Isamu, Judith, Márcia, Martoni, Máryson, Norge, Patricia, Rita, Rita de Cássia, Sandra, Thor e Tércio, muito obrigado pela amizade, apoio, incentivo, críticas e parceria de sempre.

A todos os colegas de profissão do município de Sena Madureira, pela ajuda, compreensão e apoio nos desafios enfrentados no desenvolver deste trabalho.

Por semelhantes motivos, a todo indivíduo Amazônico incluído neste estudo, por dar de seu tempo, de sua intimidade e de seu sangue.

A todos, muito obrigado.

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1 – Proporção de gênero do espaço amostral.....	69
Tabela 1 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre as variáveis demográficas e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.....	71
Tabela 2 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre as variáveis demográficas e o tipo etiológico de hepatite.....	72
Tabela 3 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre características clínico-laboratoriais e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.....	74
Tabela 4 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre características clínico-laboratoriais e tipo etiológico de hepatite.....	76
Tabela 5 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a positividade do HBeAg, o tipo etiológico da hepatite e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.....	77
Tabela 6 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre condições de risco e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.....	79

Tabela 7 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre hábitos de risco e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.	80
Tabela 8 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre condições de risco e o tipo etiológico de hepatite.....	81
Tabela 9 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre hábitos de risco e o tipo etiológico de hepatite.	82
Tabela 10 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a carga viral do vírus B e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.	83
Tabela 11 – Hepatite B no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a idade dos pacientes (em anos), a carga viral do vírus B e a modalidade clínica da fase crônica de infecção por VHB.....	85
Tabela 12 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a idade dos pacientes (em anos), a carga viral do VHB e a modalidade clínica da fase crônica de infecção por VHB.	87
Tabela 13 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a idade dos pacientes (em anos), a carga viral do VHD e a modalidade clínica da fase crônica de infecção por VHB.	87
Tabela 14 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Razão de chances de um indivíduo com hepatite Delta desenvolver uma das modalidades crônicas da hepatite B, em relação ao indivíduo portador inativo do VHB.....	89

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Dr. Mario Rizzetto, descobridor do VHD (1977).....	266
Figura 2 – Mapa de Distribuição Mundial da Hepatite Delta – OMS 2012.....	29
Figura 3 - Representação Esquemática da Partícula do VHD com envoltório do VHB (HBsAg).	30
Figura 4 – Mapa da frequência de casos de hepatite Delta por UF (1999- 2009).....	35
Figura 5 – Posto de pesquisa de campo em Sena Madureira – Acre (1975).....	44
Figura 6 – Busca ativa de casos na Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema.	47
Figura 7 – Mapa do estado do Acre; Zoneamento ecologico econômico do Acre, destacando Sena Madureira na regional do Purus.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgAu	Antígeno Austrália da Hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra antígeno “e” da Hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o HBsAg
CEP-FM	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
HBeAg	Antígeno “e” do vírus da Hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HBV-DNA	Ácido desoxirribonucleico do vírus da hepatite B
HDAg	Antígeno da Hepatite Delta
HDV-RNA	Ácido ribonucleico do vírus da hepatite D
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IEC	Instituto Evandro Chagas
LKM	Lâmina microssomal do fígado e rins
Log	Logaritmo
MS	Ministério da Saúde
ml	Mililitro
N ou n	Número de indivíduos da amostra
NMT-UnB	Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo de Conduta e Diretrizes Terapêuticas
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
Kda	Kilodalton
RNA	Ácido ribonucleico

SC	Subcutâneo
SUDAM	Superintendência de Desenvolvimento da Amazônia
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SINAN	Sistema Nacional de Notificações e Agravos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UGT	Glicuroniltransferase
UI	Unidades Internacionais
VHB	Vírus da hepatite B
VHD	Vírus da hepatite Delta
ZEE-AC	Zoneamento ecológico econômico do Estado do Acre

FINANCIAMENTO

Durante o desenvolvimento do projeto, a Secretaria Municipal de Saúde e Educação do município de Sena Madureira-Acre, ofereceu transporte a alguns participantes até a cidade de Rio Branco-AC, para realização de exame de biologia molecular (carga viral), tanto para o VHB quanto para o VHD, para a confirmação dos casos investigados.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	24
1.1 A história das hepatites.....	24
1.2 O vírus da hepatite Delta.....	26
1.3 O vírus da hepatite B	32
1.4 A hepatite Delta.....	32
1.5 A Hepatite Delta na Amazônia	36
1.6 A Hepatite Delta no Estado do Acre.....	42
2. JUSTIFICATIVAS.....	48
3. OBJETIVOS.....	51
3.1 Geral	51
3.2 Específicos.....	51
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	52
4.1 Local do estudo.....	52
4.2 Delineamento do estudo	54
4.3 População do estudo	55
4.4 Critérios de inclusão.....	56
4.5 Critérios de exclusão.....	56

4.6 Estudo epidemiológico e busca ativa em áreas rurais	57
4.7 Estudo clínico.....	60
4.8 Confirmação do Diagnóstico de Hepatite Viral B e Delta	60
4.9 Exames Laboratoriais Complementares	60
4.9 Exames Laboratoriais Complementares	63
4.10 Classificação clínica	64
4.11 Análise estatística	66
4.12 Aspectos Éticos.....	67
5 RESULTADOS.....	67
5.1 Perfil clínico-epidemiológico dos portadores do vírus da Hepatite Delta no município de Sena Madureira-AC	69
5.1.1 Dados demográficos	69
5.1.2 Perfil clínico-epidemiológico dos portadores do vírus da Hepatite Delta no município de Sena Madureira-AC, em 2014	73
5.1.3 Condições e hábitos de risco	78
5.1.4 Associação entre carga viral e modalidades crônicas da infecção por VHB	83
5.1.5 Associação entre carga viral e modalidades crônicas de infecção por VHB + VHD	86

5.1.6 Evolução para o Estadiamento de Doença Hepática na Hepatite Delta	89
6. DISCUSSÃO	90
7. CONCLUSÕES	99
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
ANEXOS	115
Anexo A: FORMULÁRIO PESQUISA “ESTUDO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DA HEPATITE DELTA NO MUNICÍPIO DE SENA MADUREIRA-ACRE”	115
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pós informado	120
Anexo C: Aprovação do Projeto CEP/FS-UNB N° 684.483 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – DF, em 11 de junho de 2014	123

RESUMO

Areal, Alan Hudson. Estudo Clínico-Epidemiológico da Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre - Brasil. Dissertação (Mestrado em Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília. Brasília, 2015.

Endêmica das regiões tropicais da América do Sul, regiões da Europa e Ásia, a Hepatite Delta é uma doença infecciosa causada pelo vírus da Hepatite D (VHD). É uma doença com importante morbidade e letalidade nos locais de ocorrência, podendo ser prevenível através da vacinação contra o vírus da Hepatite B (VHB). Os objetivos desse trabalho foram estudar clínica e epidemiologicamente os pacientes com essa infecção pelo VHD. Comparando as características clínicas e epidemiológicas das infecções pelo VHB e VHD e a monoinfecção pelo VHB na população estudada. O estudo em 2014 foi realizado na área urbana e rural do município de Sena Madureira – Acre, e foram entrevistados 310 moradores dessa localidade. Os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e responderam a um questionário e, posteriormente foram coletados as amostras de sangue para os resultados positivos de confirmação de Hepatite B e Delta, e conseqüentemente avaliação dos casos positivos com exame de carga viral, tanto para o VHB e VHD, após a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido pós informado. O estudo permitiu concluir que, a prevalência de infecção pelo VHD, estimada através de biologia molecular é elevada (22,9%) nos que apresentam infecção prévia pelo VHB, na área do interior do estado do Acre. O resultado comprova a suspeição de uma elevada prevalência da Hepatite Delta, entre os moradores residentes na região que deu origem a pesquisa e a transmissão do VHD na região ocorre provavelmente na infância, por transmissão vertical e intrafamiliar, também associado a hábitos regionais. Os dados chamam a atenção por serem VHB e VHD reconhecidamente hiperendêmicos na região

Amazônica, sendo o VHD especialmente prevalente em sua porção mais ocidental. Naqueles pacientes que foram avaliados, não foi possível estabelecer um valor de corte ideal de carga viral para discriminar o desenvolvimento de cirrose. Estudos apontam associação entre infecção crônica e certos genótipos de VHB, o que pode modificar a resposta ao tratamento. Se comparado com resultados obtidos de outros trabalhos já apresentados na literatura, mostram que o município de Sena Madureira - AC, apresenta importante prevalência do vírus da Hepatite Delta naqueles pacientes infectados pelo VHB.

Palavras-Chave: Hepatite Delta, Estudo Clínico-Epidemiológico, Sena Madureira, Exame de carga viral do vírus Delta (HDV-RNA Quantitativo).

ABSTRACT

Areal, Alan Hudson. Clinical and Epidemiological Study of Hepatitis Delta in the municipality of Sena Madureira, Acre, Brazil. Brasília, 2015.

Endemic to the tropical regions of South America, regions of Europe and Asia, Hepatitis Delta is an infectious disease caused by the hepatitis D virus (HDV). It is a disease with significant morbidity and mortality of its occurrence of localized, and which can be preventable through vaccination against hepatitis B virus (HBV). The objectives of this work was to study clinical and epidemiologically patients with this HDV infection. Comparing the clinical and epidemiological characteristics of infections with HBV and HDV and monoinfection HBV in this population. The study in 2014 was conducted in urban and rural area of the municipality of Sena Madureira - Acre, in which 310 residents were interviewed in this localition. The volunteers answered a questionnaire and blood samples were collected for examination detection of Hepatitis B and Delta, and consequently evaluation of the positive cases with viral load test for both HBV and HDV, after signing the consent form savvy post informed. The study concluded that the prevalence of HDV infection, estimated through molecular biology is high (22.9%) in those with a previous HBV infection in the area in the state of Acre. The result confirms the suspicion of a high prevalence of hepatitis Delta among residents living in the area that gave rise to research and the transmission of HDV in the region is probably in childhood, vertical and intra-family transmission, also associated with regional habits. The data are remarkable for being recognized hyperendemic HBV and HDV in the Amazon region, and the VHD especially prevalent in its western portion. In those patients who were evaluated, it was not possible to establish an optimal cut/off value of viral load to discriminate the development of cirrhosis. Studies suggest an association between chronic infection and certain genotypes of HBV,

which can modify the treatment response. Compared with results from other studies already presented in the literature, show that the municipality of Sena Madureira - AC, has important prevalence of Hepatitis Delta virus in patients infected with HBV.

Keywords: Delta Hepatitis, Clinical and Epidemiological Study, Sena Madureira, viral load Exam Delta virus (HDV-RNA Quantitative).

1. INTRODUÇÃO

1.1 A história das hepatites

A história das hepatites virais remonta há milhares de anos e é fascinante. Quando o ser humano sofreu pela primeira vez a invasão do seu organismo por tais agentes, iniciou-se um ciclo natural e repetitivo capaz de infectar bilhões de seres humanos, dizimar e deixar seqüelas em milhares de vidas humanas (Jaw-Ching Wu et al. 1995).

Existem relatos contidos na literatura chinesa que já faziam referência à ocorrência de icterícia entre a população há mais de cinco mil anos. Surto de icterícia foram relatados na Babilônia há mais de 2.500 anos. Escritos de Hipócrates, que viveu provavelmente 300 a 400 anos antes de Cristo, revelam historicamente que: a icterícia seria provavelmente de origem infecciosa e o problema poderia estar no fígado; o acúmulo de líquido no abdome (ascite) poderia ser causado por alguma doença crônica nesse órgão. (Farci *et al.* 2007).

No ano de 752, a carta do Papa Zacharias a São Bonifácio, Arcebispo de Mainz (Alemanha), relata a ocorrência de um surto de icterícia contagiosa entre residentes da cidade, sendo recomendada quarentena aos moradores ictericos, como forma de evitar a propagação da doença.

Antes do início do século XIX, os relatos sobre a história das hepatites no Brasil são escassos, todavia em um museu de Porto Velho, estado de Rondônia, atualmente desativado, encontrava-se uma urna funerária confeccionada pelos índios Aruak que habitaram esta região no período da descoberta do Brasil, ou seja, há mais de 500 anos. A urna funerária de barro cozido representava um nativo pertencente à família Aruak e revela do ponto de vista médico alguns sinais

e estigmas de cirrose hepática, tais como: ascite, cicatriz umbilical protusa pelo aumento do volume abdominal (hérnia umbilical), ginecomastia e aranhas vasculares. Seria o primeiro registro antropológico sobre a doença cirrose hepática de provável etiologia viral no Brasil? (Fonseca 2010).

A Hepatite Delta é uma doença causada pela presença no sangue do vírus da Hepatite Delta (VHD), que foi descoberto em 1977, por Mário Rizzetto (Figura 1) e colaboradores, em Milão, na Itália, e é considerado como o mais patogênico dos vírus hepatotópicos. Trata-se de um vírus pequeno e defeituoso, que possui um genoma de RNA, um antígeno codificado para o VHD (AgHD) e um envoltório de proteína, o HBsAg (Figura 2). O genoma RNA do VHD é circular, tem fita única, seu tamanho varia de 36 a 43nm, apresentando até 39% de heterogeneidade de sequências (Rizzetto *et al.*,1977).

O diagnóstico precoce das Hepatites B e Delta é de extrema importância. Individualmente, permite o acompanhamento e o tratamento mais oportuno do paciente. Do ponto de vista de Saúde Pública, melhora consideravelmente a perspectiva de controle da epidemia. Deste modo, testes modernos e mais eficientes para detecção molecular de diagnóstico e de genotipagem viral acessíveis à população geral deveriam ser oferecidos pelos órgãos governamentais, em especial pelo Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015). Assim, agilizará de modo rápido e eficiente o diagnóstico da entidade, tornando possível minimizar o risco da progressão da doença hepática, e auxiliando de forma significativa a recuperação do paciente, como importante ferramenta na prática médica diária (PARANÁ, 2006).



Figura 1 – Dr. Mario Rizzetto, descobridor do VHD (1977).

Fonte: Rizzetto et al 1977.

1.2 O vírus da hepatite Delta

O Vírus da Hepatite Delta é um dos menores vírus RNA animais, tão pequeno que é incapaz de produzir seu próprio envelope protéico. Não consegue reproduzir seu próprio Antígeno de superfície, por isso, ele precisa utilizar a proteína do vírus da Hepatite B. O único representante da família *Deltaviridae*, gênero *Deltavirus*. O período de incubação varia entre 28 a 180 dias. Seu genoma viral foi clonado e sequenciado em 1986, o que permitiu esclarecer características que mostram semelhanças funcionais e estruturais com os viróides e com os RNA satélites, que pertencem aos vírus do mundo vegetal. Vírus Delta possui uma composição híbrida e defectiva (incompleta), apresenta-se biologicamente como único agente satélite e subviral humano que depende exclusivamente da função de ajuda provida pelo DNA do vírus da Hepatite B (HBV-DNA) e de seu envelope

de proteínas para completar seu ciclo biológico, ou seja, replicação, transmissão e infectividade, penetração e replicação exclusiva nos hepatócitos. Portanto, a infecção pelo vírus da Hepatite Delta ocorre somente associada à presença do vírus da Hepatite B. Da mesma forma, a replicação do vírus Delta, restrita aos hepatócitos, depende da presença do vírus B que fornece o envoltório de lipoproteínas de seu antígeno de superfície, sem o qual seria impossível o desenvolvimento da infecção (Husa et al. 2005).

O curso natural da infecção pelo VHD depende tanto do hospedeiro quanto do vírus. O Vírus da Hepatite Delta, sendo dependente do VHB, com mecanismos de transmissão similares, porém o acompanha exibindo coeficientes de prevalência extremamente variados, mostrando uma distribuição mundial irregular e focal, podendo estar ausente ou circular com baixa intensidade em áreas de elevada ocorrência do VHB, como acontece em grande parte do Leste Asiático (Chen 2006).

Estudos genéticos e sequenciais do genoma do Vírus da Hepatite Delta revelaram expressiva heterogeneidade desse agente, sendo identificados oito genótipos, diferenciados e denominados em tipo I, II (IIa, IIb) e III, IV, V, VI, VII, e VIII. Cada genótipo do vírus da Hepatite Delta apresenta uma variabilidade geográfica e uma diferente forma de evolução clínica, sendo, o subtipo IIa e o III, considerados os mais patogênicos (Casey et al. 2005).

Procurou-se analisar os genótipos na tentativa de encontrar uma correlação entre genótipo viral e gravidade da doença. O Genótipo III parece ser o que mais se correlaciona com as formas de hepatite fulminante, em particular aquelas que se verificam nas regiões do Norte da América do Sul, em população indígena da tribo Yucpa na Venezuela e na Amazônia Ocidental Brasileira (Paraná et al. 2006).

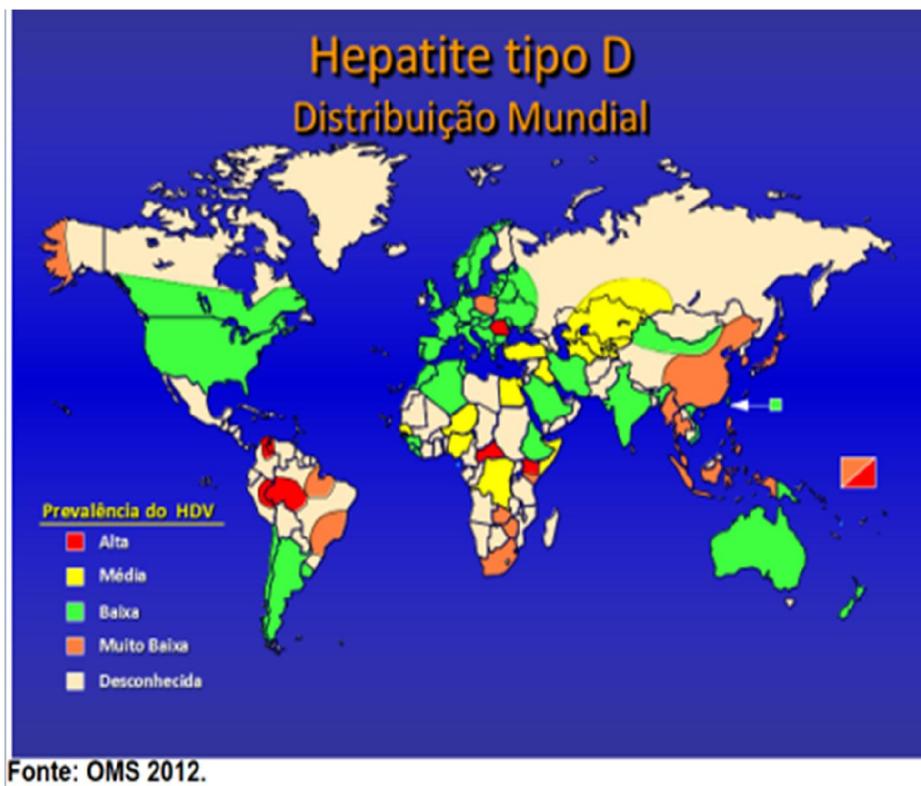
O genótipo II do VHD, isolado no Japão, parece causar somente uma forma moderada de infecção, como demonstrado em pacientes da ilha de Okinawa. Nesta área do Extremo Oriente, na qual as infecções pelo VHB e VHD são endêmicas, um estudo mostrou na população geral que, de 2.207 sujeitos testados, 9,5% eram HBsAg positivos (Rizzetto et al. 1977).

Os isolados de VHB obtidos nesses pacientes foram filogeneticamente identificados em um novo subgrupo do genótipo II e classificados com IIa e IIb. O genótipo I prevalente na Itália e na América do Norte parece ser heterogêneo. A análise filogenética de 46 amostras de VHD provenientes de portadores italianos demonstrou que o genótipo se divide em dois principais subgrupos: IIa e IIb, sem uma clara associação com a gravidade da doença (Chen et al., 1992).

O vírus da Hepatite Delta em áreas endêmicas está entre 25 a 30% dos portadores de HBsAg: Isso ocorre na Amazônia Brasileira em sua porção mais ocidental, Amazônia Venezuelana, Peruana, Boliviana e Colombiana. O homem é o único reservatório conhecido do Vírus da Hepatite Delta, dada à associação biológica entre os agentes VHB e VHD. Existe grande possibilidade de evolução para cronicidade na superinfecção pelo VHD (Bensabath et al. 1987).

A transmissão do Vírus da Hepatite Delta poderia ocorrer principalmente por exposição inaparente, relacionando-se com e frações da pele por picadas de insetos ou através das mucosas. A transmissão perinatal, depende da infectividade do vírus B, podendo ocorrer em mães portadoras do VHB com sinais sorológicos de replicação viral, por exemplo, HBeAg positivas ou anti-HBe+/HBV-DNA positivas. Estudos realizados na Amazônia, sobre a prevalência do VHB e VHD entre familiares de portadores de ambos os vírus, sugerem que esses familiares constituem reservatórios para a transmissão da infecção e que os irmãos são de grande importância para a circulação do VHB e do VHD, adquirindo dessa forma, transmissão de caráter horizontal e familiar (Paraná et al. 2006).

Mapa da distribuição mundial da Hepatite Delta, segundo dados da Organização Mundial da Saúde.

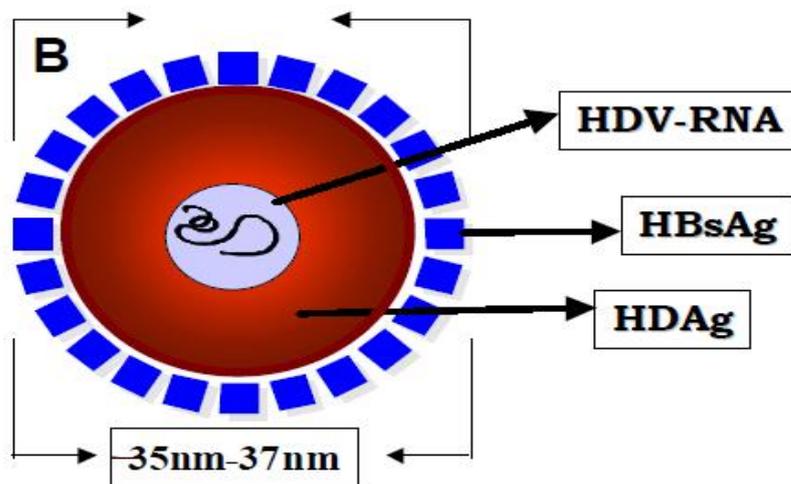


Fonte: Organização Mundial da Saúde. Prevalência do VHD.

Figura: 2

A transmissão do Vírus da Hepatite Delta que ocorre principalmente por via parenteral, apresenta os mesmos mecanismos de transmissão do Vírus da Hepatite B. Ambas, Hepatite B e Hepatite Delta apresentam em comum, a característica hepatotópica viral primária, ou seja, sua predileção em se desenvolver e afetar principalmente as células hepáticas (hepatócitos), podendo iniciar a resposta imune. Os pacientes podem desenvolver anticorpos contra a lâmina nuclear, as células tímica, e contra a lâmina microssomal do fígado e dos rins (LKM). Estes anticorpos são ditos LKM 3, são induzidos por vírus e distintos daqueles idiopáticos LKM 1 e LKM 2, que se encontram na hepatite induzida por

ácido tienílico. O LKM3 é direto contra uma banda microsomal de 55 kD que contém um antígeno da família gênica da UDP glicuroniltransferase I (UGT1) (Bennett et al. 2014).



Fonte: Rizzetto *et al* 1977.

Figura 3 – Representação Esquemática da Partícula do VHD com envoltório do VHB (HBsAg).

1.3 O vírus da hepatite B

O vírus da Hepatite B, também conhecido como partícula de Dane, pertence ao gênero *Orthohepadnavirus* da família *Hepadnaviridae*. Possui um envelope glicolipoprotéico, um capsídeo icosaédrico e um genoma DNA de fita dupla circular incompleta, sendo uma fita longa e uma fita curta, tendo esta última um comprimento variável, estas condições favoreceriam e são oferecidas ao vírus da Hepatite Delta. A Hepatite B é endêmica na Região Amazônica e acomete indivíduos na infância, as consequências desastrosas dessa associação podem ser notadas já na segunda década de vida. O Vírus da Hepatite B exerce o papel de fornecedor de moléculas do HBsAg ao vírus Delta, as quais servem de

invólucro e proteção para este último, permitindo desse modo sua replicação, transmissão, infectividade, penetração e a replicação exclusiva nos hepatócitos (Madigan, 2003).

As hepatites virais e de transmissão parenteral, podem desencadear fenômenos auto-ímmunes e aparecimento de auto-anticorpos no sangue (anti-musculo liso). As chamadas “hepatites por soro homólogo”, são de reconhecimento historicamente muito mais recente (Mattos & Dantas-Corrêa 2010). A primeira evidência da existência de uma segunda forma de hepatite foi fornecida pelos estudos de *Lurman*, em 1885, que documentou uma epidemia ocorrida na Alemanha entre os trabalhadores de um estaleiro naval inoculados com uma vacina contra a varíola, contendo linfa humana. Aproximadamente 15% desses trabalhadores desenvolveram um quadro semelhante à “icterícia catarral” entre dois e seis meses após a inoculação. O autor concluiu que a vacinação constituiu a origem do quadro clínico, registra o maior período de incubação desta forma de hepatite e admite o eventual envolvimento de um agente infeccioso presente no inóculo, nesta que foi talvez a primeira epidemia de hepatite B reconhecida. Novos casos de “hepatite por soro” passaram a ocorrer com o uso mais extensivo de medicação parenteral, notadamente a partir de 1909, com o advento da quimioterapia contra sífilis, com arsenais injetáveis, e para (Schimid, 2001).

Apesar dos enormes avanços alcançados no esclarecimento da etiologia das hepatites virais entre 1940 e 1950, inclusive com a utilização eticamente questionável dos “voluntários”, faltava a difícil tarefa de identificação dos vírus. A solução começou em 1965, quando *Blumberg* descobriu acidentalmente no soro de um aborígine australiano o antígeno denominado Antígeno Austrália (AgAu), que reagia com soro de hemofílicos politransfundidos (Blumberg *et al.*, 1965).

Blumberg estudou a distribuição do antígeno em diferentes populações e encontrou frequência mais elevada na África, Sudeste Asiático e Ilhas do Pacífico,

além de entre pacientes com leucemia, síndrome de Down e que haviam tido hepatite ou recebido hemotransfusão recentemente. Produziu, por fim, sua mais forte evidência da relação entre o antígeno Austrália e as hepatites ao documentar a soroconversão de uma funcionária técnica de seu laboratório cujo soro, sabidamente negativo, tornou-se AgAu positivo após um quadro de hepatite aguda, vindo posteriormente a negativar-se na fase de convalescença (Niro *et al.*, 1997).

1.4 A hepatite Delta

A ação citotóxica direta do vírus da Hepatite Delta.

Fase Aguda: Apresenta esteatose microvesicular, com necrose granulomatosa eosinofílica e atividade necroinflamatória. Favorecendo o desenvolvimento de hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma. Ocorre de duas maneiras: como coinfeção com o vírus da Hepatite B (VHB), em indivíduos sadios e, como superinfecção, em pacientes portadores crônicos do vírus da Hepatite B (VHB). Na maior parte dos casos de coinfeção, não há evolução para a cronicidade (menos de 10% dos pacientes tornam-se pacientes crônicos), ao contrário dos pacientes na fase de superinfecção em que há taxas superiores a 90% de evolução para Hepatite Delta Crônica (Fonseca 1993).

A expressão clínica da infecção aguda pelo VHD adquirida através da coinfeção varia desde as simples alterações enzimáticas até a evolução para o quadro fulminante. A doença aguda do vírus da Hepatite Delta (VHD), adquirida através da superinfecção, é geralmente grave e, algumas vezes, acompanhada de icterícia e alterações da função hepática (Casey *et al.* 1996).

A infecção crônica pelo VHD se observa raramente nos portadores são do HBsAg. Não existem aspectos clínicos específicos próprios da progressão da Hepatite Delta da forma aguda à forma crônica, sendo que se reconhece de outro modo nas amostras de sangue, coletadas após episódio agudo, através da soroconversão para IgG anti-HD, pelo aumento de IgM anti-HDV e pela presença do HDV-RNA no soro (Casey *et al.* 1996).

Presume-se que existem três fases clínicas da doença pelo VHD; um estágio precoce com replicação ativa do VHD e supressão do VHB; um segundo estágio caracterizado por uma doença moderadamente ativa, com diminuição do VHD e reativação do VHB; e um terceiro, avançado, caracterizado pelo desenvolvimento de cirrose hepática e hepatocarcinoma ou, pela remissão da inflamação que resulta da reduzida replicação de ambos os vírus (Smedile *et al.* 2003).

A coinfeção geralmente se manifesta como hepatite aguda recidivante, com curso clínico da doença do VHD podendo ser lentamente progressivo e indolente por décadas. Na maioria das vezes apresenta-se como quadro de hepatite aguda benigna, semelhante à Hepatite B clássica. Em aproximadamente 3% dos casos, a síntese de VHD torna-se intensa e, associada aos efeitos patológicos da infecção pelo vírus da Hepatite B, culmina na ocorrência de hepatite fulminante (McFarlane *et al.* 1991).

Na coinfeção o vírus da Hepatite Delta é transmitida junto com o vírus da Hepatite B, em indivíduos sem contato prévio com o VHB, se resolve em 90% dos casos; enquanto a superinfecção, quando é transmitida a portadores crônicos do VHB, é geralmente severa, acompanhada de icterícia, alterações da função hepática e evolui para a cronificação em 90% dos casos. Não raramente ocorre curso fulminante, com prognóstico pior do que na forma adquirida através da coinfeção. Uma doença hepática subclínica devida ao VHB pode descompensar pela sobreposição de Hepatite Delta aguda; uma precoce viremia HDAg é

frequentemente observada seguida por uma reação de anticorpos IgM e IgG. Na coinfeção, o risco de hepatite aguda grave é elevado em relação à infecção isolada pelo VHB, mas a cronificação é a mesma sendo, portanto elevada a proporção (>90%) de indivíduos que replicam ambos os vírus (Casey *et al.* 1996).

Na superinfecção, o vírus da Hepatite Delta é transmitido em indivíduos portadores de HBsAg. Tem elevada cronicidade, chegando a mais de 90% observa uma evidente tendência a formas agudas graves, com quadros clínicos de hepatite fulminante bem conhecidos mas, ao contrário da coinfeção, a eliminação do vírus se dá em apenas 10% dos casos, sobrevivendo nos demais uma hepatite crônica particularmente agressiva. Na superinfecção, o prognóstico é pior do que na coinfeção, já que a infecção prévia pelo vírus da Hepatite B proporciona ao Vírus da Hepatite Delta condições ideais para intensa replicação, podendo produzir grave dano hepático e evolução para cirrose. As formas fulminantes apresentam maior incidência nesta condição, podendo ocorrer em 10% a 20% dos casos de Hepatite. O Tratamento se dá através dos imunomoduladores, como Interferon convencional em altas doses (9 MUI SC 3 vezes na semana por 12 meses) e Interferon peguilado alfa 2 a ou 2 b 1,5µg/kg Sc 1 vez na semana (Smedile *et al.* 2003).

Número de casos de hepatite D por UF de residência, Brasil, 1999 a 2009

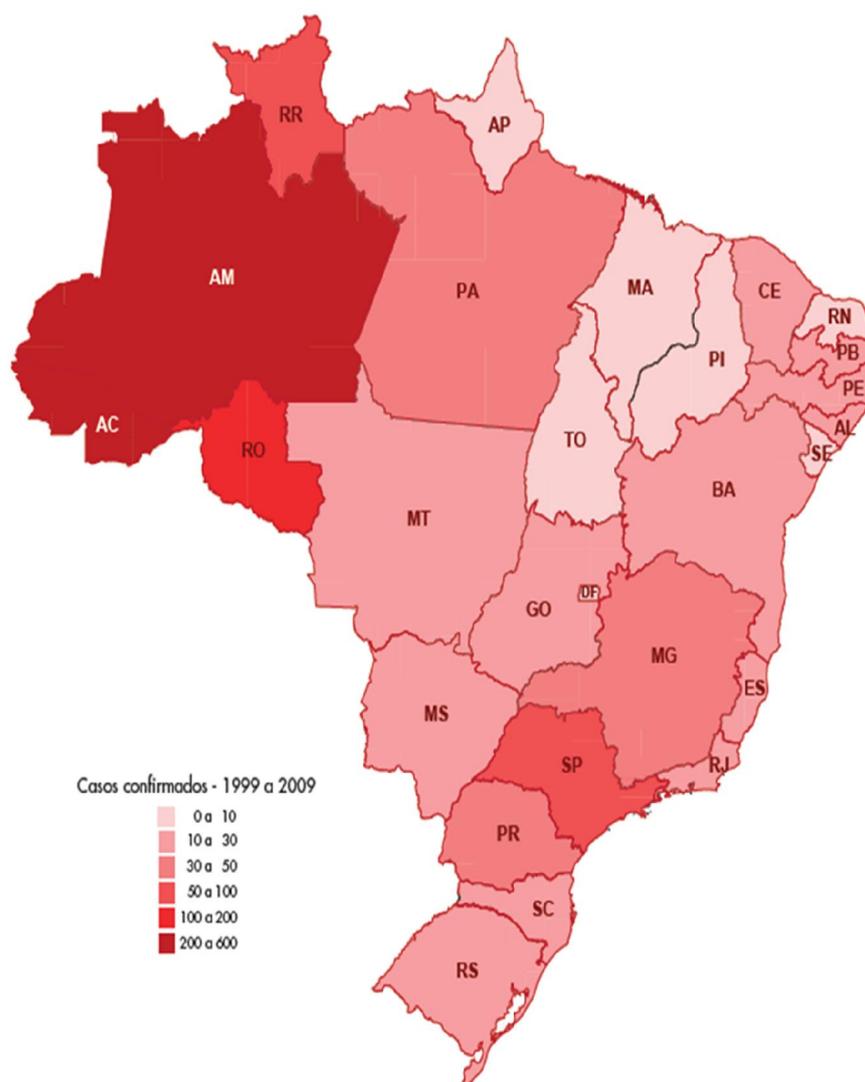


Figura 4 – Mapa da frequência de casos de hepatite Delta por UF (1999-2009).

Dados: (Secretaria de Saúde do Estado do Acre – SINAN – Sistema Nacional de Informações e Agravos Nacionais 2009).

Atualmente sugere-se que a história natural da doença e o prognóstico da infecção pelo Vírus da Hepatite Delta dependem essencialmente dos genótipos virais, tipo I, II (IIa, IIb) e III. Sendo o subtipo IIa e o tipo III considerados os agentes

mais patogênicos, as formas mais graves e a evolução para doença fulminante, foram relatadas com a presença desses agentes (Casey *et al.* 1996).

1.5 A Hepatite Delta na Amazônia

A presença do Anti – HD total é mais relatada na Amazônia Ocidental Brasileira. A presença dos marcadores sorológicos do vírus da Hepatite Delta ocorre em todas as faixas de idade. Tem maior prevalência em áreas tropicais da América do Sul e da África Subsaariana, nas quais a infecção pelo vírus da Hepatite B é consideravelmente elevada.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 1/3 da população mundial já possui evidência sorológica de infecção pelo Vírus da Hepatite B, sendo que mais de 350 milhões de pessoas estão infectadas cronicamente e aproximadamente 600.000 mil morre a cada ano, isso dá a possibilidade de pessoas desenvolvam a Hepatite Delta (World Health Organization 2005).

A região amazônica do Brasil possui uma área de 5,2 milhões de km² (61% do território nacional brasileiro), porém com uma densidade demográfica de apenas 3,67 hab/km². Nas últimas duas décadas, a região tem sido exposta a uma forte expansão demográfica, que levou o crescimento populacional de 128%, mas 40% da população ainda vive em áreas rurais próximas a selva. As características desta região são certamente, a dificuldade de acesso a saúde e de baixos índices sociais de desenvolvimento. Certamente, doenças endêmicas, como a hepatite viral podem espalhar-se nesse cenário (A. Kay *et al.*, 2014).

Embora as pessoas infectadas cronicamente pelo VHB se encontrem espalhadas em várias regiões do planeta, apresentam-se como áreas endêmicas o Sudeste Asiático, a África Central, a região do Pacífico Sul e algumas populações indígenas do Norte do Alasca e Norte do Canadá (André 2000).

A distribuição do VHD não é uniforme na região Amazônica, tendo relação com aspectos sociais e geográficos (distribuição de tenda) e aspectos étnicos (alta prevalência entre alguns grupos ameríndios). Ao longo dos últimos 30 anos, epidemias de casos de hepatite fulminante foram descritas na Amazônia Ocidental (Paraná., *et al* 2006).

Em relação à Hepatite B, na Região Norte Brasileira uma área de importante prevalência, encontramos três padrões de endemicidade. Na Amazônia Legal, a endemicidade do VHB não é uniforme, existindo áreas de elevada endemicidade nas regiões dos rios Juruá, Purus e Madeira, na Amazônia Ocidental, e no vale do rio Tapajós, na Amazônia Oriental, e áreas de baixa e média endemicidade nos vales dos rios Xingu, Trombetas e Tocantins, e em Belém – PA e Manaus – AM. Nestas áreas, a incidência da superinfecção pelo VHD está entre as maiores do mundo (Torres *et al.*,1996).

Estudo realizado no município de Juruti, no Estado do Pará, entre fevereiro de 2007 e abril de 2008, informações clínico-epidemiológicas e amostras de sangue foram coletadas em 1.630 participantes; O estudo demonstrou uma prevalência de 85,6% para o anti-HAV total; de 0,7% para o HBsAg; 9,1% anti-HBc/anti-HBs e de 31,4% anti-HBs isolado. Entre os HBsAg reagente, 9,1% eram HBeAg (+); 63,6% anti-HBe (+) e 72,7% VHB-DNA positivos. O anti-HCV foi positivo em 0,1% e não foi detectada soroconversão para o VHD. Isso nos mostra a característica heterogênea da Hepatite Delta na Amazônia Brasileira e a necessidade de realização de novos estudos clínico-epidemiológicos em diversas áreas da região (Nunes *et al.* 2010).

Em áreas endêmicas para a Hepatite B, a infecção pelo VHD representa grave problema de Saúde Pública, com distribuição geográfica heterogênea, estimando-se aproximadamente 20 milhões de infectados com VHD, ou seja, aproximadamente 5%, entre os 350 milhões de portadores crônicos infectados pelo VHB em todo o mundo (Rizzetto *et al.* 1979; WHO 2005). As regiões do

planeta com as maiores taxas de prevalência para o VHD são a Amazônia Ocidental Brasileira, África Central, Europa Oriental e Mediterrânea, Oriente Médio e algumas partes da Ásia (Hughes *et al.* 2011).

Em trabalhos recentes, realizados na América do Sul, a Região Amazônica é reconhecida como hiperendêmica para o Vírus da Hepatite Delta (VHD), com prevalências já reportadas em algumas áreas de mais de 60% entre portadores do HBsAg. Na Amazônia Brasileira, onde se concentra quase a totalidade dos casos do país, destaca-se a ocorrência, predominante em sua porção ocidental, tanto de forma aguda grave, com exuberância de manifestações hemorrágicas, quanto de formas crônicas particularmente agressivas, com rápida progressão para Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular– CHC (Fonseca 2002).

No Brasil, a Hepatite Delta é transmitida por mecanismos evoluídos, de maneira muito precoce, provavelmente com transmissão familiar horizontal e por contato sexual. Interações particulares da região Amazônica como condições ambientais, agente/ hospedeiro levando ao padrão heterogêneo de gravidade e transmissão. Possíveis aspectos genéticos da população que contribuam para a circulação viral do agente Delta. Os estados do Acre, Rondônia e Amazonas são os estados de maior concentração da doença, assumindo as maiores taxas de prevalências no país (Tavares-Neto *et al.* 2004).

Nas demais regiões do país, a prevalência de infecção por este agente mostra-se pouco significativa, seja em grupos de risco ou na população geral. Existe uma alta endemicidade do VHD além da região Amazônica, no Espírito Santo e no Oeste de Santa Catarina, enquanto que na Região Nordeste destaca-se uma endemicidade intermediária, o que contribui para um menor surgimento de infecção e desenvolvimento para Hepatite Delta (Nunes *et al.* 2010).

Em 1953, um inquérito soroepidemiológico inicial foi feito para o estudo das arboviroses na Amazônia, onde as formas graves das hepatites virais são referidas como uma nova doença. Assim, ao realizar coleta de amostras de sangue na cidade de Lábrea, *Ottis R. Casey* observou que uma das amostras proveniente de um paciente que havia se recuperado de uma doença similar à febre amarela, deveria ter tido uma outra doença viral, pois amostras de fígado de casos similares que haviam morrido, foram negativas para o vírus amarelíco (*Casey, 1993*).

Na Amazônia Brasileira, um importante capítulo da história do Vírus da Hepatite Delta (VHD) foi escrito, e se iniciou como consequência do estudo das arboviroses em geral, e da febre amarela em particular. Nesta região, predominantemente em sua porção ocidental, identificou-se, desde a primeira metade do século XX, uma doença semelhante à febre amarela, porém considerada distinta, temida pelos residentes locais por sua elevada letalidade e tendência a ocorrer em surtos. A doença, clinicamente uma hepato-encefalopatia de evolução fulminante, com tendência a manifestações hemorrágicas, que incide principalmente em crianças e adultos jovens, foi identificada na Amazônia Brasileira como Febre Negra de Lábrea (*Bensabath et al. 1987*).

Desde o final dos anos 60, essa importante forma de insuficiência hepática grave foi conhecida na literatura médica com o nome de febre negra de Lábrea, devido ao primeiro relato da ocorrência desse tipo de hepatite fulminante ter ocorrido neste município. A doença foi descrita, clínica, epidemiológica e histopatologicamente em importante trabalho de Medicina Tropical em 1978, após um período de dois anos de vigilância presencial *in loco* de novos casos da doença (*Santos 1978; Santos 1983*). A Febre de Lábrea guarda inúmeras semelhanças clínicas e etiopatogênicas com a chamada febre de Santa Marta, na Colômbia, e com a Doença de Bangui, relatada na África Equatorial (*Andrade et al., 1992*).

A Amazônia Brasileira abriga milhares de formas de vida animal e vegetal, entre esses, os vírus, inclusive o Vírus da Hepatite Delta (VHD). No Estado do Amazonas, as calhas dos rios Juruá, Purus e médio Solimões são consideradas as regiões de maior endemicidade dessas viroses. Acredita-se que aspectos culturais do homem amazônida tenham alguma influência no desenvolvimento desta doença; por outro lado, também se acredita que a selva esconde doenças e também os seus antídotos (Bensabath & Soares 2004).

Com a evolução dos estudos, a impossibilidade de se demonstrar a presença do vírus amarelíco ou de outros arbovírus, tampouco toxinas, e a identificação de marcadores dos vírus das Hepatites B e Delta no soro e fígado de pacientes com a Febre Negra de Lábrea, a doença vem sendo considerada como uma apresentação particular da infecção pelo Vírus da Hepatite Delta (VHD), em área hiperendêmica, talvez relacionada com a coincidência de certos genótipos (Bensabath *et al.*, 1987; Fonseca 2002).

Reduções significativas nas taxas de prevalência de marcadores do VHB ocorreram em países que introduziram a vacina contra o VHB em seus programas nacionais de imunização (Fonseca 2002; J-C Wu *et al.* 1995).

A vacinação contra o VHB foi então iniciada em Lábrea, em setembro de 1989, na tentativa de deter a doença, logo estendida a mais dez municípios dos rios Purus (Canutama, Pauini, Tapauá e Boca do Acre), Juruá (Eirunepé, Carauari, Itamarati e Envira) e médio Solimões (Coari e Codajás). Foram vacinadas, sob a organização daquela campanha, crianças de até nove anos de idade e profissionais de saúde, com três doses de vacina DNA recombinante que, passou a fazer parte do calendário de vacinação em todo do Estado de Amazonas, a partir de 1992 (Braga *et al.*, 2004).

Anteriormente à introdução da vacina, a prevalência de portadores do HBsAg (antígeno de superfície do VHB) variava de 15,3% em Lábrea, a 18,3%

em Itamarati e 15,5% em Codajás. A prevalência de anti-HBc total (anticorpos contra o antígeno do “core” do VHB) alcançava taxas bastante elevadas, como 52,1% em Lábrea, 71,4% em Itamarati e 62,5% em Codajás; e as taxas de prevalência do VHD em indivíduos com reatividade para o HBsAg era relatada em torno de 32% (Braga *et al.*, 2004).

Após a introdução da vacina a prevalência de marcadores do VHB e do VHD, foi 7% para portadores do HBsAg e de 83,3% para a presença do anti-HBc total; e de 22,2% para o anti-HD (anticorpo contra o antígeno do vírus da hepatite D) entre os indivíduos reativos para qualquer marcador do VHB. Esses resultados sugerem uma redução significativa dessas taxas na região, ainda que continuem bastante superiores às relatadas em outras regiões do país (Braga *et al.*, 2004).

Com relação à distribuição geográfica dos genótipos do VHD, foi observado que o genótipo I é o mais prevalente e disseminado mundialmente. Apresenta uma maior prevalência nos Estados Unidos da América do Norte (Casey *et al.*, 1996), Europa, Norte da África e Ásia e Sul do Pacífico. Genótipo II é encontrado apenas na Ásia, especialmente no Japão e Taiwan, e é associado a quadros menos grave e de melhor prognóstico (Samuel *et al.*, 1995).

O genótipo III foi descrito apenas na América do Sul, se associa a surtos de doença mais agressiva e fulminante (Rizzetto 1990; Rizzetto *et al.*, 1977).

Associação do genótipo III do vírus da Hepatite Delta com o genótipo F da Hepatite B, tem sua maior prevalência na Bacia Amazônica. (Paraná *et al.*, 2006). Entretanto, atualmente, são descritos 8 genótipos no mundo, no Brasil foi descrito o genótipo VIII em comunidades quilombolas (Ferreira *et al.* 1990). Os genótipos do Vírus da Hepatite Delta 5-8 são encontrados em indivíduos de origem africana, incluindo aqueles que migraram para o norte da Europa (Casey., *et al.* 1996).

Na Amazônia, diversas particularidades quanto à infecção pelo Vírus da Hepatite Delta (VHD) têm sido notadas. O genótipo I, mundialmente disseminado, possivelmente prevaleça entre os indivíduos de áreas urbanas, com relato de casos com menor gravidade, enquanto o genótipo III, exclusivo da região, possivelmente prevaleça entre os indivíduos de áreas rurais e se associe a quadros clínicos de evolução mais graves. Também uma associação entre o genótipo III do VHD com o genótipo F do VHB, este também aparentemente típico da Região Amazônica, tem sido implicada na ocorrência de casos graves. Por fim, o *status* do antígeno "e" e a capacidade de replicação do VHB parecem demonstrar um perfil atípico entre a população desta região, com tendência a elevada replicação do VHB, mesmo quando em coinfeção com o VHD (Casey et al. 1996; Paraná et al. 2006) Paraná *et al.*, 2006.

Na Região Amazônica, no município de Boca do Acre – AM, tem sido implicada a ocorrência de casos grave da doença hepática, citada como febre negra do rio Purus, com registros de surtos fulminantes na localidade da “praia do inferno” (Azeredo Costa 1970).

1.6 A Hepatite Delta no Estado do Acre

O Estado do Acre é um dos estados do Brasil que apresenta elevado índice de endemicidade da Hepatite B, com soropositividade de 3,3% a 5,5%, entre os indivíduos (Tavares-Neto et al. 2004), enquanto no Brasil estima-se uma soroprevalência de 2,6%. Entretanto, os aspectos epidemiológicos da infecção pelo Vírus da Hepatite Delta na região Amazônica e no Estado do Acre ainda não estão bem definidos, principalmente em relação às condições que favoreceriam o caráter peculiar da elevada endemicidade e dos prováveis mecanismos de transmissão e infecção desses agentes virais na região.

Entre 1971 e 1975, foram implantados o diagnóstico sorológico das hepatites por vírus pelo Instituto Evandro Chagas, em Altamira, no Estado do Pará, sendo realizados vigilância e inquéritos soroepidemiológicos em várias áreas da Amazônia Brasileira. Esses avanços foram decisivos para a continuação dos estudos da Febre Negra de Lábrea, em particular, e dos diversos tipos de hepatites, em geral, permitindo a execução de extensos inquéritos em várias áreas da Amazônia (Bensabath & Soares 2004).

No Estado do Acre, infelizmente, nem todos os exames laboratoriais relacionados à biologia molecular são realizados de forma rotineira e tampouco são ofertados pelo SUS (Sistema Único de Saúde). Portanto, existe muita dificuldade ao acesso a esses exames e, conseqüentemente, uma demanda reprimida considerável para realizar o exame de avaliação da carga viral do VHD (HDV-RNA Quantitativo). Esse exame é necessário aos pacientes candidatos ao tratamento, os quais devem tê-lo pelo menos uma vez antes do início do tratamento e durante o seguimento (Paraná *et al.*, 2006).

No Estado do Acre a existência de transmissão intrafamiliar do vírus da Hepatite B, tem sido associada ao uso de objetos pessoais, como o compartilhamento de escovas de dentes, lâminas de barbear, alicate de unhas, mostrando uma considerável transmissão do vírus e, conseqüentemente, transmissão do VHD no Estado (Lobato *et al.*, 2006).

Em 2006, um estudo realizado em 673 candidatos à doação de sangue no estado do Acre evidenciou-se que 54,8% da população do município de Rio Branco-AC, já haviam apresentado reatividade ao anti-HBc total (+). Sendo observada maior reatividade ao anti-HBc total entre os candidatos do sexo masculino, faixa etária mais avançada e menor grau de escolaridade. A intensidade de contato com o VHB, considerado alarmante para a população local, é indicativo do risco de surgimento de casos novos de Hepatite Delta nesta população (Silva *et al.*, 2006).



Figura 5 – Posto de pesquisa de campo em Sena Madureira – Acre (1975).

Foto: Posto de pesquisa de campo sobre as hepatites virais na Região Amazônica: da epidemiologia e etiologia à prevenção. Rev.Soc.Bras. Med. Trop.Vol.37supl.2 (Bensabath & Soares 2004).

Em 1975, foi instalado um polo de pesquisa sobre hepatites virais em Sena Madureira – Acre, sendo iniciadas as atividades de campo com um posto avançado de pesquisa do Instituto Evandro Chagas – IEC-FSESP (Figura 4), que em fevereiro de 1979, o centro de pesquisa foi transferido para o município de Boca do Acre – Amazonas, onde permaneceu ininterruptamente até dezembro de 1994, dispondo de transporte fluvial próprio, nos cinco anos iniciais e, terrestre, por todo o período, o que certamente contribuiu para os estudos. Certamente, essa mudança de endereço e local de pesquisa trouxe um enorme prejuízo à população do município de Sena Madureira – Acre, com a transferência do pólo para o Estado do Amazonas (Bensabath & Soares 2004).

Com a instalação dos polos agropecuários na Amazônia (POLAMAZÔNIA), financiados pela Superintendência de Desenvolvimento da Amazônia (SUDAM) foi possível obter financiamento em 1975, para a implantação

de áreas sentinelas no Rio Purus e de exames sorológicos para os vírus da Hepatite A e Hepatite Delta. As informações etio-epidemiológicas resultantes sobre a Hepatite Delta poderiam permitir identificar áreas e situações populacionais de risco, e direcionar com maior chance de êxito os investimentos e as medidas de controle de prevenção da doença pelos Serviços de Saúde Pública (Bensabath & Soares 2004).

Em 2004 e 2005 um estudo realizado no Estado do Acre, durante uma campanha de vacinação em massa contra o vírus da Hepatite B no Estado, detectaram em uma amostra de conveniência soropositividade de 3,3% a 5,5%, entre os indivíduos vacinados contra a Hepatite B, e que apenas 39% da população não havia tido contato com o Vírus da Hepatite B. No Brasil, estima-se uma soroprevalência de 2,6%. No Estado da Bahia, a soroprevalência é de 1,3% (Paraná *et al.*, 2006).

Estudo demonstra que, o Estado do Acre é de fato, dentre os Estados da Amazônia Ocidental, uma região de alta endemicidade do Vírus da Hepatite B, portanto, com maior chance de detectar casos de infecção pelo VHD (Tavares-Neto *et al.*, 2004).

Em 2005, foi realizado um extenso estudo de soroprevalência das Hepatites B e Delta, abrangendo doze municípios do Estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, onde o VHD está fortemente associado à forma severa de hepatite fulminante, de transmissão familiar, em áreas de florestas ribeirinhas. A ocorrência desses casos de hepatite mostrou-se restrita a algumas áreas do Estado do Acre, onde também se encontram, com frequência, casos de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular associados ao VHB e Delta. Também, foi demonstrado de forma representativa elevada prevalência para o HBsAg, incluindo residentes de área rural, presente na população dos doze municípios acreanos estudados. Foram analisadas 2.695 amostras de pacientes residentes dessa região, onde 89 amostras (3,3%) foram positivas para o HBsAg, enquanto

que 1.628 (60,4%) foram positivas para o anti-HBc total. Em 61 pacientes, os resultados sorológicos não foram conclusivos. Do total da amostra, 47 (1,7%) foram positivas para o anti-HDV total. A presença do anti-HDV esteve associada a: 1- maior faixa etária; 2- sexo masculino; 3- menor grau de escolaridade; 4- passado de infecção por malária; 5- história pregressa de hepatite aguda; 6- tatuagem; 7- etnia ameríndia (Viana *et al.*, 2005).

O estudo confirmou uma elevada prevalência da infecção pelo Vírus da Hepatite B (VHB) e vírus da Hepatite Delta (VHD) na Amazônia Ocidental. Estudos futuros devem ser dirigidos para melhor identificar os aspectos clínicos, epidemiológicos e virológicos e propor de maneira oportuna e eficaz estratégias de prevenção para o VHB e VHD na área hiperendêmica, principalmente no tocante à população ameríndia (Viana *et al.*, 2005).

Busca ativa de casos de Hepatite B e Hepatite Delta em área rural do município de Sena Madureira - Acre, no Rio Caeté, na Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema.



Figura 6 – Busca ativa de casos na Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema.

Atendimento médico especializado e busca ativa de pacientes, com realização de teste rápido para VHB. Realizado na Resex (Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema Decreto s/n 19/09/2002), localizada as margens do Rio Caeté, zona rural do município de Sena Madureira – Acre. A paciente acima, juntamente com seu esposo, assinou o termo de autorização para a publicação da imagem, no atendimento e realização de teste rápido na comunidade rural do Cazumbá-Iracema, no rio Caeté (acervo pessoal).

2. JUSTIFICATIVAS

A Hepatite Delta na Região Amazônica tem-se mostrado historicamente agressiva trazendo ao longo do tempo uma dura e cruel realidade aos moradores desta região, com a morte de muitos indivíduos. A população de áreas mais isoladas e pessoas não vacinadas contra o VHB são os grupos que mais estão expostos a contrair a infecção, seja por estarem inseridos diariamente em um ambiente de risco, ou por não terem a percepção e nem valorizarem o risco de sua condição de não vacinados e, por isso mesmo, não buscam voluntariamente a vacinação e nem realizam de forma preventiva os testes para detecção do vírus da Hepatite B e Delta.

A Hepatite Delta é doença de notificação compulsória. Segundo dados da Vigilância Epidemiológica do Estado do Acre, existem alguns municípios acreanos em que há poucos casos notificados. Levando-se em consideração que, uma grande parcela da população acreana apresenta teste sorológico positivo para HBsAg, possivelmente existe grande risco de desenvolvimento de Hepatite Delta, inclusive no município de Sena Madureira-AC.

Na prática médica diária no município de Sena Madureira tem sido observado um número considerável de pacientes que não apresentam em exames sorológicos o marcador Anti-HBs (+) que indica proteção. Outros indivíduos mostram-se imunes ao VHB, seja porque receberam doses completas da vacina contra o vírus da Hepatite B (VHB), ou em algumas situações observada, por apresentarem aparentemente o Anti-HBc total (+), os quais podem ser considerados imunizados por contato com o VHB. Temos observado também muitas pessoas que receberam apenas uma única dose da vacina Anti-VHB, o que pode não conferir imunidade protetora contra este vírus e, conseqüentemente ao VHD.

Por outro lado, a prevalência real da Hepatite Delta no município é desconhecida, principalmente porque muitos casos não são diagnosticados e nem sempre a doença é notificada. São várias as causas de subnotificação: a) ocorrência da doença em áreas isoladas dos serviços de saúde; b) desconhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde, levando a um baixo índice de suspeição; c) dificuldade de diagnóstico da doença, especialmente no início da infecção, quando os pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos; d) dificuldade de acesso ao diagnóstico laboratorial específico; e) carência de informações sobre a Hepatite na região e pouca divulgação junto à comunidade local; f) falta de profissionais técnicos inseridos na tarefa de uma permanente vigilância local.

Um levantamento divulgado pelo Ministério da Saúde, em 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012), indica que aproximadamente 33 mil novos casos de Hepatites Virais são notificados a cada ano no Brasil. O maior número de casos na última década refere-se à Hepatite B, totalizando aproximadamente 120 mil casos entre os anos de 1999 e 2011. A maior prevalência foi registrada na Amazônia Ocidental. Nesse período foram confirmados 2.197 casos de Hepatite Delta no Brasil, com uma concentração de 76,4% na região Norte. Os estados do Acre e Amazonas foram os que agregaram a maioria dos casos acumulados no período, sendo notificados 644 casos no estado do Acre e 812 casos no estado do Amazonas.

Por ser um município com longo histórico de hepatites e, proporcionalmente, apresentar um considerável número de portadores de Hepatite B no Estado do Acre; por possuir uma expressiva parcela da população rural acometida por essa moléstia; por ter uma população de mais de 41.000 habitantes expostas ao risco de contrair a infecção, Sena Madureira foi o município escolhido como local para esse estudo.

Segundo dados obtidos através do Sistema de Informações de Agravos de Notificação, apenas dois casos de Hepatite Delta foram registrados no

município de Sena Madureira - Acre no ano de 2013. No entanto, o atendimento médico rotineiro na área tem demonstrado até o início desse estudo, um total de 65 casos novos de Hepatite Delta notificados até setembro de 2014. Considerando-se o fato de possíveis subnotificações, o número real e total de casos poderá ser ainda maior (Ministério da Saúde /SVS 2012 – SINAN - Sistema de Informações e Agravos Nacionais).

O presente trabalho objetiva conhecer melhor a prevalência da Hepatite Delta e a situação clínico-epidemiológica da Hepatite Delta de uma amostra representativa da população de Sena Madureira – Acre. Desta forma, espera-se que os resultados obtidos permitam uma visão mais acurada sobre o comportamento clínico e a verdadeira situação epidemiológica da Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, alcançando subsídios importantes para melhor direcionamento das medidas de controle da infecção e de terapêutica da doença na população deste município.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar clínica e epidemiologicamente os portadores do vírus da Hepatite Delta (VHD) no município de Sena Madureira – AC.

3.2 Específicos

- Determinar a prevalência do vírus da Hepatite Delta (VHD) em pacientes infectados pelo vírus da Hepatite B (VHB) no município de Sena Madureira;
- Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos portadores do vírus da Hepatite Delta no município de Sena Madureira;
- Comparar as características clínicas e epidemiológicas na infecção pelo VHB e coinfeção VHB/VHD na população estudada.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local do estudo

O trabalho foi realizado no município de Sena Madureira – AC, que possui, atualmente, aproximadamente 41.029 habitantes (estimativas do IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2014) representando o terceiro maior município do estado, em índice populacional.

O município tem como limites territoriais o Estado do Amazonas ao Norte, o município de Assis Brasil ao Sul, ao Leste os municípios de Bujari, Rio Branco, Xapuri e Brasiléia, ao Oeste com o município de Manuel Urbano, e ao Sudoeste a fronteira internacional com o Peru. (Figura 7).

Sena Madureira possui uma bacia hidrográfica que é formada pelos rios Iaco, Caeté, Macauã e Purus. Situa-se no estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, região Norte do Brasil, a aproximadamente 140km da capital, Rio Branco. Possui acesso por via terrestre durante todo o ano, através da Rodovia BR-364.

O município tem as seguintes coordenadas geográficas: latitude 09°, 03' 56" S e longitude 68°, 39'25"W, com uma área total de 23.752,70km², equivalente a 16,62% da área total do Estado. Sua população em 2014 era de 41.029 habitantes, sendo que 62,39% estão localizados na área urbana e 37,61% área rural, gerando uma densidade demográfica de 1,43 hab/km². A altitude média é de 150m.

O clima é equatorial, quente e úmido, devido à proximidade à linha do equador, com a temperatura variando pouco durante o ano. Há duas estações

4.2 Delineamento do estudo

Estudo do tipo descritivo, formado por amostra de conveniência, composta por pacientes atendidos e registrados na Unidade de Referência local, e foi realizado no período de 11 de junho de 2014 a 31 de janeiro de 2015, no município de Sena Madureira-AC. Os dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais incluídos neste estudo foram obtidos de duas fontes a seguir:

Atendimento médico especializado realizado no ano de 2014, no município de Sena Madureira – Acre: A partir do segundo semestre do ano de 2010, a população do município de Sena Madureira passou a receber o serviço de atendimento médico especializado em Infectologia e Medicina Tropical, o que permitiu grande avanço, na busca de novos casos, seja por meio de teste rápido, seja por exames sorológicos para Hepatites virais e outras doenças infectocontagiosas (Secretaria de Saúde do Estado do Acre – SINAN - Sistema de Informações e Agravos Nacionais 2012).

Pacientes foram identificados na Unidade de Saúde “Carlos Afonso Vieira Araújo” que atua como serviço de referência local para atendimento dos casos de doenças infectocontagiosas, em especial Hepatites Virais.

Rastreamento ativo de casos de Hepatites B e Delta em áreas urbana e rural do município: Amostras de sangue para realização de teste rápido para VHB e VHD foram coletadas nas comunidades do Rio Purus, na Aldeia São Paulino e Seringal Barra Nova, Rio Caeté, na Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema com a finalidade de busca ativa de casos de hepatite infecciosa. As localidades acima foram escolhidas como locais para busca ativa, por serem historicamente reconhecidas no município como áreas de forte presença da enfermidade estudada.

Os dados incluídos no estudo foram obtidos através de investigação analítica constando de dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais durante o atendimento médico realizado durante o ano de 2014, no município de Sena Madureira – Acre.

4.3 População do estudo

A população de estudo foi composta por pessoas residentes no município de Sena Madureira portadoras do vírus da hepatite Delta em coinfecção ou superinfecção com o vírus da hepatite B, e por pacientes com monoinfecção pelo vírus da hepatite B.

Sendo realizadas duas formas de identificação da população, sendo assim realizado:

- Busca Ativa nas áreas rurais e urbana do município de Sena Madureira;
- Busca Passiva com atendimento na Unidade de referência em atendimento médico especializado no município.

A pesquisa foi realizada no período de 11 de junho de 2014 a 31 de janeiro de 2015, no município de Sena Madureira - AC, abrangendo todos os pacientes que apresentaram resultado dos testes sorológicos positivos para Hepatite B (VHB) e para Hepatite Delta (VHD), atendidos rotineiramente na Unidade Básica de Saúde “Carlos Afonso Vieira Araújo”. O atendimento foi sempre realizado sem distinção de localização da residência dos pacientes, seja no município de Sena Madureira ou não, seja de área urbana ou rural. Os pacientes com resultados positivos para Hepatites Virais foram acompanhados pelo pesquisador na Unidade Básica de Saúde “Carlos Afonso Vieira Araújo”, com revisões periódicas.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo, todos os moradores da área urbana e rural do município que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa, de acordo com os seguintes critérios:

1. Ter diagnóstico sorológico comprovado de Hepatite B com ou sem marcadores sorológicos para o vírus Delta;
2. Realizar acompanhamento médico especializado na Unidade Básica de Saúde “Carlos Afonso Vieira Araújo”, localizado na sede do município de Sena Madureira;
3. Pacientes que apresentaram positividade no teste rápido para o VHB, sendo realizado coleta nas áreas urbana e rural do município, sendo realizado a sorologia afim de confirmar a presença do vírus B e investigado para o vírus Delta;
4. Aceitar participar voluntariamente da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pós-informado.

4.5 Critérios de exclusão

1. Pessoas que se negaram a participar voluntariamente da pesquisa por quaisquer motivos;
2. Menores de 18 anos de idade;

3. Indígenas até a terceira geração, isto é, filhos e netos. Devido apenas nesse aspecto por não resposta em tempo hábil pelo CONEP.

A exclusão jamais implicou em algum tipo de restrição e/ou prejuízo ao atendimento médico oferecido à população. Pacientes portadores de outras hepatites virais e comorbidades que não as de objeto deste estudo receberam acompanhamento e tratamento clínico.

4.6 Estudo epidemiológico e busca ativa em áreas rurais

O estudo epidemiológico foi realizado conjuntamente com o estudo clínico, durante o ano de 2014. A investigação epidemiológica foi feita buscando-se informações das condições de saneamento de moradia, profissão, uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue e de hemoderivados, hábitos sexuais, número de parceiros (as), uso de preservativos, contato com portadores de hepatites, hábitos de higiene e comportamento domiciliar, casos confirmados na família, tatuagens, consumo de chás e “garrafadas” costumes frequentes na população amazônica, e consumo de bebidas alcoólicas.

Busca ativa para Hepatite B em áreas rurais do município e descrição do teste realizado para VHB:

Os testes rápidos utilizados para triagem da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) nos pacientes da pesquisa foram o VIKIA HBsAg; Que baseiam se na técnica de imunocromatografia de fluxo lateral, que permite a detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) no soro, plasma ou sangue total. Os testes rápidos para detecção de HBsAg que são enviados aos estados e municípios pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV), são

adquiridos através de processo licitatório. Em 2013, o kit VIKIA HBsAg foi o produto licitado (Figura).



Fonte: BioMérieux. Manual de uso do kit Vikia HBsAg (2014).

O “VIKIA HBsAg” é um teste qualitativo de imunocromatografia de fluxo lateral para a pesquisa do HBsAg circulante. É baseado na associação de anticorpos monoclonais e policlonais contra o HBsAg, permitindo a detecção dos principais subtipos circulantes do vírus da Hepatite B.

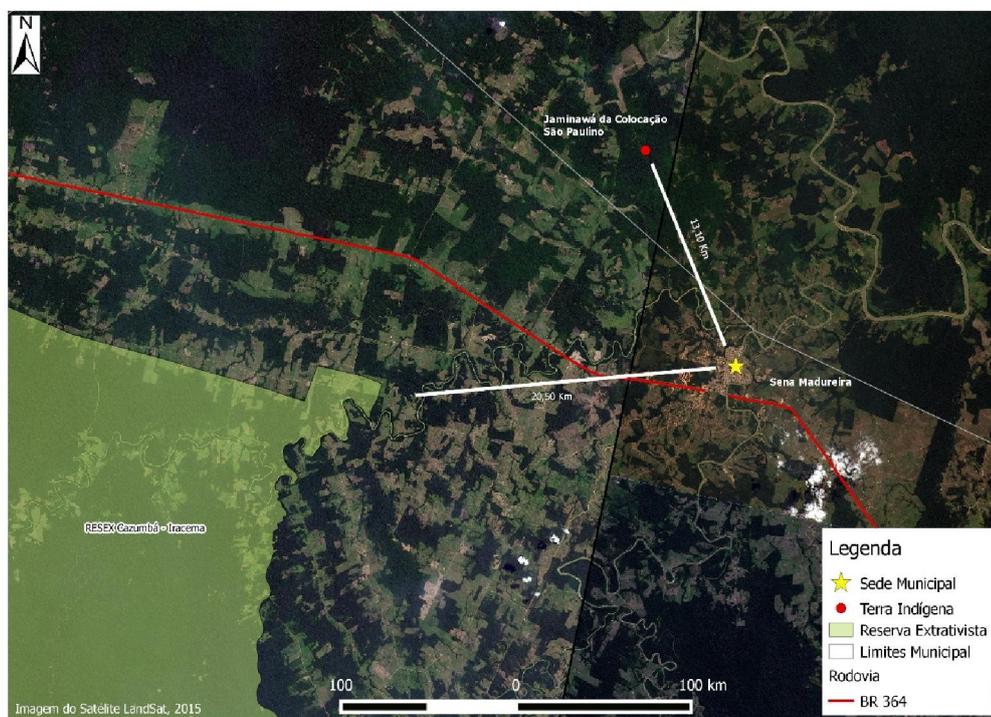
Amostras de sangue também foram coletadas para realização de testes rápido para Hepatite B nos moradores das comunidades do Rio Purus, na comunidade São Paulino e Seringal Barra Nova, Rio Caeté, na Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema com a finalidade de busca ativa de casos de hepatite infecciosa. Essas localidades foram escolhidas por serem historicamente reconhecidas no município como áreas de elevada presença da enfermidade. Com a seguinte sequência na busca ativa:

Na comunidade São Paulino Rio Purus, foi realizado atendimento médico especializado, levando aos moradores ribeirinhos diversos tipos de serviços de

saúde, onde na ocasião foram atendidas aproximadamente 150 pacientes, entre crianças e adultos, destes 90 realizaram teste rápido para o VHB (kit VIKIA HBsAg – MS - 2013), onde 45 (50%) resultaram positivo para VHB.

Na comunidade do Rio Caeté, na reserva extrativista Cazumbá-Iracema, foi realizado atendimento médico especializado, com diversos serviços de saúde e, com aproximadamente 220 atendimentos, onde 100 pacientes foram submetidos a teste rápido para VHB (kit VIKIA HBsAg – MS 2013), destes 22 resultaram positivos para o VHB.

Imagem por satélite das comunidades rurais do rio Caeté e rio Purus.



Fonte: Zoneamento ecológico econômico do Estado do Acre. ZEE-AC. Foto: Imagem de satélite da Reserva Extrativista Cazumbá-Iracema; área rural do município de Sena Madureira – AC.

Na comunidade do Seringal Barra Nova, foi realizado atendimento médico, onde foram atendidas 150 pessoas e, destes realizamos 50 testes rápido

para VHB (kit VIKIA HBsAg – MS- 2013), deste apenas 1 morador resultou positivo para o VHB.

Durante a realização das campanhas de atendimentos médico e busca ativa dos pacientes nas comunidades rurais citadas, realizando aproximadamente 500 atendimentos médico e, 240 testes rápido para VHB, onde destes 68 testes foram positivos no ato da realização. Todos os casos positivos tiveram encaminhamento para confirmação ou não dos casos com a realização de exame sorológico para Hepatite B e Delta, realizados pelo LACEN-AC.

Também realizamos campanhas de busca ativa em área urbana do município de Sena Madureira, convocando a população para ato realizado na praça municipal, com realização de 550 testes rápido para VHB, onde foi utilizado o teste (kit VIKIA HBsAg – MS 2013) detectando na ocasião 3 (três) casos positivo para moinfecção VHB e, 2 (dois) casos para coinfeccção VHB/VHD.

Sendo que em todo o processo de busca ativa dos casos de hepatite B e Delta no município, foram realizados o total de 790 testes rápido para hepatite B.

4.7 Estudo clínico

Na Anamnese, foi investigado comportamento individual suspeito: contatos sexuais desprotegidos, uso de drogas ilícitas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue e/ou de hemoderivados, compartilhamento de escovas de dente, tatuagens e acidente com objeto pérfuro-cortante.

O Exame Físico foi direcionado principalmente para as características hepáticas, grau e tipo de icterícia, febre, sinais de insuficiência hepática e sinais de acometimento extra-hepático.

Em todos os participantes foram realizados exames laboratoriais de provas de função hepática e os testes de infecção pelo VHB e VHD concomitante à instituição de medidas gerais de tratamento conforme estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral B e Coinfecções, do Ministério da Saúde (PCDT- MS) (Ministério da Saúde 2011).

4.8 Confirmação do Diagnóstico de Hepatite Viral B e Delta

O diagnóstico de hepatite B e hepatite Delta foi efetuado através dos seguintes marcadores:

- Marcadores para Hepatite B: Anti-HBc IgM; HBsAg; anti-Hbe; HbeAg; Anti-HBc Total e Anti-HBs.

- Marcador para Hepatite Delta (em pacientes positivos para o vírus da Hepatite B): Anti-HDV Total.

- Em pacientes positivos para o vírus da Hepatite Delta:
 - HDV-RNA Quantitativo;

- Em pacientes positivos para o vírus da Hepatite B:
 - HBV-DNA Quantitativo.

Para a realização desses exames, amostras de sangue de 20ml foram coletadas no laboratório estadual, localizado no município de Sena Madureira, por profissional técnico da área da saúde, seguindo criteriosamente todos os passos

de biossegurança e, enviadas ao LACEN-AC, localizado na capital, Rio Branco, único local do estado onde é possível a realização dos mesmos.

Os exames de carga viral do vírus da Hepatite Delta (HDV-RNA Quantitativo) foram efetuados no laboratório Nativida, em Rio Branco – AC. Conforme os critérios de biossegurança utilizados pelo laboratório Nativida e, encaminhadas as amostras ao Laboratório Centro de Genomas – SP.

Carga Viral do HDV: Aplicação: O vírus da hepatite delta (VHD) é um vírus RNA incompleto que requer o HBV para sua replicação, isto é, ocorre apenas em pacientes HBsAg positivos. Existem áreas de alta prevalência na Bacia Amazônica, África Central, Sul da Itália e países do meio leste.

Técnicas de Coletas do VHD-RNA e Envio do material genético:

Material coletado: Plasma (EDTA) ou soro. Enviar preferencialmente plasma, no volume de 2 mL por amostra: 2mL. (tubo primário). No preparo do paciente não é necessário jejum. Deve-se sempre indicar medicações utilizadas pelo paciente. Em casos de exames anteriores, nos que já foram coletadas outras amostras, enviar os resultados obtidos.

Armazenamento das amostras coletadas: Após a coleta congelar. Estabilidade: 01 mês à -20°C. Metodologia: PCR em Tempo Real. Os resultados

dos exames de carga viral foram enviados no prazo de entrega de cinco dias úteis. Utilizando como parâmetro de limite inferior de detecção: 75 cópias/mL.

Transporte do material: O material congelado pode ser transportado em gelo seco ou refrigerado (gelo reciclável) em caixas de isopor. Sob a responsabilidade do laboratório citado.

Prazo para recebimento das amostras enviadas por meio de transporte aéreo foi de até 24 horas após o envio.

4.9 Exames Laboratoriais Complementares

Foram realizados em todos os pacientes da pesquisa, tanto para Hepatite B, quanto Hepatite Delta, os seguintes exames:

Hemograma Completo com leucograma, VHS, dosagem das enzimas transaminases, bilirrubinas direta, indireta e totais, fosfatase alcalina, gama GT, proteínas totais, glicose, tempo de Ativação da Protrombina, colesterol total e frações. Esses exames foram realizados no laboratório do município de Sena Madureira - AC.

Para a realização das dosagens bioquímicas, foi coletada uma amostra de sangue de 20 ml por punção venosa, com Venojet ou similar, no Laboratório Estadual localizado no município de Sena Madureira, obedecendo-se às normas preconizadas de biossegurança.

Não houve nenhum tipo de intercorrências relacionadas à coleta de sangue venoso, como por exemplo: flebite, hematoma, infiltração local, extravasamento de sangue e dor no local da punção venosa.

Todas as amostras de sangue coletadas, para realização de exame sorológico para Hepatite B e Delta, foram encaminhadas ao LACEN-AC e, após as análises realizadas, foram emitidos os respectivos resultados, posteriormente sendo devidamente armazenadas em freezer a - 80°C no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-AC), cumprindo com todos os requisitos e normas de biossegurança e de confidencialidade garantida, com o propósito de recheagens de análises realizadas, se necessário.

4.10 Classificação clínica

A classificação clínica da Hepatite B, de cada participante foi realizada com base nos critérios de gravidade da doença, utilizando-se como parâmetros as provas de função hepática (AST e ALT, proteínas totais e frações, bilirrubinas direta, indireta e totais), contagem de plaquetas e exame de imagem por ultrassonografia abdominal por profissional especialista em imagem, atuando no Hospital das Clínicas do Acre, em Rio Branco. Desta forma, foi possível classificar os participantes da pesquisa em três grupos clínicos, assim denominados:

- Portador inativo: Pacientes assintomáticos, com exames laboratoriais de provas de função hepática dentro da normalidade, resultado de exame de ultrassonografia abdominal evidenciando fígado normal em sua ecotextura e sem sinais de hipertensão da veia porta, pacientes que apresentaram no resultado do teste sorológico para VHB, HBeAg (-), AntiHbe (+) e resultado de HBV-DNA Quantitativo < limite de detecção.
- Portador de hepatite crônica em atividade: Pacientes oligossintomáticos, com resultado de exames laboratoriais de provas

de função hepática dentro da normalidade, ou levemente alteradas, até 3 vezes o limite superior da normalidade, com resultado de exame de ultrassonografia abdominal evidenciando fígado normal e sem sinais de hipertensão da veia porta, pacientes que apresentaram no resultado do teste sorológico para VHB, HBeAg (+) e/ou resultado de HBV-DNA Quantitativo > limite de detecção, porém até o valor de 2.000 UI/ml, com início de replicação do VHB, porém sem indícios de lesão hepática comprovada com os demais exames corroborados.

- Portador de Cirrose Hepática: Pacientes com alterações nos exames laboratoriais de provas de função hepática, com resultado de exame de ultrassonografia abdominal evidenciando fígado heterogêneo, reduzido de tamanho e com sinais de hipertensão da veia porta, pacientes que apresentaram no resultado do teste sorológico positivo para VHB, HBeAg (+) e ou resultado de HBV-DNA Quantitativo > limite de detecção, com carga viral acima de 2.000 UI/mL, com evidencia de importante replicação do VHB, portanto com indícios de lesão hepática grave comprovada.

Para os pacientes que apresentaram evidências clínicas, laboratoriais e de exames de imagem com doença crônica do fígado avançada, seguiu-se os critérios de tratamento recomendados pelos Protocolo de Clínico e Diretrizes Terapêutica para o Tratamento (PCDT) do Ministério da Saúde, e passaram a ser inseridos na lista nacional de candidatos a transplante hepático, o único recurso terapêutico nesses casos.

Para os pacientes apresentando a forma leve e moderada da doença, com uma maior chance de cura, foram encaminhados para a introdução do tratamento oportuno.

Nas situações de urgência, como por exemplo, na presença de sinais clínicos e laboratoriais que evidenciam presença de doença avançada e que, puderam ser comprovadas, através dos resultados da presença de elevada carga viral, tanto para o VHB quanto para VHD, sendo na coinfeção VHB e VHD, ou na superinfecção, foram introduzidos os tratamentos oportunamente, conforme estabelece o protocolo do Ministério da Saúde.

Nenhum paciente, participante ou não da pesquisa, deixou de receber o tratamento indicado, independentemente das diversas complicações que se apresentaram, da distância da moradia do participante até a Unidade de Saúde do município, seja por quaisquer outras situações possíveis. Nenhum paciente, participante ou não participante da pesquisa, sofreu algum tipo de retaliação ou prejuízo quanto ao atendimento médico especializado oferecido.

4.11 Análise estatística

Para a análise estatística dos dados foram obtidas frequências e proporções das variáveis categóricas e médias ou medianas das variáveis contínuas dependendo da sua normalidade com as suas respectivas medidas de dispersão. Os cálculos foram realizados utilizando-se do software SPSS Info (CDC, versão 20, de 2012). As variáveis quantitativas foram descritas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram descritas com contagens e proporções.

Na análise estatística, variáveis quantitativas foram comparadas entre 2 grupos segundo teste t de Student, ou alternativa não paramétrico o teste de Mann-Whitney quando apropriado. Todas as probabilidades de significância

apresentadas são do tipo bilateral e os valores onde $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

A estimativa da força de associação foi calculada através do *odds ratio* (OR) e do respectivo intervalo de confiança (IC95%), tanto nas análises de variáveis quantitativas e variáveis categóricas, através de regressão logística univariada, utilizando-se o teste de Wald para determinação do valor de P.

4.12 Aspectos Éticos

A pesquisa seguiu rigorosamente os princípios éticos da Declaração de Helsinki e às diretrizes da Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (18ª Assembléia Médica Mundial 1964).

Aos participantes desse estudo foram explicadas de forma clara e compreensível as finalidades da pesquisa e solicitado assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após as informações prestadas. A privacidade de todos os participantes desta pesquisa foi respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa identificá-lo (a) será mantido em total sigilo.

O projeto – Projeto CEP/FS-UNB Nº 684.483 - foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS-UNB) – UNB. Brasília – DF e aprovado em 11 de Junho de 2014 (Anexo C). Cada sujeito da pesquisa foi convidado a participar voluntariamente do estudo, uma vez aceito, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pós – Informado (Anexo B).

As amostras biológicas coletadas dos pacientes foram destinadas única e exclusivamente a esta pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1 Perfil clínico-epidemiológico dos portadores do vírus da Hepatite Delta no município de Sena Madureira-AC

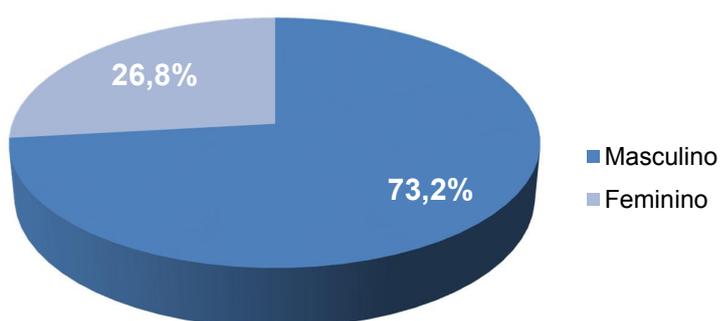
Foram entrevistados 310 voluntários, todos com exame sorológico positivo para o VHB.

5.1.1 Dados demográficos

A idade dos participantes variou entre 18 e 74 anos (média 35,48 anos). A hepatite Delta foi mais frequente em adultos jovens, do sexo masculino (66,2%), com idade entre 21 e 40 anos (59,2%).

Dos pacientes participantes da pesquisa, 83 (26,8%) eram do gênero feminino e 227 (73,2%) do gênero masculino (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Proporção de gênero do espaço amostral.



Em relação à etnia, 258 (83,2%), eram pardos, 30 eram brancos (9,7%) e 22 negros (7,1%). Houve diferença estatística significativa de detecção de hepatite B em suas modalidades clínicas para a etnia parda ($p = 0,026$). Entretanto, as variáveis epidemiológicas não tiveram importância estatística na infecção simultânea por VHB e VHD.

Quanto ao grau de escolaridade dos participantes, 90 (29,0%) tinham tempo de escolaridade inferior a 4 anos, 101 (32,6%) possuíam de 4 a 8 anos; 60 (19,4%) maior que oito anos, portanto com o ensino fundamental completo; e, 59 (19,0%) não souberam informar o tempo de vida escolar (**Tabela 1**).

Quanto ao local de moradia, 153 (49,4%) participantes residiam na área urbana do município e, 157 (50,6%) residiam em área rural do município de Sena Madureira – AC (**Tabela 1**).

Foram entrevistados 310 voluntários, todos com exame sorológico positivo para o vírus da Hepatite B (VHB). Destes, 71 (22,9%) apresentaram associação com o vírus da Hepatite Delta (VHD). Assim, foram identificados os 310 participantes: 239 (77,1%), apresentando somente exame sorológico e carga viral positiva para VHB (Hepatite B), e 71 (22,9%) com exame sorológico e carga viral positiva para VHD.

Tabela 1 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre as variáveis epidemiológicas e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.

MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB										
VARIÁVEIS EPI-DEMIOLÓGICAS		Portador inativo		Hep. crônica ativa		Cirrose		Total		Valor de p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Gênero	<i>Masculino</i>	149	73,8	62	68,9	16	88,9	227	73,2	0,204
	<i>Feminino</i>	53	26,2	28	31,1	2	11,1	83	26,8	
Etnia	<i>Branca</i>	19	9,4	6	6,7	5	27,2	30	9,7	0,026
	<i>Preta</i>	17	8,4	3	3,3	2	11,1	22	7,1	
	<i>Parda</i>	166	82,2	81	90,0	11	61,1	258	83,2	
Escolaridade	<i>< 4 anos</i>	58	28,7	23	25,6	9	50,0	90	29,0	0,310
	<i>4 a 8 anos</i>	71	35,1	27	30,0	3	16,7	101	32,6	
	<i>Mais de anos</i>	35	17,3	21	23,3	4	22,2	60	19,4	
	<i>Ignorado</i>	38	18,8	19	21,1	2	11,1	59	19,0	
Área de moradia	<i>Área urbana</i>	96	62,7	45	29,4	12	7,8	153	49,4	0,301
	<i>Área rural</i>	106	67,5	45	28,7	6	3,8	157	50,6	

Variáveis epidemiológicas. VHB- vírus da hepatite B; VHB + VHD – vírus da hepatite B e da hepatite D.

De acordo com a classificação clínica, 202 (65,2%) participantes encontrava-se na fase de portador inativo do VHB, sendo que destes 38 (34,8%) apresentavam associação com os vírus Delta (**Tabela 1**).

Na fase mais avançada da doença crônica, na qual os pacientes já apresentam a forma clínica de cirrose hepática, foram diagnosticados 18 pacientes, sendo que destes, 11 (61,1%)apresentavam associação com o vírus Delta.

Quanto à apresentação de sinais e sintomas durante a realização do estudo, 224 (72,3%) a maioria dos participantes eram assintomáticos, enquanto que 86 (27,7%) referiram algum tipo de manifestação clínica. Daí observamos a necessidade de realizar busca ativa dos pacientes.

Tabela 2 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre as variáveis epidemiológicas e o tipo etiológico de hepatite.

VARIÁVEIS EPI- DEMIOLÓGICAS		TIPO ETIOLÓGICO DE HEPATITE						Valor de p
		VHB		VHB + VHD		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Gênero	<i>Masculino</i>	180	75,3	47	66,2	227	73,2	0,087
	<i>Feminino</i>	59	24,7	24	33,8	83	26,8	
Etnia	<i>Branca</i>	24	10	6	8,45	30	9,7	0,830
	<i>Preta</i>	16	6,7	6	8,45	22	7,1	
	<i>Parda</i>	199	83,3	59	83,1	258	83,2	
Escolaridade	<i>< 4 anos</i>	72	30,1	18	25,4	90	29,0	0,575
	<i>4 a 8 anos</i>	80	33,5	21	29,6	101	32,6	
	<i>Mais de anos</i>	45	18,8	15	21,1	60	19,4	
	<i>Ignorado</i>	42	17,6	17	23,9	59	19,0	
Área de Moradia	<i>Área urbana</i>	115	75,2	38	24,8	153	49,4	0,253
	<i>Área rural</i>	124	79	33	21,0	157	50,6	

VHB- vírus da hepatite B; VHB + VHD – vírus da hepatite B e da hepatite D.

Quanto às características epidemiológicas, foram avaliadas as seguintes: Observou-se maior predomínio do gênero masculino 227 (73,2%) da amostra estudada; Quanto a etnia houve maior predomínio da raça parda 258 (83,2%) dos participantes; Em relação ao grau de escolaridade, observamos que existe um baixo índice de escolaridade, levando-se em consideração que 191 (61,1%) dos participantes não concluíram o ensino fundamental.

Em relação ao local de moradia, houve certo equilíbrio da amostra, onde 153 (49,4%) da população estuda mora em área urbana do município e 157 (50,6%) reside em área rural (**Tabela 2**).

5.1.2 Perfil clínico-laboratorial em pacientes com VHB no município de Sena Madureira – AC, em 2014

Quanto às características clínico-laboratoriais, foram avaliadas as seguintes: HBeAg, AST, ALT, bilirrubina direta (BD), bilirrubina total (BT), plaquetas e carga viral do VHB. Com exceção do número de plaquetas, todas essas variáveis apresentaram importância estatística em relação às modalidades crônicas de infecção por VHB ($p < 0,050$) (**Tabela 3**).

Observaram-se maiores níveis médios de AST, ALT, bilirrubinas direta e total em pacientes com fase evolutiva mais avançada da doença e/ou naqueles que estavam coinfectados pelos vírus B e Delta (**Tabelas 3**).

Porém, no que se refere ao tipo etiológico de hepatite B e hepatite Delta, houve associação significativa, para ambas formas de infecção, com os marcadores laboratoriais: AST ($p < 0,001$), ALT ($p < 0,001$), bilirrubina direta ($p = 0,013$) e bilirrubina total ($p = 0,006$) (**Tabela 4**).

Tabela 3 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre características clínico-laboratoriais e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.

MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB										
CARACTERÍSTICAS CLÍ- NICO-LABORATORIAIS		Portador inativo		Hep. crônica ativa		Cirrose		Total		Valor de p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
HBeAg	<i>Reagente</i>	6	3,0	59	65,6	16	88,9	81	26,1	0,000
	<i>Não reagente</i>	196	97,0	31	34,4	2	11,1	229	73,9	
AST	<i>N</i>	201		90		18		309		0,000
	<i>Média</i>	21,51		46,24		69,94		31,53		
	<i>Mediana</i>	21,00		45,00		60,50		23,00		
	<i>Mínimo</i>	10		12		11		10		
	<i>Máximo</i>	86		167		156		167		
ALT	<i>N</i>	201		90		18		309		0,000
	<i>Média</i>	24,03		53,30		75,00		35,53		
	<i>Mediana</i>	22,00		45,00		66,50		25,00		
	<i>Mínimo</i>	10		11		13		10		
	<i>Máximo</i>	93		154		180		180		
Bilirru- Bina Direta	<i>N</i>	197		90		18		305		0,000
	<i>Média</i>	0,05		0,09		0,33		0,08		
	<i>Mediana</i>	0,04		0,05		0,09		0,05		
	<i>Mínimo</i>	0,01		0,00		0,04		0,00		
	<i>Máximo</i>	0,80		1,01		1,90		1,90		
Bilirru- bina to- Tal	<i>N</i>	201		90		18		309		0,000
	<i>Média</i>	0,11		0,47		1,17		0,28		
	<i>Mediana</i>	0,07		0,09		1,09		0,08		
	<i>Mínimo</i>	0,01		0,04		0,08		0,01		
	<i>Máximo</i>	1,02		1,12		3,00		3,00		
Plaquetas	<i>N</i>	202		90		18		310		0,078
	<i>Média</i>	244.381		242.877		81.277		234.474		
	<i>Mediana</i>	213.000		193.000		93.000		210.000		
	<i>Mínimo</i>	123.000		100.000		31.000		31.000		
	<i>Máximo</i>	330.000		210.000		122.000		330.000		
Carga viral log hepa- tite B	<i>Indetectável</i>	191	94,6	3	3,3	0	0	194	62,6	0,000
	<i>10 a 200</i>	5	2,5	20	22,2	3	16,7	28	9	
	<i>201 a 2000</i>	4	2	41	45,6	8	44,4	53	17,1	
	<i>> 2000</i>	2	1	26	28,9	7	38,9	35	11,3	

HbeAg – antígeno de replicação da hepatite B; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase

Indivíduos mais jovens apresentaram, em média, carga viral mais elevada do que os de idade avançada. Isso reflete o fato de comumente virmos pacientes jovens com doença hepática crônica avançada, em alguns casos já evoluindo para o estágio de cirrose hepática, com sinais de gravidade, a exemplo de encefalopatia hepática, ascite, hemorragias digestivas alta e baixa e varizes de esôfago.

Os participantes que apresentaram exame sorológico positivo apenas para o vírus da Hepatite B (VHB) evoluíram com níveis mais baixos de carga viral em relação àqueles cuja infecção associa os vírus de Hepatites B e Delta. Nestes, a carga viral do VHB foi mais elevada nos pacientes com hepatite crônica em atividade e, naqueles, nos que apresentavam cirrose hepática. A viremia foi indetectável na maioria dos portadores inativos do VHB (94,6%). A carga viral foi importante estatisticamente na análise das modalidades crônicas de infecção por VHB ($p < 0,001$) (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre características clínico-laboratoriais e tipo etiológico de hepatite.

		TIPO ETIOLÓGICO DE HEPATITE						
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS		VHB		VHB + VHD		Total		Valor de p
		N	%	N	%	N	%	
HBeAg	<i>Reagente</i>	54	22,6	27	38	81	100	0,080
	<i>Não reagente</i>	185	77,4	44	62	229	100	
	<i>N</i>	238		71		309		
	<i>Média</i>	28,08		43,10		31,53		
AST	<i>Mediana</i>	22,00		29,00		23,00		0,000
	<i>Mínimo</i>	10		10		10		
	<i>Máximo</i>	112		167		167		
	<i>N</i>	238		71		309		
	<i>Média</i>	32,14		46,87		35,53		
ALT	<i>Mediana</i>	24,00		32,00		25,00		0,000
	<i>Mínimo</i>	10		11		10		
	<i>Máximo</i>	154		180		180		
	<i>N</i>	234		71		305		
	<i>Média</i>	0,07		0,13		0,08		
Bilirru- Bina Direta	<i>Mediana</i>	0,04		0,05		0,05		0,013
	<i>Mínimo</i>	0,01		0,00		0,00		
	<i>Máximo</i>	1,90		1,01		1,90		
	<i>N</i>	238		71		309		
	<i>Média</i>	0,24		0,40		0,28		
Bilirru- bina to- Tal	<i>Mediana</i>	0,08		0,08		0,08		0,006
	<i>Mínimo</i>	0,01		0,04		0,01		
	<i>Máximo</i>	3,00		2,00		3,00		
	<i>N</i>	239		71		310		
	<i>Média</i>	250.728		179.760		234.474		
Plaquetas	<i>Mediana</i>	211.000		198.000		210.000		0,077
	<i>Mínimo</i>	31.000		36.000		31.000		
	<i>Máximo</i>	330.000		343.000		310.000		
	<i>N</i>	239		71		310		
	<i>Média</i>	250.728		179.760		234.474		
Carga viral log hepa- tite B	<i>Indetectável</i>	155	64,9	39	54,9	194	62,6	0,155
	<i>10 a 200</i>	17	7,1	11	15,5	28	9,0	
	<i>201 a 2000</i>	40	16,7	13	18,3	53	17,1	
	<i>> 2000</i>	27	11,3	8	11,3	35	11,3	
	<i>N</i>	239		71		310		

HbeAg – antígeno de replicação da hepatite B; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; VHB- vírus da hepatite B; VHB + VHD – vírus da hepatite B e da hepatite D

O antígeno HBeAg teve resultado não reagente em 229 (73,9%) indivíduos (**Tabelas 3 e 4**), sendo 185 (80,8%) infectados somente pelo VHB e, 44 (19,2%), pelos vírus B e Delta. Destes, 38 (86,4%) portadores inativos, 5 (11,4%) tinham hepatite crônica ativa e 1 (2,2%) apresentava cirrose hepática. Dos infectados somente pelo VHB, 158 (85,4%) eram portadores inativos, 26 (14,1%) estavam com hepatite crônica ativa e 1 (0,5%) havia evoluído para fase de cirrose.

O teste para HBeAg foi reagente em 81 (26,1%) pacientes (Tabela 5), dentre os quais 54 (22,6%) possuíam apenas hepatite B e 27 (38,0%) apresentavam hepatite Delta. Dos que tinham infecção isolada por VHB, 6 (11,1%) eram portadores inativos, 42 (77,8%) estavam na fase crônica ativa e 6 (11,1%) em fase avançada de cirrose hepática (**Tabela 5**).

Dentre todos os pacientes com HBeAg negativo, 196 (97%) portadores inativos do VHB, 31 (34,4%) com hepatite crônica ativa, 2 (11,1%) cirróticos (**Tabela 5**). Do total de pacientes com hepatite Delta, 17 (63,0%) possuíam hepatite crônica ativa e 10 (37,0%) eram cirróticos (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a positividade do HBeAg, o tipo etiológico da hepatite e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.

MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB										
TIPO ETIOLÓGICO DE HEPATITE		Portador inativo		Hep. crônica ativa		Cirrose		Total		Valor de p
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Hepatite B	HBeAg +	6	3,7	42	61,8	6	85,7	54	22,6	0,000
	HBeAg -	158	96,3	26	38,2	1	14,3	185	77,4	
	Total	164	100,0	68	100,0	7	100,0	239	100,0	
Hepatite B + D	HBeAg +	0	0,0	17	77,3	10	90,9	27	38,0	0,000
	HBeAg -	38	100,0	5	22,7	1	9,1	44	62,0	
	Total	38	100,0	22	100,0	11	100,0	71	100,0	

HbeAg – antígeno de replicação da hepatite B

5.1.3 Condições e hábitos de risco

As condições de risco avaliadas foram associações com infecção por HIV, outra doença sexualmente transmissível (DST), contato sexual, contato domiciliar e/ou ocupacional com outro paciente infectado por HBV/HCV, além de exposição à acupuntura, transfusão de sangue ou derivados, tratamento cirúrgico, hemodiálise e transplante. Os hábitos de risco estudados foram exposição à tatuagem ou *piercing*, a drogas inaláveis, crack e/ou a drogas injetáveis (**Tabelas 6 e 7**).

O estudo não constatou nenhum paciente da pesquisa com infecção por VHB e ou VHD, em associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV);

Entre a população da pesquisa, um paciente infectado por hepatite B e Delta, onde já havia evoluído a forma grave da doença de cirrose hepática, com intensa replicação viral do VHD, foi submetido a realização de transplante hepático total, com sucesso no procedimento e sendo realizado na cidade de Rio Branco – AC. (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre condições de risco e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.

HIV – vírus da imunodeficiência humana; DST – doença sexualmente transmissível; HBV+/HCV+ - vírus da hepatite B e da hepatite C

CONDIÇÕES DE RISCO		MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB								Valor de P	
		Portador inativo		Hep. crônica ativa		Cirrose		Total			
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Associação com HIV	<i>Não</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100	0,000	
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Outra DST Associada	<i>Sim</i>	18	56,2	13	40,6	1	3,1	32	100	0,289	
	<i>Não</i>	184	66,2	77	27,7	17	6,1	278	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Contato sexual com outro paciente HBV+/HCV+	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	5	62,5	3	37,5	0	0	8	100	0,787
		<i>Há mais de 6m</i>	30	65,2	15	32,6	1	2,2	46	100	
	<i>Não</i>	166	65,1	72	28,2	17	6,7	255	100		
	<i>Ignorado</i>	1	100	0	0	0	0	1	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Contato domiciliar com outro paciente HBV+/HCV+	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	8	50	7	43,8	1	6,2	16	100	0,746
		<i>Há mais de 6m</i>	97	63,4	47	30,7	9	5,9	153	100	
	<i>Não</i>	90	69,8	32	24,8	7	5,4	129	100		
	<i>Ignorado</i>	7	58,3	4	33,3	1	8,3	12	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Contato ocupacional com outro paciente HBV+/HCV+	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	1	100	0	0	0	0	1	100	0,832
		<i>Há mais de 6m</i>	1	50	1	50	0	0	2	100	
	<i>Não</i>	198	65,3	87	28,7	18	5,9	303	100		
	<i>Ignorado</i>	2	50	2	50	0	0	4	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Acidente com material biológico	<i>Sim</i>	1	50	1	50	0	0	2	100	1,000	
	<i>Não</i>	201	65,3	89	28,9	18	5,8	308	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Acupuntura	<i>Não</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100	0,000	
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Transfusão de sangue	<i>Sim</i>	2	100	0	0	0	0	2	100	0,620	
	<i>Não</i>	200	64,9	90	29,2	18	5,8	308	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Tratamento cirúrgico	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	3	100	0	0	0	0	3	100	0,287
		<i>Há mais de 6m</i>	15	88,2	2	11,8	0	0	17	100	
	<i>Não</i>	183	63,3	88	30,4	18	6,2	289	100		
	<i>Ignorado</i>	1	100	0	0	0	0	1	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Tratamento dentário	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	3	33,3	4	44,4	2	22,2	9	100	0,104
		<i>Há mais de 6m</i>	91	63,2	45	31,2	8	5,6	144	100	
	<i>Não</i>	108	68,8	41	26,1	8	5,1	157	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Hemodiálise	<i>Não</i>	200	64,9	90	29,2	18	5,8	308	100	0,620	
	<i>Ignorado</i>	2	100	0	0	0	0	2	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		
Transplante	<i>Sim</i>	0	0	0	0	1	100	1	100	0,058	
	<i>Não</i>	202	65,4	90	29,1	17	5,5	309	100		
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100		

Tabela 7 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre hábitos de risco e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.

HÁBITOS DE RISCO		MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB								Valor de p		
		Portador inativo		Hep. crônica ativa		Cirrose		Total				
		N	%	N	%	N	%	N	%			
Tatuagem ou Piercing	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>		1	33,3	2	66,7	0	0	3	100	0,472
		<i>Há mais de 6m</i>		9	64,3	5	35,7	0	0	14	100	
	<i>Não</i>	192	65,5	83	28,3	18	6,1	293	100			
	<i>Ignorado</i>	0	0	0	0	0	0	0	0			
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100			
Drogas Inaláveis ou crack	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>		2	100	0	0	0	0	2	100	0,906
		<i>Há mais de 6m</i>		1	50	1	50	0	0	2	100	
	<i>Não</i>	198	64,9	89	29,2	18	5,9	305	100			
	<i>Ignorado</i>	1	100	0	0	0	0	1	100			
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100			
Drogas Injetáveis	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>		0	0	0	0	0	0	0	0,000	
		<i>Há mais de 6m</i>		0	0	0	0	0	0	0		
	<i>Não</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100			
	<i>Ignorado</i>	0	0	0	0	0	0	0	0			
	<i>Total</i>	202	65,2	90	29	18	5,8	310	100			

Hábitos de Risco – Tatuagens – drogas inaláveis; drogas injetáveis.

Dentre todas essas variáveis, houve associação estatisticamente significativa somente entre a presença de outra DST e o tipo etiológico de hepatite. Havia 32 pacientes com outra DST associada, sendo 3 (9,4%) com hepatite Delta e 29 (90,6%) infectados isoladamente pelo VHB ($p = 0,037$); 18 (56,3%) eram portadores inativos do VHB, 13 (40,6%) estavam na fase de hepatite crônica em atividade e 1 (3,1%) participante desenvolvera cirrose hepática (**Tabelas 8 e 9**). Foi realizado procedimento de transplante hepático total em um único participante da pesquisa, portador do vírus da Hepatite B e Delta, o qual já havia evoluído para a fase de cirrose hepática grave descompensada (**Tabela 8**).

Tabela 8 – Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre condições de risco e o tipo etiológico de hepatite.

CONDIÇÕES DE RISCO		TIPO ETIOLÓGICO DE HEPATITE						Valor de P	
		VHB		VHB + VHD		Total			
		N	%	N	%	N	%		
Associação com HIV	<i>Não</i>	239	77,1	71	22,9	310	100	0,000	
	<i>Total</i>	239	77,1	71	22,9	310	100		
Outra DST Associada	<i>Sim</i>	29	90,6	3	9,4	32	100	0,037	
	<i>Não</i>	210	75,5	68	24,5	278	100		
	<i>Total</i>	239	77,1	71	22,9	310	100		
Contato sexual com outro paciente HBV+/HCV+	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	6	75	2	25	8	100	0,191
		<i>Há mais de 6m</i>	41	89,1	5	10,9	46	100	
	<i>Não</i>		191	74,9	64	25,1	255	100	
	<i>Ignorado</i>		1	100	0	0	1	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Contato domiciliar com outro paciente HBV+/HCV+	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	13	81,2	3	18,8	16	100	0,058
		<i>Há mais de 6m</i>	125	81,7	28	18,3	153	100	
	<i>Não</i>		90	69,8	39	30,2	129	100	
	<i>Ignorado</i>		11	91,7	1	8,3	12	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Contato ocupacional com outro paciente HBV+/HCV+	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	0	0	1	100	1	100	0,206
		<i>Há mais de 6m</i>	2	100	0	0	2	100	
	<i>Não</i>		233	76,9	70	23,1	303	100	
	<i>Ignorado</i>		4	100	0	0	4	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Acidente com material biológico	<i>Sim</i>	<i>Há mais de 6m</i>	1	50	1	50	2	100	0,406
	<i>Não</i>		238	77,3	70	22,7	308	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Acupuntura	<i>Não</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	0,000
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Transfusão de sangue	<i>Sim</i>	<i>Há mais de 6m</i>	1	50	1	50	2	100	0,408
	<i>Não</i>		238	77,3	70	22,7	308	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Tratamento Cirúrgico	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	2	66,7	1	33,3	3	100	0,858
		<i>Há mais de 6m</i>	12	70,6	5	29,4	17	100	
	<i>Não</i>		224	77,5	65	22,5	289	100	
	<i>Ignorado</i>		1	100	0	0	1	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Tratamento Dentário	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	5	55,6	4	44,4	9	100	0,186
		<i>Há mais de 6m</i>	115	79,9	29	20,1	144	100	
	<i>Não</i>		119	75,8	38	24,2	157	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Hemodiálise	<i>Não</i>		238	77,3	70	22,7	308	100	0,406
	<i>Ignorado</i>		1	50	1	50	2	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Transplante	<i>Sim</i>	<i>Há mais de 6m</i>	0	0	1	100	1	100	0,229
	<i>Não</i>		239	77,3	70	22,7	309	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	

HIV – vírus da imunodeficiência humana; DST – doença sexualmente transmissível; HBV+/HCV+ - vírus da hepatite B e da hepatite C; VHB- vírus da hepatite B; VHB + VHD – vírus da hepatite B e da hepatite D

Tabela 9 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre hábitos de risco e o tipo etiológico de hepatite.

HÁBITOS DE RISCO		TIPO ETIOLÓGICO DE HEPATITE						Valor de p	
		VHB		VHB + VHD		Total			
		N	%	N	%	N	%		
Tatuagem ou Piercing	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	3	100	0	0	3	100	0,606
		<i>Há mais de 6m</i>	10	71,4	4	28,6	14	100	
	<i>Não</i>		226	77,1	67	22,9	293	100	
	<i>Ignorado</i>		0	0	0	0	0	0	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Drogas Inaláveis ou crack	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	2	100	0	0	2	100	1,000
		<i>Há mais de 6m</i>	2	100	0	0	2	100	
	<i>Não</i>		234	76,7	71	23,3	305	100	
	<i>Ignorado</i>		1	100	0	0	1	100	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
Drogas Injetáveis	<i>Sim</i>	<i>Há menos de 6m</i>	0	0	0	0	0	0	0,000
		<i>Há mais de 6m</i>	0	0	0	0	0	0	
	<i>Não</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	
	<i>Ignorado</i>		0	0	0	0	0	0	
	<i>Total</i>		239	77,1	71	22,9	310	100	

Drogas inaláveis – drogas injetáveis; HBV+/HDV+ - vírus da hepatite B e da hepatite Delta; VHB- vírus da hepatite B; VHB + VHD – vírus da hepatite B e da hepatite D

Com relação entre associação dos hábitos de risco e o tipo de hepatite:

O estudo comprovou que em relação a uso de tatuagens e ou piercing, 293 pacientes não apresentavam esse hábito; Quanto a uso de drogas inaláveis e ou crack 305 participantes negaram uso dessas drogas; Quanto ao uso de drogas injetáveis 310 (100%) dos participantes negaram uso dessas substâncias.

5.1.4 Associação entre carga viral e modalidades crônicas da infecção por VHB

Com relação à carga viral, observou-se associação estatisticamente significativa entre a carga viral do VHB e as modalidades crônicas de hepatite ($p < 0,001$), bem como entre a carga viral do VHD e as fases crônicas da doença ($p = 0,009$). A carga viral de VHB variou de 10 UI/ml a 5.092.982 UI/ml, com valor máximo em um paciente cirrótico por infecção associada de VHB e VHD. A carga viral de VHD mínima foi 71 cópias/ml, e a máxima foi 18.855.979 cópias/ml em um portador de doença crônica em atividade (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a carga viral do vírus B e modalidades clínicas da fase crônica de infecção por VHB.

MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB - CARGA VIRAL						
TIPO ETIOLÓGICO DE HEPATITE		Portador inativo	Hep. crônica ativa	Cirrose	Total	Valor de p
Hepatite B	<i>N</i>	164	68	6	238	
	<i>Média</i>	8.562,73	8.266,41	928.554,83	31.671,14	
	<i>Mediana</i>	1.000	68.050	766.500	1.000	0,000
	<i>Mínimo</i>	10	14	335	10	
	<i>Máximo</i>	1.396.407	251.237	5.092.982	5.092.982	
Hepatite B + D	<i>N</i>	38	22	11	71	
	<i>Média</i>	13,55	21.227,55	78.807,55	18.794,42	
	<i>Mediana</i>	10	238	1.390	10	0,000
	<i>Mínimo</i>	10	10	79	10	
	<i>Máximo</i>	120	449.949	440.900	449.949	
Hepatite B + D	<i>N</i>	38	22	11	71	
	<i>Média</i>	509.298,45	109.128,68	20.088,91	309.509,15	
	<i>Mediana</i>	7.500	7.500	7.500	7.500	0,009
	<i>Mínimo</i>	75	75	71	71	
	<i>Máximo</i>	18.855.979	1.116.616	141.156	18.855.979	

Modalidades crônicas – Carga Viral; HBV+/HDV+ - vírus da hepatite B e da hepatite Delta; VHB-DNA carga viral do vírus da hepatite B; VHD-RNA – carga viral da hepatite Delta.

Nos pacientes com monoinfecção pela hepatite B, a carga viral foi indetectável em 94,5% (155) dos portadores inativos do VHB, cuja média de idade foi de 34,19 anos.

Dos que estavam na fase de hepatite crônica em atividade 13 (19,1%) possuíam carga viral de 10 a 200 UI/ml; 33 (48,5%), 201 a 2000 UI/ml, e foi maior que 2000 UI/ml em 22 (32,4%), e a idade média foi 34,84 anos. Sete (7) dos pacientes avaliados apresentavam cirrose hepática, havendo 1 (14,3%) com carga viral de 10 a 200 UI/ml; 3 (42,9%), de 201 a 2000 UI/ml e 3 (42,9%) com mais de 2000 UI/ml, sendo que a média de idade foi de 47,86 anos (**Tabela 11**).

Tabela 11 - Hepatite B no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a idade dos pacientes (em anos), a carga viral do vírus B e a modalidade clínica da fase crônica de infecção por VHB.

HEPATITE B		IDADE (EM ANOS)			
		MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB			
		Portador inativo	Hep. crônica ativa	Cirrose	Total
<i>Indetec- Tável</i>	<i>N</i>	155	0	0	155
	<i>Média</i>	33,88	0,00	0,00	33,88
	<i>Mediana</i>	30,00	0,00	0,00	30,00
	<i>Mínimo</i>	14	0	0	14
	<i>Máximo</i>	84	0	0	84
10 a 200	<i>N</i>	3	13	1	17
	<i>Média</i>	38,67	33,15	53,00	35,29
	<i>Mediana</i>	35,00	26,00	53,00	26,00
	<i>Mínimo</i>	22	18	53	18
	<i>Máximo</i>	59	68	53	68
Carga viral B 201 a 2000	<i>N</i>	4	33	3	40
	<i>Média</i>	39,25	36,00	50,33	37,40
	<i>Mediana</i>	42,50	35,00	50,00	36,00
	<i>Mínimo</i>	26	19	30	19
	<i>Máximo</i>	46	65	71	71
>2000	<i>N</i>	2	22	3	27
	<i>Média</i>	41,00	34,09	43,67	35,67
	<i>Mediana</i>	41,00	32,00	47,00	32,00
	<i>Mínimo</i>	30	25	29	25
	<i>Máximo</i>	52	53	55	55
Total	<i>N</i>	164	68	7	239
	<i>Média</i>	34,19	34,84	47,86	34,77
	<i>Mediana</i>	30,00	32,00	50,00	32,00
	<i>Mínimo</i>	14	18	29	14
	<i>Máximo</i>	84	68	71	84
Valor de p		0,079	0,217	0,301	0,269

Modalidades crônicas – Carga Viral; HBV+/HDV+ - vírus da hepatite B e da hepatite Delta; VHB-DNA carga viral do vírus da hepatite B; VHD-RNA – carga viral da hepatite Delta.

5.1.5 Associação entre carga viral e modalidades crônicas de infecção por VHB + VHD

A carga viral de VHB nos pacientes com hepatite Delta foi indetectável em 36 (94,7%) dos portadores inativos, que tinham idade média de 41,63 anos ($p = 0,035$). A maioria dos que estavam na fase de hepatite crônica em atividade apresentaram carga viral entre 10 e 200 UI/ml (31,8%) e 201 e 2000 UI/ml (36,4%), tendo como média de idade 31,05 anos. Nos cirróticos por infecção associada de VHB e VHD, a média de idade foi de 38,63 anos, e a carga viral predominante estava nas faixas de 201 a 2000 UI/ml (45,5%) e maior que 2000 UI/ml (36,4%) **(Tabela 12)**.

Nesse contexto, é válido considerar que a progressão para doença crônica grave na Hepatite Delta ocorre de maneira mais acelerada, até 10 anos mais rápido do que na hepatite B, e de forma clinicamente silenciosa, com um maior perfil de agressividade. Os pacientes cirróticos com Hepatite B (VHB) são em média dez (10) anos mais velhos do que os indivíduos infectados pelo VHD, tendo em vista que a média de idade dos cirróticos por esta foi de 38,63 anos, enquanto nos participantes com hepatite B foi de 47,86 anos, o que sugere uma maior tolerância à infecção nos participantes com infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB) isoladamente **(Tabela 12)**.

Tabela 12 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a idade dos pacientes (em anos), a carga viral do VHB e a modalidade clínica da fase crônica de infecção por VHB.

HEPATITE B + D		IDADE (EM ANOS)			
		MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB + VHD			
		Portador inativo	Hep. crônica ativa	Cirrose	Total
Indetec- tável	<i>N</i>	36	3	0	39
	<i>Média</i>	42,67	31,00	0,00	41,77
	<i>Mediana</i>	43,50	33,00	0,00	40,00
	<i>Mínimo</i>	22	25	0	22
	<i>Máximo</i>	66	35	0	66
10 a 200	<i>N</i>	2	7	2	11
	<i>Média</i>	23,00	36,57	30,50	33,00
	<i>Mediana</i>	23,00	36,00	30,50	27,00
	<i>Mínimo</i>	23	21	21	21
	<i>Máximo</i>	23	55	40	55
Carga viral B 201 a 2000	<i>N</i>	0	8	5	13
	<i>Média</i>	0,00	26,50	48,80	35,08
	<i>Mediana</i>	0,00	24,50	58,00	31,00
	<i>Mínimo</i>	0	18	31	18
	<i>Máximo</i>	0	39	60	60
>2000	<i>N</i>	0	4	4	8
	<i>Média</i>	0,00	30,50	29,25	29,88
	<i>Mediana</i>	0,00	29,50	28,00	28,00
	<i>Mínimo</i>	0	18	21	18
	<i>Máximo</i>	0	45	40	45
Total	<i>N</i>	38	22	11	71
	<i>Média</i>	41,63	31,05	38,63	37,85
	<i>Mediana</i>	41,00	27,50	36,00	37,00
	<i>Mínimo</i>	22	18	21	18
	<i>Máximo</i>	66	55	60	66
Valor de p		0,035	0,306	0,617	0,324

Carga Viral; HBV+/HDV+ - vírus da hepatite B e da hepatite Delta; VHB-DNA carga viral do vírus da hepatite

B; VHD-RNA – carga viral da hepatite Delta. Portador inativo – doença crônica em atividade e cirrose.

A carga viral de VHD foi analisada como sendo baixa ou alta ($p = 0,028$), apresentando-se com carga viral baixa 32 (84,2%) dos portadores inativos, 14 (63,6%) dos que possuíam hepatite crônica em atividade e 7 (63,6%) dos pacientes com cirrose. Com carga viral Delta alta, haviam 6 (15,8%) dos portadores inativos, e 8 (36,4%) dos que estavam com doença crônica em atividade e entre os que estavam em fase avançada de cirrose hepática eram 4 (Tabela 13).

Tabela 13 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Associação entre a idade dos pacientes (em anos), a carga viral do VHD e a modalidade clínica da fase crônica de infecção por VHB.

HEPATITE B + D		IDADE (EM ANOS)			
		MODALIDADES CRÔNICAS DE INFECÇÃO POR VHB + VHD			
		Portador inativo	Hep. crônica ativa	Cirrose	Total
Baixa	<i>N</i>	32	14	7	53
	<i>Média</i>	42,31	32,43	38,00	39,13
	<i>Mediana</i>	43,50	32,00	31,00	39,00
	<i>Mínimo</i>	23	18	21	18
	<i>Máximo</i>	62	55	60	62
Alta	<i>N</i>	6,0	8,0	4,0	18,0
	<i>Média</i>	38,00	28,63	39,00	34,06
	<i>Mediana</i>	31,00	25,50	38,00	31,00
	<i>Mínimo</i>	22	20	21	20
	<i>Máximo</i>	66	45	59	66
Total	<i>N</i>	38	22	11	71
	<i>Média</i>	41,63	31,05	38,36	37,85
	<i>Mediana</i>	41,00	27,50	36,00	37,00
	<i>Mínimo</i>	22	18	21	18
	<i>Máximo</i>	66	55	60	66
Valor de p		0,028	0,028	0,028	0,028

Associação entre a idade em (anos), carga viral e o tipo de hepatite; HBV+/HDV+ - vírus da hepatite B e da hepatite Delta; VHB-DNA carga viral do vírus da hepatite B; VHD-RNA – carga viral da hepatite Delta. Portador inativo – doença crônica em atividade e cirrose.

5.1.6 Evolução para o Estadiamento de Doença Hepática na Hepatite Delta

Foi avaliada a proporção de ocorrência de cirrose hepática em pacientes com hepatite Delta em relação aos infectados pelo VHB isoladamente, por meio do cálculo da razão de chances. Constatou-se que em indivíduos com infecção por VHB e VHD associados, o risco de evoluir para cirrose hepática é 6,78 vezes maior e a chance de cursar com a forma crônica em atividade da doença 1,4 vezes superior, em comparação aos soropositivos para o VHB isoladamente, quando comparados aos que possuem somente infecção por hepatite B (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Hepatite Delta no município de Sena Madureira – Acre, Brasil. Razão de chances de um indivíduo com hepatite Delta desenvolver uma das modalidades crônicas da hepatite B, em relação ao indivíduo portador inativo do VHB.

MODALIDADE CRÔNICA	N	VHB + VHD	RAZÃO DE CHANCES	IC	Valor de p
Portador inativo	202	38	1	95%	
Hep. crônica ativa	90	22	1,4 (0,77-2,53)	95%	<0,001
Cirrótico	18	11	6,78 (2,47-18,64)	95%	

VHB + VHD – vírus da hepatite B e da hepatite D; IC – Intervalo de confiança

6. DISCUSSÃO

A Hepatite Delta é uma doença de elevada gravidade e letalidade, porém prevenível por meio da vacina, uma vez que só ocorre a doença naqueles pacientes infectados previamente pelo vírus da Hepatite B (VHB). Com base nos resultados do estudo, podemos considerar que a cobertura vacinal contra o VHB na região pode melhorar consideravelmente.

Embora seja uma doença de notificação compulsória nacional, na maioria dos estados da federação a vigilância epidemiológica é realizada de modo passivo. Como resultado, é possível que haja subnotificação de casos da doença.

O presente estudo demonstrou que a prevalência de infecção pelo VHD, estimada através de técnicas de biologia molecular, é alta dentre os soropositivos para VHB (22,9%), comparável à mundial, que varia de 4,2% a 5,6% (Régia & Oliveira 2006; Winer & Ploss 2015). Entre 1999 e 2011, o Acre foi o Estado da Federação com maior incidência de casos de hepatite Delta, concentrando 29,3% do total de casos da doença no país (Ministério da Saúde et al. 2012). No município de Lábrea, no Estado do Amazonas, o VHD foi encontrado em 30% dos indivíduos reagentes para o HBsAg (Caldas Ribeiro et al. 2006), porém ainda são escassos os estudos que quantifiquem a frequência de VHD em portadores do VHB no território nacional.

Quarenta anos depois da implantação do polo de pesquisa sobre hepatites virais em Sena Madureira – Acre, onde se iniciaram as atividades de campo com um posto avançado de pesquisa do Instituto Evandro Chagas – IEC-FSESP, o presente projeto intentou estudar clínica e epidemiologicamente a população acometida e residente no município. Como objetivos secundários, procurou-se determinar a prevalência do vírus da Hepatite Delta (VHD) em pacientes infectados pelo vírus da Hepatite B (VHB) e tentou-se comparar as

características clínicas e epidemiológicas das infecções pelo VHB e VHD na população estudada.

Tavares-Neto et al. (2004) e Viana et al. (2005) estimam que haja muitos casos de hepatite Delta em alguns municípios do Estado do Acre, onde a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e o baixo poder econômico e social dificulta o acompanhamento médico e o tratamento, panorama semelhante ao encontrado em Sena Madureira. Nesse contexto, é importante considerar que foi feito um rastreamento ativo em zonas de alta prevalência.

Quanto às características gerais da amostra, destaca-se o predomínio global do gênero masculino (73,2%), em todas as faixas etárias, e houve maior prevalência de cirrose em indivíduos de raça branca infectados pelo VHB (16,7%), quando comparado aos negros (9,1%) e aos pardos (4,3%). Simoes et al. (2015) apontaram que indivíduos brancos infectados por VHC apresentaram pior resposta virológica sustentada do que hispânicos e afro-americanos.

Pode-se perceber o baixo nível de escolaridade da população amostral, visto que menos de 1/5 (19,4%) dos participantes concluíram o ensino fundamental (mais de 8 anos de estudo), proporção semelhante à dos que não informaram o número de anos estudados (19,0%). Características demográficas similares foram descritas por outros estudos (Braga 2004).

Vale ressaltar que em soropositivos para o HIV, a prevalência de infecção por VHB é menor em indivíduos com nível superior de ensino, em comparação à dos que possuem menor grau de instrução (Souza et al. 2004).

Em contrapartida, Dias et al. (2014) constatou que possuir ensino médio é fator de proteção para a infecção pelos VHB quando se compara aos que têm nível universitário, o que pode estar associado a hábitos e comportamentos mais liberais por parte destes jovens, aumentando o risco de contato com o vírus.

Houve maior frequência de hepatite Delta em adultos jovens, do sexo masculino (66,2%), com idades entre 21 e 30 anos (31,0%), e entre 31 e 40 anos (28,2%). No Brasil, no período de 1999 a 2011, observou-se maior número de casos em homens (59,3%) nas faixas etárias de 20 a 29 anos (27,9%) e de 30 a 39 anos (25,1%) (Ministério da Saúde 2012).

Em estudo conduzido por Dantas (2010) no Estado do Acre com 2.144 indivíduos, observou-se ser do gênero masculino é fator de risco para infecção por VHD, talvez por ser o homem como chefe de família e aquele que possivelmente estaria mais exposto aos riscos de infecção. Entretanto, outros estudos realizados na Amazônia Brasileira sugerem que a ocorrência de hepatite Delta é mais comum em menores de 15 anos (Fonseca 2002).

Em conformidade com estudos anteriores, os achados deste trabalho indicam que o VHD eleva o risco de evoluções clínicas graves de forma precoce, comumente levando o portador assintomático a desenvolver hepatite crônica em atividade e cirrose hepática (Fattovich et al. 2000; Fonseca 2002; Hadziyannis 1999; Hughes et al. 2011; Pascarella & Negro 2011; Romeo et al. 2014; Su et al. 2006). Isso se deve ao fato de que as características da infecção pelo vírus da hepatite Delta, ocorrem mais frequentemente em adultos jovens, com alta mortalidade e que, histologicamente ocorre lesões necro-inflamatórias, com importante edema dos hepatócitos e o núcleo central é cercado por esteatose microvesicular, podendo acelerar a morte dos hepatócitos, exacerbando o mecanismo fisiopatológico da cirrose hepática (Fonseca 2002; Parolin & Reason 2001; Patel 2000).

Esse processo de lesão dos hepatócitos está associado à liberação das enzimas aminotransferases (AST e ALT) em maiores quantidades no sangue, razão pela qual pacientes infectados pelo VHD tendem a ter aumento dessas enzimas em relação aos mono infectados por VHB. Além disso, deve-se

considerar que a importante lesão direta dos hepatócitos, na hepatite crônica em atividade, e o alto *turnover* nos nódulos de regeneração, na cirrose, contribuem para a maior eliminação dessas enzimas no soro, como foi observado nos pacientes com fase evolutiva avançada da doença (Longo et al. 2012; Nguyen & Lingappa 2007). Na fase de portador inativo, os pacientes têm níveis normais de transaminases, e carga viral indetectável, pois a lesão histopatológica é mínima ou até nenhuma (Andreani 2011).

Vale ressaltar que a lesão hepatocelular pelos vírus hepatotrópicos provoca disfunção no mecanismo de síntese e secreção da bile no interior dos hepatócitos, o que confere maiores níveis de bilirrubinas aos pacientes coinfectados, bem como aos que apresentam doença crônica em atividade e cirrose (Longo et al. 2012; Nguyen & Lingappa 2007).

Não foi detectado infecção por HIV associada, embora a coinfeção HIV/VHB altere a história natural da doença por VHB, aumentando de 5 a 6 vezes o risco de cronificação, em comparação aos indivíduos soronegativos para o HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE et al. 2011). Entretanto, a prevalência de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) foi alta (10,3%), semelhante à encontrada por Dantas (2010), e apresentou relação estatística significativa com tipo de etiológico da hepatite B.

Nesse contexto, é válido considerar que comportamento sexual promíscuo, ou seja, pessoas que possuem vários parceiros sexuais e não realizam atividade sexual com uso de preservativo. Sendo um fator de risco para a infecção por VHB, VHD e demais DSTs (Araújo et al. 2012; Fonseca 2002).

No que se refere a contato com pacientes com sorologia positiva para VHB ou VHC, aproximadamente a sexta parte dos indivíduos (17,4%) admitiu contato sexual, mais da metade (54,5%) relatou contato domiciliar e menos de 1% referiram contato ocupacional, não houve significância estatística.

No Brasil, pelo menos 15% da população já esteve em contato com o vírus da hepatite B, e 1% apresenta doença crônica por este vírus. Há evidências científicas de que a principal via de transmissão dos vírus B e Delta é a exposição sexual (Brasil et al. 2002; Brasil et al. 2005). Contudo, tendo em vista que é comum os pacientes responderem conforme a conveniência social ao serem indagados quanto a questões sexuais, e como não raramente informações relacionadas à presença de DSTs são omitidas dos parceiros sexuais, é possível que tenha havido subestimação da quantidade de relatos de contato sexual com soropositivos para VHB ou VHC nesta população.

Percentual importante (54,5%) referiu contato domiciliar com pacientes infectados pelos vírus B e/ou C. Brasil et al. (2003), estudando 258 familiares de 97 casos índices de infecção por VHB no Estado do Amazonas, encontrou marcadores de infecção pregressa em 51,6%, indicadores de infecção ativa em 12,0%, e alta prevalência entre irmãos (23,6%), o que evidencia o elevado risco de transmissão do VHB em contatos domiciliares.

Apenas três pacientes (1%) apresentaram contato ocupacional com indivíduos soropositivos para VHB ou VHC, não permitindo instituir diferença estatisticamente significativa, embora se saiba que contatos ocupacionais, a exemplo dos profissionais da área da saúde, tenham maior risco de infecção pelo VHB (Destra et al. 2004; Dias et al. 2014). Nesse contexto, é importante considerar que o Ministério da Saúde tem instituído medidas eficazes de profilaxia contra as hepatites B e Delta para estes profissionais, os quais raramente evoluem para as formas crônicas da doença (BRASIL et al. 2008).

Foram avaliadas, também, outras condições classicamente relacionadas ao aumento do risco de infecção pelo VHD, como acidentes com material biológico, história passada de cirurgia, tatuagens (ou *piercings*), transfusões de sangue e hemoderivados. Neste estudo, não houve associação entre estas

condições e a evolução para as formas clínicas de hepatite, tampouco com o tipo etiológico de hepatite, o que foi corroborado por (Braga 2004 & Fonseca 2002).

Todavia, em estudo realizado por Bakhshipour et al. (2013) com 440 pacientes soropositivos para VHB no Paquistão, dos quais 17% apresentavam hepatite Delta, os principais fatores de risco para hepatite B e provavelmente para hepatite Delta foram história familiar positiva, flebotomia, procedimentos dentários e tatuagens. O pequeno número de indivíduos expostos a tais condições pode ter se constituído fator limitante para o estabelecimento de relação estatística significativa no presente estudo (Fonseca 2002; Silva et al. 2012).

Exposições à acupuntura, hemodiálise e a drogas injetáveis não foram reportadas por nenhum paciente, o que impossibilitou definir nexos estatísticos para estas variáveis. Além disso, somente um dos participantes, em cirrose hepática com vírus Delta, fora submetido a transplante, realizado há mais de seis meses, porém não houve associação.

Pequena proporção de pacientes (1,3%) relatou exposição a crack ou a drogas inaláveis, sem significância estatística. Em contrapartida, Souza et al. (2004), encontraram associação entre o consumo de crack, drogas ilícitas não injetáveis, drogas endovenosas, tatuagem e convivência com usuário de drogas e a infecção pelo VHB em pacientes infectados pelo HIV.

O predomínio de número elevado de pacientes com HBeAg positivo em coinfectados VHB/VHD, parece ser uma característica da doença na Amazônia Brasileira. O estudo mostra uma relação que 61% dos pacientes da amostra tem HBeAg positivo, na fase de hepatite crônica em atividade nos infectados pelo VHB e, 77% com HBeAg positivo nos coinfectados pelo VHD.

A Associação à injúria direta do VHD nos hepatócitos, que resulta em morte de células infectadas e maior disponibilidade de células a serem invadidas

pelo vírus B, aumentando a replicação do VHB. Na Europa e Estados Unidos, os pacientes coinfectados são positivos para HBeAg mais raramente. Mumtaz et al. (2011) relatou que grande proporção de coinfectados VHB/VHD com HBeAg negativo tem ativação da hepatite B e cirrose, quando se compara aos monoinfectados por VHB. Como nossa população é composta de indivíduos com a faixa etária mais baixa, também característica local, é possível que isso explique o elevado número de pacientes HBeAg positivo. Em contrapartida, na maioria dos casos de superinfecção pelo VHD este suprime a replicação do VHB, sendo a lesão causada predominantemente pelo VHD (Fonseca 2002; Husa et al. 2005).

Ademais, a relação VHB x VHD com os genótipos que circulam na Amazônia é bastante desconhecida. É provável que tenhamos pacientes imunotolerantes para o VHB, mas que acabam tendo a doença hepática induzida pelo VHD na coinfecção (Mumtaz et al. 2011).

Nos pacientes avaliados, não foi possível estabelecer um valor de corte ideal de carga viral para discriminar o desenvolvimento de cirrose (Romeo et al. 2014). Estudos apontam associação entre infecção crônica e certos genótipos de VHB, o que pode modificar a resposta ao tratamento (Caldas Ribeiro et al. 2006; Liu et al. 2005).

A carga viral média dos pacientes na fase de doença crônica em atividade do VHB foi 8.562,73 UI/ml, sendo que o Ministério da Saúde indica que a máxima esperada para introdução do tratamento nesses pacientes é 2.000 UI/ml (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2011). Esse quadro poderia sugerir que a maioria dos indivíduos tivesse carga viral não acima do esperado para a fase clínica. Contudo, pelo fato de a mediana ter sido de 1.000 UI/ml e de a máxima ser 1.396.407 UI/ml, pode-se inferir que a maior parte dos portadores inativos apresentou viremia abaixo de 2.000 UI/ml.

Dois dos portadores inativos do VHB apresentaram mais de 2000 UI/ml do vírus, superestimando a média de carga viral deste grupo. Isso pode ter ocorrido em decorrência de alguns fatores, tais quais: dificuldade de acesso à informação ou aos serviços de saúde, baixa adesão terapêutica e atraso diagnóstico.

A idade jovem e a indiferença frente à importância do tratamento contribuem para a baixa adesão terapêutica em pacientes com hepatite B (Van Vlerken et al. 2015). Dentre os idosos, a polifarmácia e a não compreensão acerca da posologia dos medicamentos instituídos são fatores importantes (Rios et al. 2014). Alguns efeitos colaterais do tratamento, a exemplo da fadiga, e a baixa escolaridade possuem efeito negativo no sucesso do tratamento (Simoes et al. 2015). Contudo, a baixa aderência ao tratamento não é um fator preditor independente de resposta virológica (Van Vlerken et al. 2015).

A utilização de medicamentos não prescritos por profissionais habilitados, a exemplo de chás caseiros e produtos que se intitulam como naturais, é muito comum na Amazônia e aponta para o autocuidado. Isso pode prejudicar o sucesso do tratamento, com efeito negativo sobre a função hepática (Cunha et al. 2009).

O genótipo F é o mais comum do VHB na região Norte da América do Sul e está relacionado à maior agressividade, elevada frequência de mutação *pré-core*, insuficiência hepática e morte, podendo dificultar o diagnóstico sorológico e atrasar o início do tratamento (Paraná et al. 2006).

O genótipo F do VHB, com suas diferenças filogenéticas, em diferentes áreas da Amazônia tem circulado em populações isoladas, muito antes da colonização europeia. A presença dos diferentes genótipos, pode se dever pela forte imigração que se deu na Amazônia, durante o auge do ciclo da borracha no século XIX. Ressaltar a importância de se continuar com estudos relacionados com avaliações de genótipos (Paraná et al 2006).

A maioria dos pacientes com infecção por VHB (62,6%) possuíam carga viral indetectável, provavelmente em virtude do sucesso terapêutico. Houve associação entre desenvolvimento de cirrose e valores de carga viral de VHB mais elevados. É importante salientar que a incidência cumulativa de cirrose aumenta de 4,5% a 36,2% considerando aumento da carga viral de 300 para 10^6 cópias/ml, como cita Ferreira & Borges (2007).

Os menores níveis de carga de VHB identificados nos pacientes em coinfeção VHB/VHD em relação aos mono infectados se deve ao fato de que a infecção por VHD na fase aguda suprime a replicação do VHB-DNA. Em se desenvolvendo hepatite Delta crônica, a carga viral de VHB pode persistir em níveis baixos, como confirmam Farci et al. (1988), Mumtaz et al. (2011) e Pascarella & Negro (2011).

O marcador Anti-Delta IgM é um importante teste não só para o prognóstico da Hepatite Delta, como também para a definição de resposta terapêutica, infelizmente, a falta da oferta desse exame no Brasil é uma lacuna que precisa ser preenchida urgentemente.

7. CONCLUSÕES

O presente estudo clínico-epidemiológico da infecção pelos vírus da Hepatite B e Hepatite Delta, no município de Sena Madureira, estado do Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira, e sua comparação com dados da literatura, permitiu que se chegasse às seguintes conclusões quanto ao perfil clínico dos pacientes:

Constituiu-se de pacientes adultos jovens, do sexo masculino; apresentando manifestações e sinais de doença hepática crônica avançada, com exames laboratoriais mostrando elevação das enzimas transaminases, geralmente mostrando fígado com ecotextura heterogênea e diminuído de tamanho, através da imagem da ultrassonografia abdominal; predominando a forma clínica de hepatite crônica em atividade.

O resultado comprova a suspeição de uma elevada prevalência da Hepatite Delta, entre os moradores residentes na região que deu origem a pesquisa.

A elevada prevalência da infecção pelo VHD no estado indica que esse agente possa se constituir em um importante problema de saúde pública para a região em que foi realizado o estudo.

A prevalência de infecção pelo VHB e VHD, particularmente elevada no município de Sena Madureira - AC (22,9%), merece investigação posterior mais detalhada dessa região da pesquisa.

Na comparação das características clínico-epidemiológicas das infecções por VHB e VHD em pacientes de Sena Madureira, comprovou-se que:

Na infecção pelo VHB, existe maior tolerância clínica em relação as manifestações de doença hepática; também observou-se que os indivíduos apresentam maior faixa etária, com doença hepática mais compensada do ponto de vista clínico.

Na infecção pelo VHB em associação pelo VHD, comprovou-se que a doença é significativamente mais agressiva do ponto de vista clínico e que a evolução para a fase de doença crônica em atividade e cirrose hepática ocorre de maneira precoce e agressiva, com doença hepática descompensada.

O estudo constatou que, em indivíduos com infecção por VHB e VHD associados, o risco de evoluir para o estágio de cirrose hepática é 6,78 vezes maior e a chance de cursar com a forma crônica em atividade da doença 1,4 vezes superior, em comparação aos pacientes soropositivos apenas para o VHB.

Os participantes com VHB 239, entre esses 7 (2,9%) apresentaram a fase de cirrose hepática; Já os pacientes com VHD, 71 participantes, 11 (15%) apresentaram a forma clínica de cirrose hepática.

Impacto social do estudo

O estudo traz importantes resultados para a população local, podendo também servir como auxiliador na melhor implantação de serviços conjuntos como: campanhas de palestras nas escolas do município, afim de, alertar a população para a execução das medidas de prevenção da doença, de forma que venha a possibilitar um modelo de conscientização aos moradores; reforçar e aperfeiçoar as campanhas de vacinação, revisando as mais diversas formas para que, possamos de maneira eficaz, alcançar aquelas populações que estão mais à margem do acesso aos serviços de saúde e que, possamos promover uma verdadeira cobertura vacinal na população suscetível.

Diagnosticar casos de Hepatite Delta nos quais ainda não há complicações em sua evolução clínica, como cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma (CHC), é de suma importância, pois nessas condições ainda existem possibilidades de realização de tratamento específico e possível cura clínica da infecção, evitando a evolução para as formas graves da doença.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acre. Governo do Estado do Acre. Programa Estadual de Zoneamento Ecológico-Econômico do Estado do Acre. Documento final Rio Branco – AC. SCTMA, 3v, 2000.

Assembléia Médica Mundial. Declaração de Helsinque. 18a Assem Médica Mund [Em linha]. Helsinque; 1964 [citado 2015 Jul 22]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>

Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Paraná R, Prata A, Barberino JS, et al. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil--Labrea hepatitis--and in central Africa--Bangui hepatitis). Rev Soc Bras Med Trop [Em linha]. SBMT; 1992 [citado 2015 Jul 21];25(3):155–60. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821992000300001&lng=en&nrm=iso&tlng=en

André F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. Vaccine [Em linha]. 2000 [citado 2015 Jul 21];18(SUPPL. 1):S20–2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683538>

Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). Clin Res Hepatol Gastroenterol [Em linha]. Elsevier Masson SAS; 2011;35(12):813–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2011.06.013>

Araújo TME, Monteiro CF de S, Mesquita GV, Alves ELM, de Carvalho KM, Monteiro RM. FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO POR HIV EM ADOLESCENTES. Rev Enferm UERJ [Em linha]. 2012;20(2):242–7. Disponível em: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/4072>.

Azeredo Costa E. Black fever of the Purus river. Some observations on a focus at “Praia do Inferno”, Boca do Acre-Amazonas. *Gaz Medica da Bahia* [Em linha]. 1970 [citado 2015 Jul 21];70(3):148–75. Disponível em: <http://www.cabdirect.org/abstracts/19722902326.html;jsessionid=C6D777C5B55E618E6E4ACEE58DE7C742>.

Bakhshipour A, Mashhadi M, Mohammadi M, SK N. Seroprevalence and risk factors of hepatitis delta virus in chronic hepatitis B virus infection in zahedan. [Em linha]. *Acta Med Iran*. 2013. p. 260–4. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23690107>

Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practice of infectious diseases [Em linha]. 2014 [citado 2015 Jul 21]. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=73pYBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Principles+and+Practice+of+Infectious+Diseases&ots=UYesgASzj6&sig=8y1xtaDhIXyzMzCWIOP T2vyukQY>

Bensabath G, Hadler S, Soares M. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis: prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *Jama* [Em linha]. 1987 [citado 2015 Jul 21]; Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=367317>

Bensabath G, Soares M do CP. A evolução do conhecimento sobre as hepatites virais na região amazônica: da epidemiologia e etiologia à prevenção. *Rev Soc Bras Med Trop* [Em linha]. 2004 [citado 2015 Jul 21];37(Suplemento II):14–26. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000700003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

BioMérieux. Manual de uso do kit Vikia HBsAg. Disponível em: http://www.biomerieux.com.br/servlet/srt/bio/brazil/dynPage?doc=BRZ_CLN_PRD_G_PRD_CLN_76>. Acesso em: 02 de set. de 2014.

Braga W, Brasil L, Souza R. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV) Infections in Lábrea, Purus River Basin, Western Brazilian Amazon. *Epidemiol e Serviços Saúde*, [Em linha]. 2004a [citado 2015 Jul 21];13(1):35–46. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?q=Prevalence+of+hepatitis+B+v%C3%ADrus+%28HBV%29+and+hepatitis+D+v%C3%ADrus+%28HDV%29+Infections+in+L%C3%A1brea%2C+Purus+River+Basin%2C+Western+Brazilian+Amazon&btnG=&hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5#0

Braga WSM. Infecção pelos vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: aspectos epidemiológicos. *Rev Soc Bras Med Trop* [Em linha]. SBMT; 2004 [citado 2015 Jul 21];37:9–13. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000700002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB de, Melo MS de, Rosas MDG, Castilho M da C, et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Em linha]. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços / Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde; 2004b [citado 2015 Jul 24];13(1):35–46. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742004000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Brasil LM, Fonseca JCF da, Souza RB de, Braga WSM, Toledo LM de. Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop* [Em linha]. 2003 Oct;36(5):565–70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000500004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. Programa Nacional de Hepatites Virais [Em linha]. 1st ed. Jr. AC de CT, Lara LT de R, editors. *Cad. Saude Publica*. Brasília - DF: Editora MS; 2002. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_da_assistencia_hepatites_virais_no_brasil.pdf

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de aconselhamento em hepatites virais [Em linha]. 1st ed. Araújo CL de F, Araújo MAL, Santos DF dos, Fernandes N, Wolffenbüttel K, Lobato CM de O, et al., editors. Cad. Saude Publica. Brasília / DF: Editora MS; 2005 [citado 2015 Jul 22]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Hepatites Virais: O BRASIL ESTÁ ATENTO [Em linha]. 3rd ed. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, editors. Série B. Textos Básicos Saúde. BRASÍLIA / DF: Editora MS; 2008 [citado 2015 Jul 22]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Caldas Ribeiro NR, Soares Campos G, Dias Angelo AL, Lorens Braga E, Santana N, Mesquita Soares Gomes M, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection. *Liver Int* [Em linha]. 2006 Aug;26(6):636–42. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2006.01280.x>

Casey J, Cote P, Toshkov I. Clevudine inhibits hepatitis delta virus viremia: a pilot study of chronically infected woodchucks. *Antimicrob agents ...* [Em linha]. 2005 [citado 2015 Jul 21]; Disponível em: <http://aac.asm.org/content/49/10/4396.short>

Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* [Em linha]. 1996 [citado 2015 Jul 21];174(5):920–6. Disponível em: <http://jid.oxfordjournals.org/content/174/5/920.short>

Chen C-J. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. JAMA [Em linha]. 2006 4;295(1):65. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.1.65>

Cunha NP, Magarinos-Torres R, Taouk MS, Matos GC. Adesão ao tratamento medicamentoso na hepatite C em hospital público federal do Rio de Janeiro, Brasil. Rev Bras Farmácia [Em linha]. 2009;90(3):180–5. Disponível em: http://www.rbfarma.org.br/files/pag_180a185_adesao_tratamento_210.pdf

Dantas T. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C e coinfeções com os vírus B e Delta no estado do Acre, Amazônia ocidental brasileira [Em linha]. Universidade de Brasília; 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10482/8157>

Destra AS, Angelieri DB, Bakowski E, Sassi SJG. RISCO OCUPACIONAL E MEDIDAS DE PRECAUÇÕES E ISOLAMENTO. Curso Infecção Relac. à Assist. à Saúde. São Paulo; 2004. p. 64.

Dias JA, Cerutti Júnior C, Falqueto A. Fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite B: um estudo caso-controle no município de São Mateus, Espírito Santo. Epidemiol e Serviços Saúde [Em linha]. 2014;23(4):683–90. Disponível em: http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_4875_.pdf

Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. J Viral Hepat [Em linha]. 2007 [citado 2015 Jul 21];14(s1):58–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17958644>

Farci P, Karayiannis P, Lai ME, Marongiu F, Orgiana G, Balestrieri A, et al. Acute and chronic hepatitis delta virus infection: Direct or indirect effect on hepatitis B virus replication? J Med Virol [Em linha]. 1988;26(3):279–88. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3204366>

Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000;46(3):420–6.

Ferreira MS, Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Rev Soc Bras Med Trop* [Em linha]. 2007;40(4):451–62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822007000400016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Fonseca JCF da. Hepatite D. *Rev Soc Bras Med Trop* [Em linha]. 2002;35(2):181–90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000200009&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Fonseca JCF Da. Histórico das hepatites virais. *Rev Soc Bras Med Trop* [Em linha]. 2010;43(3):322–30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000300022&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Fonseca JCF de. Hepatite Delta / Jose Carlos Ferraz da Fonseca ; prefacio de Mario Rizzetto [Em linha]. Imprensa Univ. UFAM; 1993 [citado 2015 Jul 22]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000132&pid=S0037-868220020000900013&lng=pt

Hadziyannis SJ. HEPATITIS D. *Clin Liver Dis* [Em linha]. 1999;3(2):309–25. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326105700702>

Hughes S a., Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* [Em linha]. Elsevier Ltd; 2011 [citado 2015 Jul 22];378(9785):73–85. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9)

Husa P, Linhartová A, Nemecek V, Husová L. Hepatitis D. *Acta Virol* [Em linha]. 2005 [citado 2015 Jul 21];49(4):219–25. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402678>

IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. IBGE | Cidades | Acre | Sena Madureira | Estimativa da População 2014 [Em linha]. *Diário Of. da União*. 2014 [citado 2015 Jul 22]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=120050&idtema=130&search=acre|sena-madureira|estimativa-da-populacao-2014->

Liu C-J, Kao J-H, Chen D-S. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* [Em linha]. 2005 ;25(6):1097–107. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2005.01177.x>

Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, Trepo C, Vitvitski L, Parvaz P, et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol Hepatol* [Em linha]. 2006 [citado 2015 Jul 21];21(5):863–8. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2006.04298.x/full>

Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Larry J, Joseph L. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18th ed. *Harrison Principios Med. interna*. 2012.

Mattos AA De, Dantas-Corrêa EB. *Tratado De Hepatologia* [Em linha]. 1st ed. Ed. RUBIO. Rubio; 2010. Disponível em: <http://www.ciadoslivros.com.br/tratado-de-hepatologia-68273-p128609>

McFarlane IG, Chaggar K, Davies SE, Smith HM, Alexander GJ, Williams R. IgA class antibodies to hepatitis delta virus antigen in acute and chronic hepatitis delta virus infections. *Hepatology* [Em linha]. 1991 [citado 2015 Jul 21];14(6):980–4. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.1840140605/abstract>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde – Portal da Saúde - www.saude.gov.br - Cidadão [Em linha]. Portal da Saúde. 2015 [citado 2015 Jul 24]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/>

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST A e HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções [Em linha]. 1st ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos. BRASÍLIA – DF: Editora MS; 2011 [citado 2015 Jul 22]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/prot_clinico_diretrizes_terapeuticas_hep_b.pdf

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST A e HV. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais [Em linha]. Ano III. Coordenação de Vigilância I e P-V, editor. Brasília - DF: Ed. Premium; 2012. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/bol-etim-epidemiol-gico-hepatites-virais-2012-ve-12026.pdf>

Mumtaz K, Ahmed US, Memon S, Khawaja A, Usmani MT, Moatter T, et al. Virological and clinical characteristics of hepatitis delta virus in South Asia. *Virology J* [Em linha]. BioMed Central Ltd; 2011;8(1):312. Disponível em: <http://www.virologyj.com/content/8/1/312>

Nguyen TT, Lingappa VR. Doença hepática. In: Carvalho SB de, editor. *Fisiopatologia da Doença Uma Introdução à Med Clínica*. 5th ed. Porto Alegre: McGraw-Hil Interamericana do Brasil Ltda.; 2007. p. 332–67.

Nunes HM, Soares M do CP, Brito EM de F, Alves MM, Souza O do S da C, Borges AM, et al. Prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A, B, C e D na demanda de um hospital no Município de Juruti, oeste do Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde* [Em linha]. 2010;1(2):105–11. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232010000200013&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Paraná R, Kay A, Miguel J, Lobato C, Molinet F, Tauil P, et al. P.334 HDV genotypes in the western Brazilian Amazon region: a preliminary report. *J Clin Virol* [Em linha]. 2006 [citado 2015 Jul 21];36(3):S164. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/75/3/475.short>

Paraná R, Nunes VS, Macêdo RS, Oliveira CC de, Oliveira AC. DIVERSIDADE GENÔMICA DO VÍRUS DA HEPATITE B. *Gaz Médica da Bahia* [Em linha]. 2009;79(2):37–8. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/1010>

Parolin MB, Reason IJM. Apoptose como mecanismo de lesão nas doenças hepatobiliares. *Arq Gastroenterol* [Em linha]. 2001;38(2):138–44. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032001000200011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int* [Em linha]. 2011;31(1):7–21. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x>

Patel T. APOPTOSIS IN HEPATIC PATHOPHYSIOLOGY. *Clin Liver Dis* [Em linha]. 2000 May;4(2):295–317. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326105701124>

Régia K, Oliveira V De. Co-Infecção HBV / HDV HBV / HDV Co-Infection. *Gaz méd Bahia* [Em linha]. 2006;76(1):64–8. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/341/330>

Rios MC, Carvalho RGB, Rios PS de S. Avaliação da adesão farmacoterapêutica em pacientes atendidas em um programa assistencial ao idoso. *Rev Bras Farmácia* [Em linha]. Aracaju/SE; 2014;95(1):544–60. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/522-ARTIGO-ORIGINAL-544-560.pdf>

Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and the disease. *J Hepatol* [Em linha]. 1990 [citado 2015 Jul 21];11(SUPPL. 1):S145–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2079573>

Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* [Em linha]. 1977 [citado 2015 Jul 21];18(12):997–1003. Disponível em: <http://gut.bmj.com/content/18/12/997.abstract>

Rizzetto M, Gocke D, Verme G, Shih J-K, Purcell R, Gerin J. INCIDENCE AND SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO DELTA ANTIGEN IN HEPATITIS B VIRUS INFECTION. *Lancet* [Em linha]. 1979 [citado 2015 Jul 21];314(8150):986–90. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673679925613>

Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High Serum Levels of HDV RNA Are Predictors of Cirrhosis and Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis Delta. *Wedemeyer H*, editor. *PLoS One* [Em linha]. 2014 ;9(3):e92062. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0092062>

Samuel D, Zignego AL, Reynes M, Feray C, Arulnaden JL, David MF, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology* [Em linha]. 1995 [citado 2015 Jul 21];21(2):333–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843702>

Santos JB. Febre Negra na região de Lábrea (AM); estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. Universidade de Brasília; 1978.

Santos JB. Febre Negra na região de Lábrea (AM); estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. *Rev patol trop* [Em linha]. 1983 [citado 2015 Jul 22];12(1):53–143. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi->

bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILAC
S&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=162810&indexSearch=ID

Silva AL da, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, Santos ET, Santana LA, Henriques BD, et al. Hepatites virais : B , C e D : atualização *. Rev Bras Clínica Médica [Em linha]. 2012;10(3):206–18. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILAC S&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=621489&indexSearch=ID>

Silva R do SU da, Ribeiro SAL, Silveira RP, Freitas M dos S. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc total) em candidatos à doação de sangue no Estado do Acre, 2002. Rev Soc Bras Med Trop [Em linha]. SBMT; 2006 [citado 2015 Jul 22];39(2):179–82. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000200009&lng=en&nrm=iso&tIng=pt

Simoës P, Asaad A, Abed J, Engelson ES, Kotler DP. Effect of Gender on the Response to Hepatitis C Treatment in an Inner-City Population. Women's Heal Issues [Em linha]. Jacobs Institute of Women's Health; 2015;25(3):289–93. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1049386715000250>

Smedile A, Paganin S, Rizzetto M. Hepatite Delta: História Natural, transmissão e imunodiagnóstico. In: Focaccia R, editor. Tratado de Hepatites Virais [Em linha]. 2a ed. Atheneu; 2003. p. 331–43. Disponível em: <http://www.atheneu.com.br/index.php/fale-conosco>

Souza MG De, Passos ADC, Machado AA, Figueiredo JF de C, Esmeraldino LE. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. Rev Soc Bras Med Trop [Em linha]. 2004;37(5):391–5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000500004&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt

- Su C, Huang Y, Huo T, Shih HH, Sheen I, Chen S, et al. Genotypes and Viremia of Hepatitis B and D Viruses Are Associated With Outcomes of Chronic Hepatitis D Patients. *Gastroenterology* [Em linha]. 2006;130(6):1625–35. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850600062X>
- Tavares-Neto J, Almeida D, Soares MC, Uchoa R, Viana S, Darub R, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in the Western Brazilian Amazon region (Rio Branco, Acre): a pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. *Brazilian J Infect Dis* [Em linha]. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing*; 2004 [citado 2015 Jul 22];8(2):133–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702004000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* [Em linha]. 2005 [citado 2015 Jul 22];73(4):808–14. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/73/4/808.short>
- Van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, et al. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. *Dig Liver Dis* [Em linha]. *Editrice Gastroenterologica Italiana*; 2015;47(7):577–83. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865815002686>
- WHO. WHO | Research [Em linha]. World Health Organization; 2005 [citado 2015 Jul 21]. Disponível em: <http://www.who.int/denguecontrol/research/en/>
- Winer BY, Ploss A. Determinants of hepatitis B and delta virus host tropism. *Curr Opin Virol* [Em linha]. Elsevier B.V.; 2015;13:109–16. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625715000930>

Wu J-C, Chen T-Z, Huang Y-S, Yen F-S, Ting L-T, Sheng W-Y, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* [Em linha]. 1995a [citado 2015 Jul 22];108(3):796–802. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508595904530>

Wu J-C, Chen T-Z, Huo T-I, Lee S, Choo K-B, Chen C-M. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet* [Em linha]. 1995b [citado 2015 Jul 24];346(8980):939–41. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695915583>

Wu J-C, Chen T-Z, Huang Y-S, Yen F-S, Ting L-T, Sheng W-Y, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* [Internet]. 1995 Mar [cited 2015 Jul 22];108(3):796–802. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508595904530>

ANEXOS

Anexo A

FORMULÁRIO PESQUISA “ESTUDO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DA HEPATITE DELTA NO MUNICÍPIO DE SENA MADUREIRA-ACRE”.

Data: _____ de _____ de 2014.

Endereço:

Ponto de Referência:

Telefones para contato:

_____ / _____

Quantas pessoas moram em sua residência?

- Uma Duas Três Quatro Cinco Seis Sete Oito Nove Dez
 > Dez

Pessoas da residência que provavelmente serão voluntários na pesquisa:

Parentesco _____

Parentesco _____

Parentesco _____

Parentesco _____

AVALIAÇÃO INDIVIDUAL

Nome completo: _____

Idade: _____ anos meses dias Data do nascimento:

_____/_____/_____

Sexo: Masculino Feminino Profissão: _____

Local de trabalho:

Telefone(s) para contato: _____ / _____

Dia e Hora que provavelmente será encontrado em sua residência:

Você já fez algum exame para saber se tem hepatite B ou C?

Não Sim Não sabe/não lembra

Caso tenha feito, qual foi o resultado?

Confirmou hepatite B Confirmou hepatite C

O resultado foi negativo Não sabe informar ou não lembra

Você já foi submetido a alguma cirurgia?

Sim (Há quantos anos? _____) Não Não lembra/não sabe

Já recebeu transfusão de sangue?

Sim (Há quanto tempo? _____) Não Não lembra/não sabe

Você já foi submetido a alguma cirurgia? Sim Não

Se sim: qual o tipo? _____ Há quantos anos?

Tem alguma tatuagem Sim Não

Você compartilha(ou) algum objeto de uso pessoal (escova de dentes, lâminas de barbear, tesourinha, alicate de unhas, etc) ? Sempre Nunca Às vezes

Você já morou com alguém que tivesse hepatite B ou C?

Sim Não Não sabe

Você já manteve relação sexual sem preservativo com alguém que você soubesse que tinha hepatite B ou C? Sim Não Não sabe

Você já usou bebida alcoólica de forma abusiva? Não Sim

Com que frequência você tomava bebida alcoólica?

Nunca Sempre Às vezes

Atualmente você usa bebida alcoólica? Não Sim

Com que frequência você toma bebida alcoólica Nunca Sempre Às vezes

Você fuma ou fumou por período igual ou maior que 5 anos? Não Sim

Quantos cigarros você fumava (ou fuma) por dia? _____

Durante quanto tempo você fumou (ou fuma)? _____

Você usa ou já usou drogas ilícitas injetáveis ou cheirou? Não Sim

Você já fez exame para saber se tem HIV? Não Sim Não sabe

Qual foi o resultado? Negativo Positivo Não sabe/não lembra

Você tem alguma doença? Não Sim Não sabe/não lembra

Se sim, quais?

Hipertensão arterial Diabetes Doença cardíaca

Outras: _____

Outras: _____

Você já vomitou sangue alguma vez?

Não Sim Não sabe/não lembra

EXAME FÍSICO

Peso corporal: _____ Altura _____

Pressão arterial: _____

Circunferência abdominal _____ cm (ao nível da cicatriz umbilical)

Pele e mucosas:

Normocoradas Hipocoradas (+ ou ++) Hipocoradas (+++ ou ++++)

Ictéricas (+ ou ++) Ictéricas (+++ ou ++++)

Outros achados: _____

Tórax:

Inspeção: Normal Alterada _____

Telangiectasias Presentes Ausentes

Ginecomastia (só no caso de sexo masculino) Presente Ausente

Ausculta pulmonar : Normal Alterada _____

Outros achados: _____

Abdome

Inspeção: Normal Alterada _____

Circulação colateral Presente Ausente

Palpação Normal Alterada _____

Fígado Palpável (____ cm) Não palpável

Baço Palpável (____ cm) Não palpável

Ascite Presente (leve moderada volumosa) Ausente

Dor à palpação Presente Ausente

Se presente, qual a região da dor?

Hipocôndrio direito Hipocôndrio esquerdo Hipogástrico

Epigástrico Flanco Direito Flanco Esquerdo

Outra _____

Extremidades

Eritema palmar Presente Ausente

Flapung Presente Ausente

Edema de MMII Presente (Cruzes: _____) Ausente

Edema de MMSS Presente (Cruzes: _____) Ausente

Outros achados ao exame físico:

RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS REALIZADOS:

Data coleta da amostra sanguínea: ____/____/____

Glicemia capilar: _____

Teste rápido VHB Positivo Negativo Inconclusivo

Teste rápido VHC Positivo Negativo Inconclusivo

Teste rápido 1 para HIV Positivo Negativo Inconclusivo

Teste rápido 2 para HIV Positivo Negativo Inconclusivo

Sorologia para VHB:

HBsAg: Positivo Negativo

Anti-HBc total: Positivo Negativo

Anti-HBs Positivo Negativo

Anti-HCV Positivo Negativo

Anti-HDV Positivo Negativo

Sorologia para HCV

Reagente Não reagente Não realizada

Sorologia para HIV

ELISA Reagente Não reagente

IFI Reagente Não reagente

2ª amostra para testar HIV

Reagente Não reagente Não realizada

Assinatura do responsáveis pelo preenchimento dos dados:

.....

.....

ANEXO B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pós informado.



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

(Obrigatório para Pesquisa Clínica realizada em Seres Humanos – resolução nº 466 de 12.12.2012 – CNS).

Convido o (a) Senhor (a), para participar de um estudo denominado: "ESTUDO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DA HEPATITE DELTA NO MUNICÍPIO DE SENA MADUREIRA-ACRE". Cujos objetivos são detectar os portadores do vírus da hepatite Delta (VHD), entre infectados pelo vírus da hepatite B (VHB) e, verificar os aspectos clínicos e epidemiológicos da hepatite crônica B e Delta.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: Alan Hudson Areal (mestrando) e João Barberino Santos (orientador) e Raymundo Paraná (co-orientador). E com eles pode-se manter contato pelos telefones: 68- 3223-8353 ou 68-3223-8790, ou através do telefone celular: (68) 9982-1235; Email: alan.areal@bol.com.br

I. EXPLICAÇÕES SOBRE O PROJETO DE PESQUISA AO PARTICIPANTE

1. A hepatite Delta é uma doença frequente no Estado do Acre, mas apesar disso, não se sabe quantas pessoas que moram em Sena Madureira são portadoras do vírus da hepatite B e Delta;
2. Esse projeto vai tentar mostrar como está a situação da Hepatite Delta entre os moradores do município de Sena Madureira – Acre.
3. Para participar desse projeto a pessoa deverá se apresentar voluntariamente, responderá a algumas perguntas, depois será examinada pelo médico pesquisador e, depois terá seu sangue coletado para que possa ser feito um exame de sorologia para hepatite B e Delta;
4. Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa identificá-lo (a), inclusive as indagações contidas no questionário de perguntas sobre uso de drogas e ou quaisquer outras perguntas prestada a pesquisa, será mantido em total sigilo;

*Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde – Núcleo de Medicina Tropical
Campus Darcy Ribeiro – Bairro: Asa Norte – CEP: 70.910-900
Brasília/DF – Telefone: (61) 3107-1947*


Dr. Alan Areal
INFECTOLOGISTA
CRM/AC 843



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

5. Será coletado sangue, na quantidade de 20ml, obtido por punção venosa periférica no antebraço, utilizando material descartável e obedecendo todas as normas de segurança estabelecidas. A coleta da amostra de sangue na quantidade prevista pelo Projeto deverá ser por punção venosa com Venojet ou similar, e deverá assim ser para com os pacientes em função de se conhecer as características bioquímicas, hepatológicas e imunitárias de possíveis portadores. Informamos ainda que, se por ventura ocorrer algum tipo de intercorrência relacionada à coleta de sangue venoso, como por exemplo: Flebite, Hematoma, Infiltração, Extravasamento, Dor no local da punção venosa.

Em ocorrer alguma dessas alterações citadas, o que desde já informamos que são consideradas raras e de fácil condução clínica para sua reversão, todos os participantes receberão o atendimento médico necessário e, todas as medidas serão adotadas para sanar e, corrigir sem danos aos participantes da pesquisa o possível dano estabelecido.

A Flebite é a inflamação de uma veia devido a uma irritação química ou mecânica, caracterizada por uma área avermelhada e quente ao redor do local da inserção ou ao longo do trajeto da veia.

Rotinas para o tratamento de Flebite, Hematoma e Dor após punção venosa:

- Aplicar compressas de gelo durante 15 minutos, quatro vezes ao dia, nas primeiras 24 h.
- Posteriormente aplicar calor local até cessarem os sinais flogísticos (sinais de inflamação local).

Podendo ser realizado ainda a internação hospitalar se assim necessário após avaliação e critério clínico, onde será introduzido uso de analgésicos e ou antiinflamatórios, medidas físicas, como já mencionadas acima e, inclusive todo e qualquer tratamento hospitalar relacionado ao caso com o devido acompanhamento do médico pesquisador e responsável pela pesquisa até a reversão e cura completa do possível dano ocorrido.

6. Todo o material usado na coleta do sangue da pessoa que participar do projeto será descartável, não havendo riscos de transmissão de doenças à pessoa envolvida na pesquisa;

7. Os resultados das sorologias para hepatite B e Delta, serão entregues pelo LACEN, dentro de 60 dias aproximadamente a contar da data da coleta da amostra de sangue;

*Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde – Núcleo de Medicina Tropical
Campus Darcy Ribeiro – Bairro: Asa Norte – CEP: 70.910-900
Brasília/DF – Telefone: (61) 3107-1947*


Dr. Alair Areal
INFECTOLOGISTA
CRM/AC 843



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

8. Não haverá nenhuma remuneração financeira para as pessoas que concordarem em participar desta pesquisa;

9. Não haverá indenização, além das previstas em lei, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa em questão;

10. Estou ciente de que a qualquer momento poderei desistir de participar deste projeto, sem nenhum prejuízo no meu acompanhamento e/ou tratamento que porventura possa estar sendo submetido;

II. CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Declaro que, após ter sido esclarecido (as) sobre os riscos e benefícios deste estudo, conforme acima definido, concordo em participar na qualidade de participante no Projeto de Pesquisa referido.

Este projeto foi submetido à aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947, Email: cepfs@unb.br ou endereço: Faculdade de Ciências da Saúde – Campus Darcy Ribeiro. Bairro: Asa Norte. CEP: 70.910-900. Brasília - UF: DF.

Este documento será elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o participante da pesquisa, estas deverão ser rubricadas pelo participante e pelo pesquisador.

Sena Madureira-AC, de..... de.....

Assinatura do participante

Dr. Alan Areal
INFECTOLOGISTA
CRM/AC 843

Assinatura e carimbo do Pesquisador

Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde – Núcleo de Medicina Tropical
Campus Darcy Ribeiro – Bairro: Asa Norte – CEP: 70.910-900
Brasília/DF – Telefone: (61) 3107-1947

ANEXO C

Aprovação do Projeto CEP/FS-UNB N° 684.483 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – DF, em 11 de junho de 2014.



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO VIRUS DA HEPATITE DELTA NO MUNICÍPIO DE SENA MADUREIRA-ACRE-BRASIL.

Pesquisador: ALAN HUDSON GANUM AREAL

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 23120313.4.0000.0030

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 684.483

Data da Relatoria: 11/06/2014

Apresentação do Projeto:

A Hepatite Delta é uma doença causada pela presença no sangue do vírus Delta (VHD), que foi descoberto em 1977 por Mário Rizzetto e cols, é considerado como o mais patogênico entre os vírus hepatotrópicos. A infecção pelo vírus da Hepatite Delta ocorre de duas maneiras: Como coinfeção com o vírus da Hepatite B (VHB) em indivíduos saudáveis e, a outra forma como superinfecção, em pacientes portadores crônicos do vírus da Hepatite B (VHB).

A infecção pelo vírus da Hepatite Delta ocorre de duas maneiras: Como coinfeção com o vírus da Hepatite B (VHB) em indivíduos saudáveis e, a outra forma como superinfecção, em pacientes portadores crônicos do vírus da Hepatite B (VHB). A expressão clínica da infecção aguda pelo VHD adquirida através da coinfeção varia das alterações enzimáticas até sua evolução a doença fulminante. A doença aguda do HDV adquirida através da

superinfecção é geralmente grave e, algumas vezes acompanhada de icterícia e alterações da função hepática. A infecção crônica pelo HDV se observa raramente nos portadores sãos do HBsAg. Não existem aspectos clínicos específicos próprios da progressão da Hepatite Delta da forma aguda à forma crônica, esta se reconhece de outro modo nas amostras de sangue, coletadas após episódio agudo, através da soroconversão para IgG anti-HD, pelo aumento de IgM anti-HD e pela presença do HDV RNA no soro. A Hepatite pelo vírus Delta (VHD) se constitui em um sério

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 684.483

problema de saúde pública no Estado do Acre, e na Amazônia Brasileira, sendo os estados do Acre, Rondônia e Amazonas, os principais estados de concentração da Hepatite Delta, com a maior prevalência do país. A transmissão do VHD ocorre principalmente por via parenteral e apresenta os mesmos mecanismos de transmissão do VHB. Essa transmissão poderia ocorrer por exposição inaparente, relacionando-se com efrações da pele por picadas de insetos ou através das mucosas. Estudos realizados na Amazônia, sobre a prevalência do VHB e VHD entre familiares de portadores de ambos os vírus, sugerem que esses familiares constituem reservatórios para a transmissão da infecção e que os irmãos são de grande importância para a circulação do VHB e do VHD, adquirindo dessa forma, transmissão de caráter horizontal e familiar. No Acre a existência de transmissão intrafamiliar do vírus da Hepatite B, tem sido associada ao uso de objetos pessoais, como o compartilhamento de escovas de dentes, lâminas de barbear, alicate de unhas, mostrando assim, uma considerável transmissão do vírus, e conseqüentemente, transmissão do vírus Delta no Estado do Acre (Lobato et al. 2006). Em candidatos à doação de sangue no estado do Acre evidenciou-se que 54,8% da população do município de Rio Branco-AC, já havia apresentado contato com o vírus da Hepatite B (VHB), fato esse considerado alarmante para a população local, e indicativo do risco de surgimento de casos novos de Hepatite Delta nesta população (Silva et al. 2006). A Hepatite Delta é doença de notificação compulsória. Segundo dados da vigilância epidemiológica estadual, existem alguns municípios acreanos em que há poucos casos notificados, possivelmente devido à sub-notificação, levando-se em consideração que, uma grande parcela da população apresenta sorologia positiva para Hepatite Delta no município de Sena Madureira. A informação etio-epidemiológica sobre a Hepatite Delta é de vital importância, porque permite identificar áreas e situações populacionais de risco, e direcionar com maior chance de êxito os investimentos e as medidas de controle de prevenção da doença pelos Serviços de Saúde Pública. Tavares Neto et al. em 1999, durante uma campanha de vacinação em massa contra o vírus da Hepatite B no Estado do Acre, detectou em uma amostra de conveniência soropositividade de 3,3% entre os indivíduos vacinados contra a Hepatite B na população acreana, e que apenas 39% da população não havia tido contato com o Vírus da Hepatite B. Por meio de um estudo soropidemiológico realizado em doze municípios acreanos, também foi demonstrado elevada prevalência para o HBsAg presente na população de 12 (doze) municípios acreanos (Viana et al.,2005).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 664.483

Detectar os portadores VHD entre infectados pelo VHB e verificar os aspectos clínicos e epidemiológicos da hepatite crônica B e Delta.

Objetivo secundário

Determinar a frequência do vírus da Hepatite Delta (VHD) em pacientes infectados pelo vírus da Hepatite B (VHB) no município de Sena Madureira;

Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos portadores do vírus da Hepatite Delta no município de Sena Madureira.

Comparar as características clínicas e epidemiológicas das duas infecções.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Houve por parte do pesquisador uma modificação satisfatória quanto aos possíveis riscos e benefícios elencando de maneira clara as possibilidades de risco envolvendo os sujeitos da pesquisa como se observa: Em caso de algum tipo de intercorrências relacionada à coleta de sangue venoso, como por exemplo: Flebite, Hematoma, Infiltração, Extravasamento, Dor no local da punção venosa. Em ocorrer alguma dessas alterações citadas, o que desde já informamos que são consideradas raras e de fácil condução clínica para sua reversão, todos os participante receberão o atendimento médico necessário e, todas as medidas serão adotadas para sanar e, corrigir sem danos aos participantes da pesquisa o possível dano estabelecido. A Flebite é a inflamação de uma veia devido a uma irritação química ou mecânica, caracterizada por uma área avermelhada e quente ao redor do local da inserção ou ao longo do trajeto da

veia. Rotinas para o tratamento de Flebite, Hematoma e Dor após punção venosa: - Aplicar compressas de gelo durante 15 minutos, quatro vezes ao dia, nas primeiras 24 h. - Posteriormente aplicar calor local até cessarem os sinais flogísticos (sinais de inflamação local). Podendo ser realizado ainda a internação hospitalar se assim necessário após avaliação e critério clínico, onde será introduzido uso de analgésicos e ou antiinflamatórios, medidas físicas, como já mencionadas acima e, inclusive todo e qualquer tratamento hospitalar relacionado ao caso com o devido acompanhamento

do médico pesquisador e responsável pela pesquisa até a reversão e cura completa do possível dano ocorrido. Com relação às indagações sobre o comportamento social do participante da pesquisa, caso o paciente se sinta constrangido em responder alguma pergunta do questionário, o mesmo não será obrigado a respondê-la e aqueles que responderem terão suas respostas mantidas em caráter de sigilo, sendo garantida a

confidencialidade ao informante e que não serão divulgadas a identidade das fontes de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 684.483

informação. Quanto aos benefícios o pesquisador cita: Pretende-se que as informações auferidas na realização desta pesquisa clínico-epidemiológica, permita uma visão mais acurada sobre a verdadeira situação da Hepatite Delta no município, podendo dessa forma contribuir para a tomada de decisão sobre medidas e estratégias no combate a redução do número de casos da doença. Esse estudo poderá ser uma ferramenta importante de auxílio ao combate a essa moléstia tão agressiva que historicamente vem trazendo ao longo do tempo uma dura e cruel realidade aos moradores desta região, com a morte de muitos de seus

familiares. A população de áreas mais isoladas e pessoas não vacinadas contra o VHB, são os grupos que mais estão expostos a contrair a infecção, seja por estarem inseridos diariamente em um ambiente de risco, ou por não terem a percepção e nem valorizarem o risco de sua condição de não vacinados, e por isso mesmo, não buscam voluntariamente a vacinação e nem realizam de forma preventiva os testes para detecção do vírus da Hepatite B e Delta. Por outro lado, a incidência real da Hepatite Delta no município é desconhecida, principalmente porque muitos casos não são diagnosticados e nem a doença é notificada

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo do tipo descritivo transversal, referente à dissertação de Mestrado do médico infectologista Alan Hudson Ganun Areal do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob orientação do Prof. Dr. João Barberino Santos e co-Orientação do Prof. Dr. Raymundo Paraná. A pesquisa consistirá em análise de Hepatite B e Delta em pacientes atendidos rotineiramente no ambulatório de saúde da cidade de Sena Madureira. A amostra consistirá de 450 sujeitos e será obtida por conveniência definida pelo período disponível para a execução do estudo (12 meses). Como critério de inclusão o autor descreve: 1) Ter diagnóstico sorológico comprovado de hepatite B com ou sem marcadores sorológicos para o vírus Delta; 2) Realizar acompanhamento na Unidade Básica de Saúde "Carlos Afonso Vieira Araújo", no município de Sena Madureira; 3) Qualquer idade; 4) Ambos os sexos; 5) Aceitar participar voluntariamente da pesquisa e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Como critério de exclusão em, sua mais recente submissão, 19/05/2014 o pesquisador considera os menores de idade e a população indígena. O instrumento de investigação consistirá em: A) anamnese com informações a respeito de condições de saneamento de moradia, uso de drogas injetáveis, profissão, transfusão de sangue e de hemoderivados, hábitos sexuais, número de parceiros (as), uso de preservativos, contato com portadores de hepatites, casos confirmados na família, tatuagens, consumo de chás e bebidas alcoólicas; B) exame físico; atentando principalmente para as características hepáticas, grau e tipo

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



de icterícia, febre, sinais de insuficiência hepática, sinais de acometimento extrahepático, como artropatias, glomerulonefrites, polimialgias; C) coleta de 10 ml de sangue, obtido por venopunção, obedecendo todas as normas de segurança, utilizando-se luvas e seringas descartáveis para análise de elementos figurados padrão; d) coleta adicional de 10 ml de sangue, obtido por punção venosa, obedecendo-se todas as normas de segurança, utilizando-se luvas e seringas descartáveis; para marcadores sorológicos de Hepatites B e Delta. Esses exames serão realizados no município de Sena Madureira; Biópsia Hepática, quando possível será realizada no Hospital das Clínicas no município de Rio Branco. Em sua última submissão o pesquisador exclui a possibilidade de realização de biópsia nos sujeitos da pesquisa. O pesquisador submeteu a este CEP a seguinte documentação: 1) Folha de rosto; 2) Termo de responsabilidade e compromisso do pesquisador; 3) Termo de ciência de instituição co-participante com assinatura do Superintendente do Hospital das Clínicas da Fundação Hospital Estadual do Acre – Sr. Carlos Eduardo Alves; 4) Carta de anuência de professor orientador assinada pelo Prof. Dr. Paulo César de Jesus; 5) Carta de encaminhamento assinada pelo Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, Coordenador do programa de Pós-graduação em Medicina Tropical – UnB; 6) Currículo lattes do pesquisador e do Prof. Dr. Raymundo Paraná Ferreira Filho e do Prof. Dr. João Barberino Santos ; 7) Projeto de pesquisa, acompanhados de cronograma de atividades e planilha de custos; 8) Termo de Consentimento Livre e esclarecido, 9) resubmissão de projeto de pesquisa em 19/05/2014 e, 10) declaração afirmando que não será incluída na amostra população indígena. A documentação apresentada acompanha as determinações da resolução 466/2012 CNS/MS. Os currículos dos pesquisadores são compatíveis com a complexidade do projeto. A planilha de custos é proporcional ao desenvolvimento da pesquisa sendo intenção do pesquisador a submissão do projeto à agência de fomento. O cronograma de atividades encontra-se adequado ao período de submissão do projeto a este CEP. Em sua carta de justificativa e em resposta a este CEP o pesquisador descreve o encaminhamento de novo TCLE, Termo de anuência de co-participante, com assinatura do Superintendente do Hospital das Clínicas da Fundação Hospital Estadual do Acre – Sr. Carlos Eduardo Alves encontrava-se estruturado de maneira incorreta. Em nova submissão houve correção do documento conforme estabelece a resolução 466/2012 CNS/MS; e, Termo de Consentimento Livre e esclarecido encontra-se com cabeçalho da Universidade de Brasília, explicação das alterações hepáticas relacionadas e dos exames pretendidos. A formulação na modalidade convite, os possíveis riscos e a maneira clara de quais as medidas que serão adotadas em caso de intercorrências estão claros, a possibilidade de realização de biópsia, conforme descrito no projeto anterior foi suprimida e os critérios de exclusão deixam clara a não

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 684.483

participação de menores e indígenas no projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de responsabilidade e compromisso do pesquisador encontra-se satisfatório conforme as determinações da resolução 466/2012 CNS/MS. O Termo de ciência de instituição co-participante com assinatura do Superintendente do Hospital das Clínicas da Fundação Hospital Estadual do Acre – Sr. Carlos Eduardo Alves encontrava-se estruturado de maneira incorreta. Em nova submissão houve correção do documento conforme estabelece a resolução 466/2012 CNS/MS; e, Termo de Consentimento Livre e esclarecido encontra-se com cabeçalho da Universidade de Brasília, explicação das alterações hepáticas relacionadas e dos exames pretendidos. A formulação na modalidade convite, os possíveis riscos e a maneira clara de quais as medidas que serão adotadas em caso de intercorrências estão claros, a possibilidade de realização de biópsia, conforme descrito no projeto anterior foi suprimida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando o atendimento as solicitações deste CEP quanto ao cumprimento da Resolução 466/2012 CNS MS e os esclarecimentos prestados quanto ao perfil da amostra que será utilizada para o desenvolvimento do projeto somos de parecer favorável ao seu desenvolvimento.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 11 de Junho de 2014

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br

